

Revista SAFYBI

Volumen 57

N° 155

Septiembre de 2017

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

REVISTA

SAFYBI

ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FARMACIA
Y BIOQUÍMICA INDUSTRIAL



Visite nuestra
revista
online en

www.safybi.org



SAFYBI: CONGRESO, JORFYBI Y EXPOFYBI

**25 AÑOS DE ANMAT: "La Salud como propósito,
la Ciencia Reguladora como estrategia"**

CONICET: Electroforesis capilar

USP: Cero tolerancia y uniformidad de contenido



Más de 5,000 impurezas desde Atorvastatina hasta Zopiclona



**LGC ofrece más de 5000
materiales de referencia
para identificar y cuantificar
impurezas en APIs, producto
terminado y excipientes.**

- Obtenga todas las impurezas desde un único proveedor.
- Más de 5000 impurezas de importantes proveedores.
- Cumpla con las directrices ICH, Q3A y Q3B.
- Las impurezas manufacturadas por LGC vienen con el certificado de análisis mas detallado.
- LGC ofrece impurezas customizadas.

www.lgcstandards.com / www.damicosistemas.com



Para más información contáctese con nuestro Departamento de Ventas

Paracas 51 (C1275AFA) C.A.B.A. Argentina - Tel/Fax: 54 11 5368-6610 ventas@damicosistemas.com



CIMA[®]
Industries Inc.
Pharmaceutical Equipment

SOLUCIONES INTEGRALES EN EQUIPAMIENTO

FARMACÉUTICA / VETERINARIA / QUÍMICA / COSMÉTICA / NUTRACÉUTICA

Basándonos en los requerimientos del mercado y los estándares cGMP, proveemos soluciones eficientes, confiables y calificadas con la mejor relación costo-beneficio para la industria en la región.

EQUIPOS PARA PROCESO Y EMPAQUE

PARA INYECTABLES DE BAJO Y GRAN VOLUMEN,
SÓLIDOS ORALES, SEMISÓLIDOS Y LÍQUIDOS

SERVICIOS

- Automatización
- Instalación y capacitación
- Calificación
- Mantenimiento preventivo
- Asistencia técnica

ASESORÍA

- Diseño de plantas
- Implementación de procesos
- Requerimientos técnicos de infraestructura
- Cómo iniciar su negocio

Representante exclusivo

grupo
SINOTEK[®]
SOLUCIONES Y SERVICIOS PARA LA INDUSTRIA DE PROCESAMIENTO

ARGENTINA

Fragata Trinidad 1539
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
CP 1440. República Argentina.
Tel. + 54 11 4686 3868
www.gruposinotek.com

distribuidores:

	usa@cimaindustries.com
	mexico@cimaindustries.com
	ca@cimaindustries.com
	panama@cimaindustries.com
	colombia@cimaindustries.com
	brasil@cimaindustries.com
	argentina@cimaindustries.com
	chile@cimaindustries.com
	china@cimaindustries.com

sales@cimaindustries.com
www.cimaindustries.com

MÁS DE 2500
EQUIPOS VENDIDOS
A NUESTROS CLIENTES
DEL CONTINENTE
AMERICANO
EN ESTOS ÚLTIMOS
10 AÑOS
AVALAN NUESTRA
TRAYECTORIA



Pipeta electrónica Picus®. Disfrute de su trabajo con un diseño completamente ergonómico, pesa solo 100 g, máxima precisión y repetibilidad, certificado de calibración en 3 puntos, acreditación ISO 17025 incluida. Programable. Protocolos de hasta 10 pasos. Batería recargable. Autonomía de 24 h. Sartorius Argentina S.A. leadsarg@sartorius.com
www.sartorius.com/es

Nueva Comisión Directiva

Presidente:

Dra. Mirta B. Fariña

Vicepresidente:

Dr. Federico E. Montes de Oca

Secretario:

Dr. Claudio Vilariño

Prosecretaria:

Dra. Susana B. Muñoz

Tesorero:

Dr. Jorge Ferrari

Protesorero:

Dr. Elías B. Gutman

Vocales Titulares:

Dra. Laura Botta

Dra. Marta Fasanella

Dra. Verónica Gerber

Dr. Alejandro A. Meneghini

Dr. Luis Moyano

Dra. Viviana Ureña

Vocales Suplentes:

Dra. Viviana Boaglio

Dr. Alberto García

Dr. Marcelo Ricci

Comités de Expertos

Ver información actualizada en la página 8

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

Cambios de domicilio, teléfono y correo electrónico

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

Revista Safybi

COMITÉ EDITOR

Director:

Dra. Magdalena Nannei

Consejo Asesor:

Dr. Federico E. Montes de Oca

Dr. Alberto García

Dra. Mirta B. Fariña

Dr. Germán C. Fernández Otero

Corresponsal de Asuntos Universitarios:

Dra. Susana B. Muñoz

Administración:

Paula Mosquera

Fotografía:

Marcela Marinangeli

Diseño y diagramación:

Virginia Gallino

Comercialización:

DKsiclo Group

Cel: (011) 15-4474-2426

dkaplan@dksiclo.com

Coordinación General:

Lic. Doris Kaplán

ISSN 0558-7265

Inscripta en el Registro Nacional de Propiedad Intelectual N° 5278505

Propietario y Publicación Trimestral de la Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial, Uruguay 469 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

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



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

VISA



Línea Solar

la más alta tecnología aplicada en aerosol



Sistema B.O.V Aerosol - Bag on Valve

Asistencia integral en Argentina

- Maquinaria
- Proceso
- Producto
- Formulación
- Packaging

Ventajas:

Continuous spray

Spray 360°

Conservative Free

Airless System



Coster Group

Coster Packaging S.A.

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

www.coster.com



SAFYBI

- 6** Editorial
- 8** Los Comités de Expertos
- 10** **SAFYBI - CONGRESO - JORFYBI**
Acto Inaugural: IV Congreso Latinoamericano, XV Congreso Argentino de Farmacia y Bioquímica Industrial, XIII Jornadas de Farmacia y Bioquímica Industrial - JORFYBI 2017 y exposición industrial - EXPOFYBI 2017
- 22** **JORFYBI**
Análisis sobre el registro de especialidades medicinales (REM)
Farm. Margarita M. Melgarejo, Farm. Lucía Armaleo, Lic. Roberto Sierras, Dr. Carlos Chiale
- 28** **JORFYBI**
Larvas de insecto autóctonas como plataforma para la producción de interferón beta recombinante para uso veterinario
Mariana B. Arregui, Alexandra M. Targovnik, Gregorio Mc Callum, Marcela Villaverde, María V. Miranda
- 32** Posgrado de Farmacia Industrial con orientación en Productos Médicos

ANMAT

- 34** 25 años de ANMAT - "La Salud como propósito, la Ciencia Reguladora como estrategia"

CONICET

- 38** Electroforesis capilar: una herramienta analítica poderosa dentro del paradigma biotecnológico
Dra. Nora Vizioli
Entrevista realizada por Magdalena Nannei

USP

- 46** Estímulo al proceso de revisión
Aplicación del Criterio de Cero Tolerancia para Uniformidad de Contenido del Capítulo USP <905> a Muestras de Gran Tamaño
Walter Hauck, Dennis Sandell, b,d Greg Larner, James Bergum, William Brown, Jeffrey Hofer

ARTÍCULOS

Control de Calidad

- 54** Tendencias en la automatización de laboratorios químicos farmacéuticos
Gabriel Cattólica y Milton Cordone

Nuestros anunciantes

- 58** **D'Amico Sistemas**
Caracterización de medicamentos de forma sólida por calorimetría

- 63** **Edelflex**
Edelflex continúa afianzándose en la Industria Farmacéutica
- 64** **GS1**
Guillermo Fazio es el nuevo presidente de GS1 Argentina
- 65** **Schott**
SCHOTT establece estándares de control de calidad sin precedentes para tubos farmacéuticos
- 66** **Sartorius**
Investigar virus altamente patógenos mediante pseudotipos de virus
Dr. Markus Hoffmann, Mahmoud Tarek Elzayat, Dr. Elmar Herbig



Inauguramos la Unidad Radiante 2



ionics

La Unidad Radiante 2 está diseñada para alojar hasta un millón y medio de Curés, lo que junto a la Unidad Radiante 1 permitirá a Ionics alcanzar más del doble de su capacidad actual, con una actividad total de 2,7 millones de Curés.

Con esta inversión, Ionics acepta el desafío y el compromiso de mantener su liderazgo brindando su apoyo y experiencia para el desarrollo industrial.

www.ionics.com.ar

Tel. (011) 4740-6318 / 0566 / 4788 / 7443 - (011) 2150-6670 al 74 - info@ionics.com.ar

Editorial

Estimados colegas,

Ha habido muchos eventos importantes desde nuestro último número de la Revista SAFYBI. Quisiera destacar especialmente los correspondientes al IV Congreso Latinoamericano, XV Congreso Argentino de Farmacia y Bioquímica Industrial, XIII Jornadas de Farmacia y Bioquímica Industrial - JORFYBI 2017 y exposición industrial - EXPOFYBI 2017 y a la celebración de los 25 años de nuestra Agencia Regulatoria, la ANMAT.

Hemos incluido en esta edición un resumen de las palabras que la Dra. Mirta Fariña, Presidente de SAFYBI, la Dra. Laura Botta, Coordinadora del Comité Científico del actual Congreso, la Dra. Alicia Gentile, Presidente de Jorfybi, y el Dr. Jorge Ferrari, dirigieron en el acto inaugural del Congreso, Jornadas y Exposición. Pero además, este acto inaugural fue honrado con la presencia del Dr. Chiale, Administrador Nacional de la ANMAT, del cual también se presenta un resumen de sus comentarios dirigidos a los participantes.

Se han seleccionado dos de los trabajos presentados en las JORFYBI para ser incluidos en la presente edición de la Revista y corresponden a trabajos que fueran elegidos para la presentación oral de los mismos durante el transcurso de las Jornadas. Ellos son "Análisis sobre el Registro de Especialidades Medicinales (REM), Segundo Semestre 2015 - Primer Semestre 2016", cuyos autores son Farm. Margarita M. Melgarejo, Farm. Lucía Armaleo, Lic. Roberto Sierras y Dr. Carlos Chiale de la ANMAT, Dirección de Gestión de Información Técnica y "Larvas de insecto autóctonas como plataforma para la producción de interferón beta recombinante para uso veterinario" de los autores Mariana B. Arregui, Alexandra M. Targovnik, Gregorio Mc Callum, Marcela Villaverde y María V. Miranda, investigadores pertenecientes ya sea al Instituto de Nanobiotecnología NANOBIOTEC (UBA-CONICET), a la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires o a la Unidad de Transferencia Genética, Instituto de Oncología "Dr. Ángel Roffo", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. En próximos números de la Revista SAFYBI continuaremos publicando el resto de los artículos elegidos para presentación oral.



SAFYBI y la Universidad Kennedy han iniciado el dictado conjunto de la segunda edición de la Carrera de Posgrado Farmacia Industrial con orientación en Productos Médicos. Se incluye en esta edición un comentario sobre el acto inaugural y algunas de las características de este Posgrado que representa abrir un futuro científico, tecnológico e industrial de ilimitadas posibilidades para los colegas Farmacéuticos.

En su habitual espacio, la ANMAT presenta el artículo titulado <<25 años de ANMAT. "La Salud como propósito, la Ciencia Reguladora como estrategia">>, en el que se destacan los logros del pasado y los prometedores avances para un futuro en el cual se espera que Argentina ejerza aún más activamente su influencia en el campo de la armonización regulatoria, no solo en la región de América Latina sino también en un marco global.

El CONICET contribuye en esta edición mediante la entrevista realizada a la Dra. Nora Vizioli, Doctora de la Universidad de Buenos Aires y Profesora Adjunta de la Cátedra de Química Analítica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica e Investigador Adjunto del CONICET. El tema de la entrevista fue sobre "Electroforesis capilar: una herramienta analítica poderosa dentro del paradigma biotecnológico" en cual se subrayan las características valiosas de esta tecnología analítica.

El espacio de la USP fue dedicado a comentarios sobre algunos desafíos para la aplicación de los criterios de aprobación de la prueba de Uniformidad de Contenido, siendo el título del artículo "Aplicación del Criterio de Cero Tolerancia para Uniformidad de Contenido del Capítulo USP (905) a Muestras de Gran Tamaño".

Los profesionales de Control de Calidad Gabriel Cattolica y Milton Cordone contribuyen con una muy interesante presentación sobre "Tendencia en la Automatización de Laboratorios Químicos Farmacéuticos", en el cual nos introducen a un modelo de avanzada de la tecnología que debería estar disponible en los laboratorios de control de nuestra industria, modelo basado en el aumento de eficiencia y productividad.

Magdalena Nannei
Directora de la Revista

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



EN ROEMMERS, LO APOYAMOS EN LA DIFÍCIL TAREA DE PRESCRIBIR

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



Roemmers
CONCIENCIA POR LA VIDA

Comités de Expertos

Almacenamiento, Transporte y Distribución de Productos para la Salud

Coordinador: Dr. Luis Moyano

Co-coordinador: Dra. Norma Amaya

Dr. Pablo Álvarez
Dr. Pablo Ballester
Dra. Néilda Camussa
Dr. Bartolomé Debattista
Dr. Marcelo Claudio Feijoo
Dr. Germán Jaurena
Dra. Liliana Kuharo
Dra. Julieta Morán
Dra. Susana Muñoz
Dra. Marcela Pedrali
Dr. Mauricio Rittiner
Dr. Juan Rolandi
Dra. Estela Torres

Aseguramiento de la Calidad

Coordinador:

Dra. Yael Cobresi

Co-coordinador:

Lic. Pablo Ponziani

Dr. Gustavo Hernán Aguirre
Dra. Silvina Bessone
Dr. Martín Dobovsek
Dr. Guillermo Alberto Duda
Farm. Andrea Guida
Dr. Hernán Martínez Abal
Dr. Alejandro Meneghini
Dra. Diana Oldani
Dr. Sergio Pallotto
Dra. Cecilia Sobrero

Asuntos Regulatorios

Coordinador: Dr. Ricardo Díaz

Co-coordinador:

Dra. Virginia Peluffo

Dr. Leonardo Fullone
Dra. Laura García del Busto
Dra. Rosana Hilal
Dra. Verónica Ibarra
Dr. Roberto Kuktosky
Dra. Graciela Luque
Dra. Claudia Bruno
Magnasco
Dra. María Teresa Manzolido
Dra. Andrea Martínez
Dra. Carina Rismondo
Dra. Carolina Sian
Dra. Nayla Daniela Sabbatella
Dra. Andrea Simanski
Dra. Viviana Ureña

Biotechnología

Coordinador:

Dr. Esteban Fuentes

Co-coordinadores: Dra. María Eugenia Provenzano y Lic. Alejandro Kozlowski

Dra. Angela Forno
Dr. Ricardo Kratje
Dr. Federico Montes de Oca
Dr. Augusto Pich Otero
Dra. Laura Riera
Dr. Baltar Serrano
Dr. Eduardo Spitzer
Mgter. María Susana Vitali
Lic. Elena Yeyati

Gases Medicinales

Coordinador:

Dr. Mauricio González

Co-coordinador:

Dra. Marcela Arce

Dr. Miguel Baduy
Dra. Amalia Barboza
Dr. Rubén Orselli
Dr. Sergio Pallotto
Dr. Juan Pablo Salvadores
Dra. Daniela Saravia
Dr. Carlos Suarez Rodríguez

Higiene, Seguridad y Gestión Ambiental

Coordinador: Lic. Pablo Ponziani

Co-coordinador:

Lic. Ruben Douglas Zeliz

Dr. Miguel Bucci
Dr. Carlos Eduardo Campi
Ing. María Alejandra Dumaní
Dr. Jorge Vicente Fernández

Materias Primas Farmacéuticas

Coordinador:

Dra. Viviana Boaglio

Co-coordinador:

Dr. Ignacio De Sala

Dr. Carlos Fernández
Dra. Cecilia Sobrero
Dra. Viviana Graciela Dabbene
Dra. Sonia Faudone
Dr. Vicente Tarsia
Dra. Patricia Orrea
Dr. Pedro Medina

Microbiología

Coordinador:

Dra. Stella Maris Stagnaro

Co-coordinador: Dra.

Juana Flotta

Dr. Martín Domínguez
Dr. Horacio Frade
Dr. Sergio Ricardo Iglesias
Dr. Walter Horacio Mazzini
Dra. Marta Fasanella

Productos Médicos y Esterilización

Coordinador: Dra. Verónica Gerber

Co-coordinador: Dra.

Vanessa Martínez

Dra. Cecilia Arnaboldi
Dra. Mónica Cameo
Dr. Pablo Carbonell
Dra. Lorena Dreher
Dra. María Celeste González
Dra. María del Carmen Graziano
Dra. Laura Lava
Dra. Paula Marotta
Dra. Romina Rodoni

Química Analítica

Coordinador:

Dra. Mariana Osorio

Co-coordinador:

Lic. Pablo González

Dra. Silvia Chiarelli
Dra. Alicia Gentile
Dr. Bernardo Gutman
Lic. Hernán Invenenato

Lic. Andrés Jiménez del Pino
Dra. Marcia Rusjan
Dra. Adriana Segall
Dra. Florencia Varela
Dra. Nora Vizioli

Tecnología Farmacéutica

Coordinador:

Dra. M. Laura Maurizio

Co-coordinador:

Dr. Sebastián Barber

Dr. Jorge Budzicky
Dr. Fabián De Bonis
Dr. Rodolfo Díaz
Dr. Germán Fernández Otero
Dr. Jorge Ferrari
Dra. Rosana Kelman
Dr. Javier Luca
Dr. Gabriel Monsalvo
Dra. Magdalena Nannei
Dr. Daniel Ventura

Sistemas Informáticos y Automatización Industrial

Coordinador:

Dr. Gustavo Lago

Co-coordinador:

Dra. María Laura Borzone

Ing. Rodolfo Díaz
Dr. Pablo Martín Koval

ETICOR

Limpieza eficaz y controlada

Nuevos productos... Nuevas soluciones

ETICOR S.A.
eticor@ciudad.com.ar
www.eticor.com.ar
Tel / Fax: + 54 11 4961 7044

LAVADORAS ELMA



Elmasonic
Lavadoras por Ultrasonido



Elmasteam
Limpiadoras por vapor

CONTROLES DE LIMPIEZA PROPPER



Sonic-Chex
Monitor para Baño ultrasónico



WD-Chex
Indicador para lavadoras de desinfección



Juntos creamos
soluciones para
que más personas
se sientan mejor.



Trabajamos en equipo con nuestros clientes
para resolver los principales desafíos galénicos.

**Liberación
modificada**

**Rápida
acción**

**Incremento
de estabilidad**

**Aumento
de solubilidad**

**Sabor
enmascarado**

Conocenos en:



www.novocap.com

Calidad
certificada



Acto Inaugural

IV Congreso Latinoamericano, XV Congreso Argentino de Farmacia y Bioquímica Industrial, XIII Jornadas de Farmacia y Bioquímica Industrial - JORFYBI 2017 y exposición industrial - EXPOFYBI 2017

Este año, a principios del mes de agosto, tuvo lugar el IV Congreso Latinoamericano, XV Congreso Argentino de Farmacia y Bioquímica Industrial, XIII Jornadas de Farmacia y Bioquímica Industrial - JORFYBI 2017 y la exposición industrial - EXPOFYBI 2017, eventos en los cuales participaron e hicieron visible sus contribuciones los expertos industriales de las más diversas ramas tecnológicas y económicas de las Industrias Farmacéuticas y Bioquímicas y los científicos, investigadores y organizaciones gubernamentales y profesionales relacionadas a las mismas. La importancia de estos acontecimientos se refleja en el valor que dan a los mismos las autoridades nacionales, ya que se contó en el acto inaugural con la presencia del Dr. Chiale, Administrador Nacional de la ANMAT, que además dirigió a los presentes algunas palabras.

En el mencionado acto inaugural, la Dra. Mirta Fariña, Presidente de la Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial, SAFYBI, en sus palabras de introducción al evento, señaló especialmente su agradecimiento *"a la presencia de autoridades sanitarias, académicas, colegios profesionales, entidades profesionales, cámaras empresarias y asociaciones amigas"* y *"a todos los disertantes y proveedores de la industria farmacéutica que de una u otra forma contribuyeron a que este proyecto sea hoy realidad."* Pero además resaltó su reconocimiento a *"todos los asistentes, a los que se han trasladado a Buenos Aires desde distintas provincias del interior del país y a las distintas delegaciones de países de la región para estar presentes y participando de este evento."*

La Dra. Fariña expresó su gratitud *"a todos los profesionales que tienen participación activa y desinteresada en todas las actividades de SAFYBI, a los presidentes y colaboradores de cada una de las áreas que conforman este evento, y a todos los miembros de los Comités de Expertos por su excelente trabajo y dedicación."*

Quizás escape a la atención de algunos el trabajo que existe detrás de un acontecimiento de esta magnitud, y es interesante resaltar algunos de los párrafos de la Presidente de SAFYBI respecto a algunos hechos como por ejemplo, *"Hace exactamente 2 años, un grupo de profesionales [...] tomamos la decisión de realizar este importante congreso. [...] Se conformaron 3 grandes grupos de trabajo; CONGRESOS, JORFYBI y EXPOFYBI. Y agrego un cuarto grupo, que tomó a su cargo el intenso trabajo de llevar adelante todas las gestiones administrativas..."*. Y a este respecto destacó especialmente el trabajo del staff administrativo de SAFYBI. Además indicó que el Comité Científico, conducido por el Dr. Marcelo Ricci y representado en el acto de apertura por la Dra. Laura Botta permitieron presentar *"una oferta de más de 80 conferencias que han sido distribuidas en 12 ejes temáticos delineados por cada uno de los Comités de Expertos que funcionan en nuestra institución."*

Pero además la Dra. Fariña recalcó otro aspecto esencial y es la participación de disertantes nacionales y del exterior y la *"colaboración inestimable de funcionarios de las AGENCIAS REGULATORIAS: del Dr. Carlos Chiale de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y*



Esterilización

EQUIPOS - VALIDACIÓN



Esterilizadores por vapor de agua - Estufas de despirogenado Clase 100

Esterilizadores por óxido de etileno - Esterilizadores por lluvia de agua

Secadores de granulados - Destiladores de agua (WFI) - Generadores de vapor puro

Servicio integral de validación

Servicio técnico

División Representadas:



HÖGNER
Seguridad total en esterilización
www.hogner.com

INDUSTRIAS HÖGNER S.A.
Calle 23 N° 1446 (B1650LVD) Villa Maipú, San Martín - Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 4753-1300 / Fax: (54-11) 4753-1360 / E-mail: industrias@hogner.com



Acto inaugural, de izq. a der., Dra. M. Fariña, Dra. L. Botta, Dr. Chiale, Dra. A. Gentile, Dr. J. Ferrari



TECNOLOGÍA MÉDICA-ANMAT, a quien agradecemos por permitir la participación de funcionarios de las distintas Direcciones de esa Administración, del Dr. Gustavo Santos, de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria-ANVISA, de la Dra. Rocío del Carmen Alatorre, de la Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios-COFEPRIS, México, del Dr. Marcos Timón, de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS-España; y de la Magister en Ciencias Q.F. Silvana Ravía del Ministerio de Salud Pública de Uruguay."

En su discurso señaló que es extensa la lista de instituciones y entes oficiales y privados y que "participan también como disertantes miembros del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas-CONICET, de la Comisión Nacional de Energía Atómica-CNEA, del Instituto Nacional de Tecnología Industrial-INTI, de la Superintendencia de Riesgos de Trabajo, de la United States Pharmacopeia-USP / EEUU, del International Pharmaceutical Council-IPEC / EEUU, de la Universidad de Buenos Aires, de la Universidad Nacional de la Plata y de la Universidad de Valparaíso Chile, entre otros."

La oferta de actividades científicas y tecnológicas incluyó también la actividad en "dos WORKSHOPS [...] en los que se tratarán los importantes temas de actualidad referidos a Productos Biológicos y Biosimilares. Sus tendencias internacionales y regionales y a Biodisponibilidad y Bioexenciones en Latinoamérica [...]."

Conjuntamente al Congreso se realizaron las XIII JORNADAS DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA INDUSTRIAL, JORFYBI, en las cuales la Presidente de SAFYBI indicó "que profesionales

del ámbito universitario, entes públicos y privados, de la industria y también de proveedores exponen, mediante la modalidad de posters, sus trabajos experimentales [...] Aquí también se hace visible el trabajo de los Comités de Expertos que tomaron con mucha responsabilidad la evaluación del contenido de los trabajos presentados, bajo la supervisión y presidencia de la Dra. Alicia Gentile."

Luego se refirió a la EXPOFYBI 2017, aclarando que su objetivo es "La Exposición de Maquinarias, Equipos y Servicios para la Industria Farmacéutica en la que las empresas proveedoras más importantes de la industria han montado notables stands y nos acompañan brindando un valor agregado importantísimo para este evento." Destacó además que "las CONFERENCIAS TÉCNICAS que complementan a las del Congreso son promovidas por cada una de las empresas participantes, haciendo su aporte técnico-científico para la aplicación práctica de los productos y servicios que ofrecen tanto para las mejoras productivas como para la investigación y desarrollo de nuevos productos. Un reconocimiento al Dr. Jorge Ferrari, Presidente de EXPOFYBI y colaboradores, por su intensa tarea para lograr el éxito de esta Exposición."

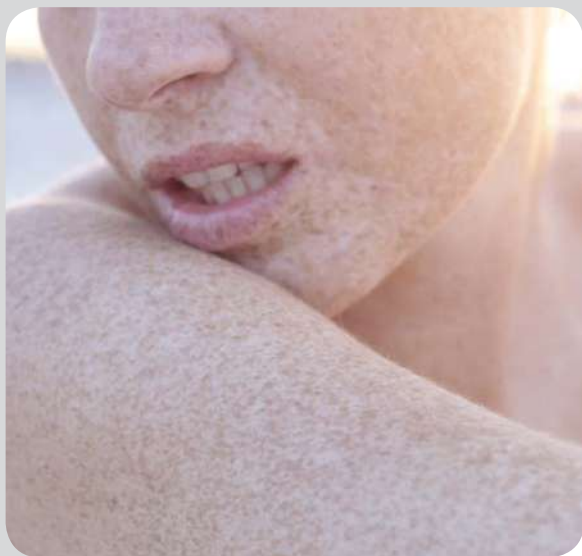
La Dra. Fariña finalizó con esta introducción enviando un deseo especial de éxitos a ENVASE, exposición simultánea organizada por el Instituto Argentino del Envase en el Centro Costa Salguero donde también se efectuaron los eventos organizados por SAFYBI.

Refiriéndose a continuación al paradigma que está en las raíces de este enorme trabajo técnico, científico y or-



Airless Dispensing Solutions

The safe way to dispense your semi-solid product



Airless Dispensing Solutions from Aptar Pharma provide high protection for your sensitive formulations. Our wide range features convenient 360° dispensing to ensure precise and reproducible dosing of high viscosities with a high evacuation rate.

The versatile solution for your pharmaceutical product.

Delivering solutions, shaping the future.

Aptar 
pharma

Aptar Pharma: Calle Venezuela 3867 / B1667HLC Tortuguitas, Argentina
(+54 33) 2745-2300 / ariel.novoa@aptar.com



ganizativo indicó que *“Estamos transitando la mitad del año 2017 y ya hemos tomado conocimiento acerca de los conceptos de la cuarta revolución industrial, de la disrupción tecnológica y de la innovación productiva, entre otros. Si bien somos conscientes de que los países más avanzados son los que podrán motorizar mejor los significados que involucran estos conceptos, se considera también que los países emergentes tienen la posibilidad de sacar un mayor beneficio si tienen la capacidad de innovar y adaptarse a los cambios futuros. Sin dejar de lado la importancia que tiene la investigación, la necesidad de fomentarla y de recibir aportes para su desarrollo, sin dudas, es a través de la innovación, donde nos encontramos más capacitados para abordar rápidamente este desafío desde el punto de vista industrial.”* Y a continuación agregó que *“En un artículo publicado en nuestra querida revista institucional, la “REVISTA SAFYBI”, el Doctor Federico Montes de Oca, nuestro actual vicepresidente, se refería de la siguiente manera al concepto de innovación <<La innovación requiere aprender permanentemente en todos los campos del conocimiento, requiere también una actitud abierta al cambio en todos los eslabones de nuestra organización y de nuestra comunidad. La industria farmacéutica argentina cuenta con una matriz única para favorecer la innovación: Una Industria desarrollada con capital humano muy bien formado, una comunidad científica destacada internacionalmente, un ecosistema de proveedores de productos y servicios con capacidad técnica indiscutida y una autoridad regulatoria madura reconocida en la región y en el mundo>>. Elegí este párrafo, porque increíblemente todos los actores mencionados estamos reunidos hoy y aquí en un mismo lugar. Estoy segura que varios de estos conceptos también son compartidos por países de la región que al igual que Argentina están trabajando para alcanzar la excelencia en proveer productos seguros y eficaces para el cuidado y la salud de la población.”*

La finalización del discurso se concentró en las inquietudes de SAFYBI con respecto a la formación de los futuros colegas y mencionó dos iniciativas de especial transcendencia incorporadas en este Congreso: *“... hemos otorgado becas [participación en el Congreso] para que los estudiantes del último año de todas las Facultades de Farmacia y Bioquímica del país, estatales y privadas sin excepción, pudieran*

integrarse al mundo de la actividad industrial facilitando de esta forma su mejor conocimiento de una especialidad a la que puedan orientar vocacionalmente su futuro inmediato. La respuesta fue contundente. Estamos recibiendo delegaciones de las siguientes universidades: Universidad de Buenos Aires, Universidad de Morón, Universidad de Belgrano, Universidad Maimónides, Universidad Argentina John F. Kennedy, Universidad Nacional de La Plata, Universidad Nacional de Tucumán, Universidad Nacional de Rosario, Universidad Nacional del Nordeste, Universidad Nacional del Sur, Universidad Nacional de la Patagonia - San Juan Bosco y de la Universidad Nacional de Mar del Plata. De igual modo también hemos permitido que aquellos profesionales que están cursando el Posgrado en Especialización en Farmacia Industrial con orientación en Productos Médicos, que se lleva adelante mediante una iniciativa conjunta de SAFYBI y la Universidad Kennedy, pudieran acceder sin costo al bloque de conferencias de esa especialidad.”

Finalmente la Dra. Fariña presentó a la audiencia, a la Dra. Laura Botta Coordinadora y representante del Comité Científico, a la Dra. Alicia Gentile, Presidente de las XIII Jornadas de Farmacia y Bioquímica Industrial y al Dr. Jorge Ferrari Presidente de EXPOFYBI 2017 deseando a los presentes *“disfrutar de estos cuatro días de intensa actividad y cordial camaradería.”*

Luego del discurso de la Dra. Fariña, se dirigió a los presentes la Dra. Laura Botta, Coordinadora del Comité Científico del actual Congreso y Vocal en la Comisión Directiva de SAFYBI. Lo hizo en el nombre del Dr. Marcelo Ricci que por temas médicos no pudo estar presente.

Sus palabras se centraron en la comunicación, en la educación y en la interrelación resaltando que *“Hoy la comunicación nos facilita el compartir conocimientos para que nuestro objetivo <<entregar productos a la población>> puros, seguros y efectivos se lleve a cabo. Las normas impuestas por los organismos mencionan la capacitación continua y esta semana los profesionales de la industria contamos con una gran herramienta que nos permite aprender y saber cada día un poco más.”* Agregó más adelante que *“Aprovechen las conferencias, y también la interrelación personal entre colegas, ya que el compartir experiencias también es una herramienta que aporta en nuestro conocimiento integral.”*

Materias Primas

para la Industria Farmacéutica

Elaboración de
Cápsulas de Gelatina Blanda



DROMEX

ARGENTINA

www.dromex.com

Hacer clic. Tirar. Girar.

¡Listo! Nuestro nuevo conector estéril sin género, es tan simple como eso.



**100%
Quality Control**



Genderless



**Intuitive 3-step
Connection**

El nuevo conector estéril Kleenpak® Presto es la nueva generación de dispositivos de manejo de fluidos de un solo uso de la gama Allegro™, para mayores niveles de aseguramiento de la esterilidad.

Este conector, único y revolucionario, no tiene género, permitiendo una conexión estéril permanente entre dos flujos de fluidos para una amplia gama de aplicaciones biofarmacéuticas. Cada dispositivo se inspecciona en busca de defectos en la tira de protección y en la soldadura, y son individualmente numerados en serie durante la fabricación para una trazabilidad del 100%.

Conexiones estériles en tres pasos sencillos, rápidos e intuitivos: Hacer Clic, Tirar, Girar.

La transferencia de fluidos nunca ha sido más simple –o más segura– gracias a Presto.

Visite www.pall.com/presto
Para mayor información contactarse a ventasargentina@pall.com

Mejora Continua de Bioprocesos



© 2016 Pall Corporation. Pall, **PALL** Allegro and Kleenpak are trademarks of Pall Corporation.
® indicates a trademark registered in the USA. GN16.6545



Parece oportuno destacar otro dato estadístico que la Dra. Botta indicó al referirse a que más de 100 profesionales han trabajado en la organización del Congreso, y quizás lo siguiente que afirma se lea muy rápido o superficialmente pero que encierra una realidad profunda de dedicación y sacrificio personal *"Por otro lado quiero remarcar que el equipo que organizó las conferencias y workshops del congreso es un equipo de profesionales voluntarios, pero no es un equipo de voluntarios que tienen 100% de su tiempo libre, es más, tienen muy poco tiempo libre. Hoy la industria demanda gran tiempo de dedicación, no solo en el horario establecido, sino y gracias a las tecnologías, estamos siempre comunicados y listos para dar una respuesta a nuestro entorno laboral. Entonces, es un equipo que funciona con el tiempo disponible que tiene cada uno, que generalmente no coincide entre uno y otro y en todo momento nos obliga a ser tolerables, a esperar las respuestas según la disponibilidad de cada uno."*

La Dra. Botta resaltó luego algunas de estas actividades de los Comités de Expertos de forma especial *"Agradezco hoy a estos expertos de comités, que han sabido organizarse, encontrar el disertante adecuado para cubrir el temario requerido, y contenido que necesita la industria, y han encontrado a disertantes con puntos de vistas regulatorio, y otros con un punto de vista práctico, han sabido alinear esos puntos de vista para que tengan un sentido a la hora de ponerlos en práctica, han controlado y revisado los contenidos, los resúmenes, los formatos de fotos, han diseñado contenidos para la web, las redes sociales, han consensuado en equipo los pedidos urgentes del Comité Científico Organizador de Congreso, se han adaptado a las dificultades y encontrado una solución rápida y efectiva para que los colegas en este congreso adquieran los conocimientos que estaban esperando."*

Su agradecimiento se extendió a todos los numerosos participantes de la preparación y/o que intervinieron en el Congreso o que por su actitud permiten la realización de este tipo de eventos: *"Quiero agradecer también a aquellos disertantes y asistentes que cruzaron océanos, que tomaron un vuelo, un ferry, o hasta se organizaron para rentar un micro y cruzar la frontera, [...] a la empresa donde trabajo que me permite flexibilizar los horarios para equilibrar mi vida personal, laboral y de interés profesional pensando en que*

HITEC SRL

sensing & control



PRODUCTOS

Sistemas de medición física y analítica en línea.
Instrumentación PAT.
Espectrometría online.

INGENIERÍA

Automatizaciones,
Sistemas de control, DCS & Batch , Ingeniería básica y de detalle, Sistema de monitoreo OEE, Investigación y desarrollo de aplicaciones especiales.

SERVICIOS

Calibraciones, Asistencia técnica, Mantenimiento preventivo y correctivo, Calificaciones y Capacitaciones.

EMPRESAS REPRESENTADAS





puedo dar lo mejor, pensando en que todo lo que hacemos, el Paciente está Primero, [...] al Presidente de Congreso, Marcelo Ricci por liderar este gran equipo, [...] a mi back up, Viviana Boaglio, [...] a la Presidente y Coordinadora de JORFYBI por la amena y fluida comunicación para que todo se encuentre en orden y alineado con las Conferencias y Workshops [...] Alicia, Mariana, [...] a las personas que aportaron también actividades de difusión, comunicación y carga de datos en la plataforma interna y las redes [...] Fabiana, Verónica, [...] al personal Staff de SAFYBI que nos comprende y sigue a detalle con las actividades que se les solicita, [...] Carlos, Paula, Marcela, Adrián y Pamela [...] por sobre todo a aquellos asistentes y laboratorios que invierten tiempo y dinero en la capacitación continua, que han sabido comprender que se mejora invirtiendo en conocimiento, que, si no aprendemos lo nuevo, las tendencias, regulaciones, experiencias de colegas, es imposible crecer y superarse."

Como cierre agregé "Me enorgullece ser farmacéutica, formar parte de esta industria, me enorgullece recibir profesionales de otros países como Paraguay, Uruguay, Chile, Perú, México, Brasil, Colombia, España, Alemania, Estados Unidos y seguramente de otros países que llegarán en estos días, personas que viajan por compartir lo que saben y otras por adquirir lo que otras saben."

La tercera conferencia de este acto inaugural estuvo a cargo de la Dra. Alicia Gentile, en "representación del equipo de JORFYBI que conformamos junto con la Lic. Mariana Oso-

rio, con Marcela Mariangelis, la totalidad de los Comités Científicos que colaboraron en forma muy activa con esta tarea, además de los miembros del Congreso y la Comisión Directiva de SAFYBI a quienes quiero agradecer especialmente por haberme convocado y haberme dado la oportunidad de trabajar para este equipo compuesto por gente maravillosa."

Algunos detalles de estas Jornadas fueron luego resaltados por la Dra. Gentile "Pero los protagonistas de este espacio, son quienes participaron en estas jornadas enviándonos sus trabajos a este foro de intercambio científico. Y quiero detenerme en este punto para hacer hincapié en lo que entendemos por foro. Según la Real Academia Española, foro es un conjunto de personas competentes en una determinada materia, que debate sobre un asunto ante un auditorio que a veces interviene en la discusión. Y hago esta reseña porque desde JORFYBI queremos que estas jornadas se conviertan justamente en eso, en un foro. Un lugar de debate. Queremos que todos participen."

El interés en la participación es de destacar por los siguientes datos: "En esta edición recibimos 72 trabajos, de los cuales se seleccionaron 60 para su exposición. Y podemos decir con orgullo que contamos con trabajos, de distintas Facultades provenientes de distintas Universidades como: La Universidad de Buenos Aires, Universidad de Belgrano, Universidad Nacional de Córdoba, de La Plata, Universidad Nacional de Tucumán, de Salta, del Litoral, Universidad Nacional de Rosario, Universidad Nacional del Sur, de Luján,





ASISTHOS
Servicios de Esterilización



SERVICIO DE BIODESCONTAMINACIÓN DE ÁREAS

Asisthos, líder en servicios de esterilización y descontaminación para terceros, presenta su nuevo servicio de biodescontaminación de áreas mediante vaporización controlada de peróxido de hidrógeno.

- Aplicable a grandes, medianas y pequeñas superficies de su empresa.
- Descontaminación de alto nivel (6 órdenes logarítmicos en poblaciones microbianas).
- Excelente compatibilidad con equipos electrónicos sensibles y otros materiales.
- Proceso rápido y efectivo sin generación de residuos, en armonía con el medio ambiente.



www.asisthos.com.ar

Calle 23 N° 1442 (B1650LVD) - Villa Maipú - San Martín • Buenos Aires - Argentina • Tel: +54-11-4713-1681



Universidad Nacional de San Martín. De Centros del CONICET como el CERELA (Centro de Referencia para Lactobacilos), el PROBIEN (Instituto de Investigación y Desarrollo en Ingenierías de Procesos, Biotecnología y Energías Alternativas) y del INQUIR (Instituto Nacional de Química de Rosario). Contamos además con trabajos de distintas direcciones de nuestra autoridad regulatoria (ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica), del CEPROCOR (Centro de Excelencia de Productos y Procesos de Córdoba), del ANLIS (Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas – Instituto Maiztegui). Así como también trabajos de entidades privadas como Laboratorios Monteverde, Laboratorios Richmond, Colorcon, Instituto Biológico Argentino y Logística Cruz del Sur."

La Dra. Gentile tuvo además una especial felicitación con respecto a aquellos "presentadores de posters cuyos trabajos fueron calificados como sobresalientes...."

Las palabras finales de esta introducción efectuada por las autoridades del Congreso, Jornadas y Exposición fueron efectuadas por el Dr. Jorge Ferrari, en su carácter de Presidente de EXPOFYBI.

Distinguió esta EXPOFYBI ya que "Este año, SAFYBI conmemorará su 65 aniversario y más de la mitad de los mismos han transcurrido desde la primera edición de EXPOFYBI, ¡una muestra con MUCHA TRAYECTORIA!". Y continuó agregando "Esta es una exposición, que entendimos y desarrollamos, como un ámbito natural de encuentro entre profesionales farmacéuticos y bioquímicos, laboratorios, proveedores y autoridades (sanitarias/regulatorias), todos persiguiendo los mismos objetivos de crecimiento profesional. Podemos en una forma ideal, aplicar el termino SINERGIA, para describir esta interacción de todos los actores participantes en la búsqueda de la mejora de la calidad de vida de las personas, con tecnologías cada vez más amigables con el medio ambiente y marcos regulatorios cada vez más armonizados. La sintonía entre Congreso, JORFYBI y Exposición es una expresión de este pensamiento. Más allá de objetivos promocionales y comerciales de una Exposición, EXPOFYBI en la comunidad farmacéutica impulsa la divulgación del conocimiento, que nos pone en la vanguardia del crecimiento de la industria farmacéutica regional."

Luego agradeció a "toda la gran cantidad de empresas

expositoras y auspiciantes que han decidido acompañar a SAFYBI en la realización de este evento, sin ellos, el mismo no sería posible. Es invaluable su participación y compromiso ante cada convocatoria de una nueva edición de esta Exposición. La exhibición cuenta con una variada cantidad de Stands muy bien diseñados, que muestran con su colorido e ingeniosos diseños la intención de atraer visitantes en busca de información sobre tecnologías, equipos y asistencias. Todo esto se complementa con múltiples charlas comerciales/promocionales sobre una gran cantidad de temas que interesan a nuestra industria. Profesionales altamente calificados darán estas conferencias y asistencia en los stands. EXPOFYBI es el fruto del trabajo mancomunado de muchas personas que desde hace 2 años dedican parte de su tiempo personal para que este evento mantenga el brillo edición tras edición." El Dr. Ferrari extendió a continuación su agradecimiento "a las empresas que han trabajado con nosotros en la comercialización, armado y difusión, cada uno de ellas ha sido una pieza fundamental para la concretar la realización de EXPOFYBI 2017. Han interpretado fidedignamente los objetivos de esta Exhibición."

A la finalización de estos discursos, los presentes pudieron escuchar al Dr. Chiale, en su carácter de Administrador Nacional de la ANMAT. Refiriéndose a nuestra Asociación comenzó diciendo "¡Muchas gracias y felicitaciones! Muchas gracias por todo lo que aportan a la gestión de la ANMAT." Señalando luego que la ANMAT es una "usina de acción colectiva y dentro de eso SAFYBI es un motor principal."

Resaltó que este año "ANMAT cumple 25 años", habiendo iniciado sus actividades en agosto del año 1992, y planteó que tanto para la ANMAT como para SAFYBI la realización de este Congreso representa vislumbrar los "tips de avanzada [...] encontrar respuestas". Y en este contexto se refirió a la necesidad de publicar dos Farmacopeas, la actualización de la Farmacopea Argentina "para establecerla como práctica rutinaria pero debe ser sobre consideraciones críticas para asegurar la calidad y seguridad... sería algo único distinto a todas las demás" y la "Farmacopea de Productos Médicos."

Finalizó agradeciendo "el apoyo diario a la gestión que es difícil y complicada pero hoy somos unas de las pocas organizaciones de América Latina recomendada por la OPS." ■

“LÍDERES EN CARACTERIZACIÓN DE PARTÍCULAS Y MATERIALES”

- Tamaño de partículas por difracción láser, Recuento y Clasificación, Morfología
- Reología y viscosidad
- Caracterización de Polímeros y proteínas por SEC, GPC y GFC
- Gases residuales en envases de atmósfera modificada (MAP)
- Detectores de fugas en envases de atmósfera modificada (MAP)
- Potencial Z, Peso Molecular y estabilidad de sistemas coloidales
- Caracterización de sistemas filtrantes (Porosidad)
- Test de disolución, titulador
- HPLC / GPC
- GC
- Detectores para HPLC / GPC / GC
- Columnas para HPLC / GPC-SEC / GFC
- Viscosidad en líquidos, aceite y emulsiones

Caracterización de nano partículas y potencial Z con Raman

NUEVO



Zetasizer Helix

Reología



Kinexus

Tamaño de partículas



Mastersizer 3000

Columnas



Microcalorimetría Diferencial



Microcal DSC/ITC

Micro-viscosímetro

m-VROC



Bioreactores

Bio Bench Pro



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

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

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

SERVICIO DE ENSAYOS

Nuevos ensayos para detección de fugas en envases

Análisis sobre el registro de especialidades medicinales (REM)

Segundo semestre 2015 - Primer semestre 2016

Farm. Margarita M. Melgarejo, Farm. Lucía Armaleo, Lic. Roberto Sierras, Dr. Carlos Chiale

Administración Nacional Medicamentos Alimentos Tecnología Médica
Dirección de Gestión de Información Técnica
mmelgarejo@anmat.gov.ar

Introducción

La información contenida en los certificados de las especialidades medicinales, sus datos identificatorios característicos, se agruparon según distintos parámetros. Los ingredientes farmacológicamente activos (IFAs) registrados se los clasificó por categorías terapéuticas según clasificación ATC 2015-2016 y por origen/fuente de obtención del IFA (biológico/biotecnológico, sintético/semisintético). Las especialidades medicinales fueron agrupadas por condición de expendio y por encuadre (según el Decreto N° 150/92). Utilizando los mismos criterios de selección en cada uno de los semestres.

Objetivo

Analizar comparativamente la información contenida en los certificados que se inscribieron en el REM entre el segundo semestre de 2015 y el primer semestre del año 2016.

Material y Método

Se utilizó la documentación e información obrante en la Dirección de Gestión de Información Técnica acerca de los datos contenidos en los certificados correspondientes a especialidades medicinales inscriptas entre el 1 de julio de 2015 y el 30 de junio de 2016.

Variables Cualitativas: Se procedió a agrupar a los certificados según distintos parámetros:

Ingredientes Farmacéuticamente Activos

- 1) Origen y fuente del Ingrediente activo. (gráfico N° 1)
- 2) Categorías terapéuticas de los IFAs según 2° nivel de la clasificación ATC 2015-2016. (gráfico N° 2)

Especialidades Medicinales

- 1) Encuadre de la especialidad medicinal (según el Decreto N° 150/92). (gráfico N° 3)
- 2) Condición de Expendio. (gráfico N° 4)

Resultados

Se tomó en ambos períodos la cantidad total de los certificados inscriptos en el REM.

1° semestre de 2016: N = 134 certificados

2° semestre de 2015: N = 122 certificados

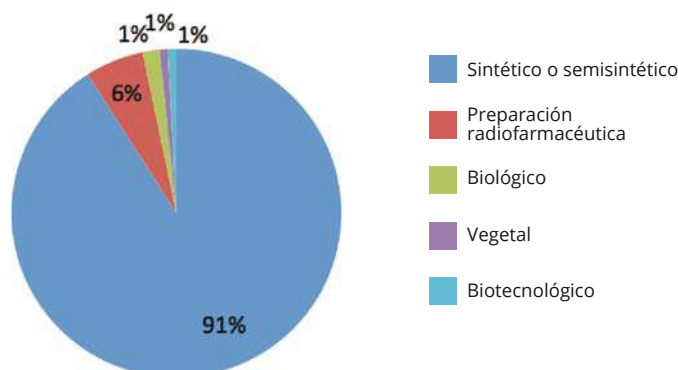
Conclusiones

Si bien, hubo modificaciones, éstas no fueron significativas, comparando las estadísticas en ambos semestres de distintos años y diferentes gestiones. Se puede observar que en 2016 se incrementó en un 10 % la cantidad de certificados inscriptos.

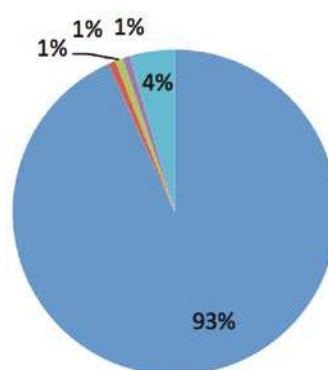
Clasificación farmacológica, origen y fuente de obtención del IFA

Los agentes antineoplásicos consignan una mayor cantidad de inscripciones en el segundo semestre del 2015 que en el semestre posterior, pero liderando el ranking en ambos semestres.

Gráfico 1: IFAs clasificados según su origen (expresado en porcentaje) Inscripciones REM Julio - Diciembre 2015



IFAs clasificados según su origen (expresado en porcentaje) Inscripciones REM Enero - Junio 2016



Catalent®

productos innovadores.
comercialización
más rápida.
suministro confiable.

Más de 80 años de Innovación en formas farmacéuticas preferidas por nuestros consumidores. Más de 300 productos lanzados en 70 mercados, desarrollados localmente y suministrados desde 13 plantas en los 5 continentes.



Beneficios de las cápsulas
blandas preferidos en
todo el mundo

Efectiva
Rápida Acción
Fácil de tragar y digerir
Seguro
Múltiples formas, tamaños y
colores



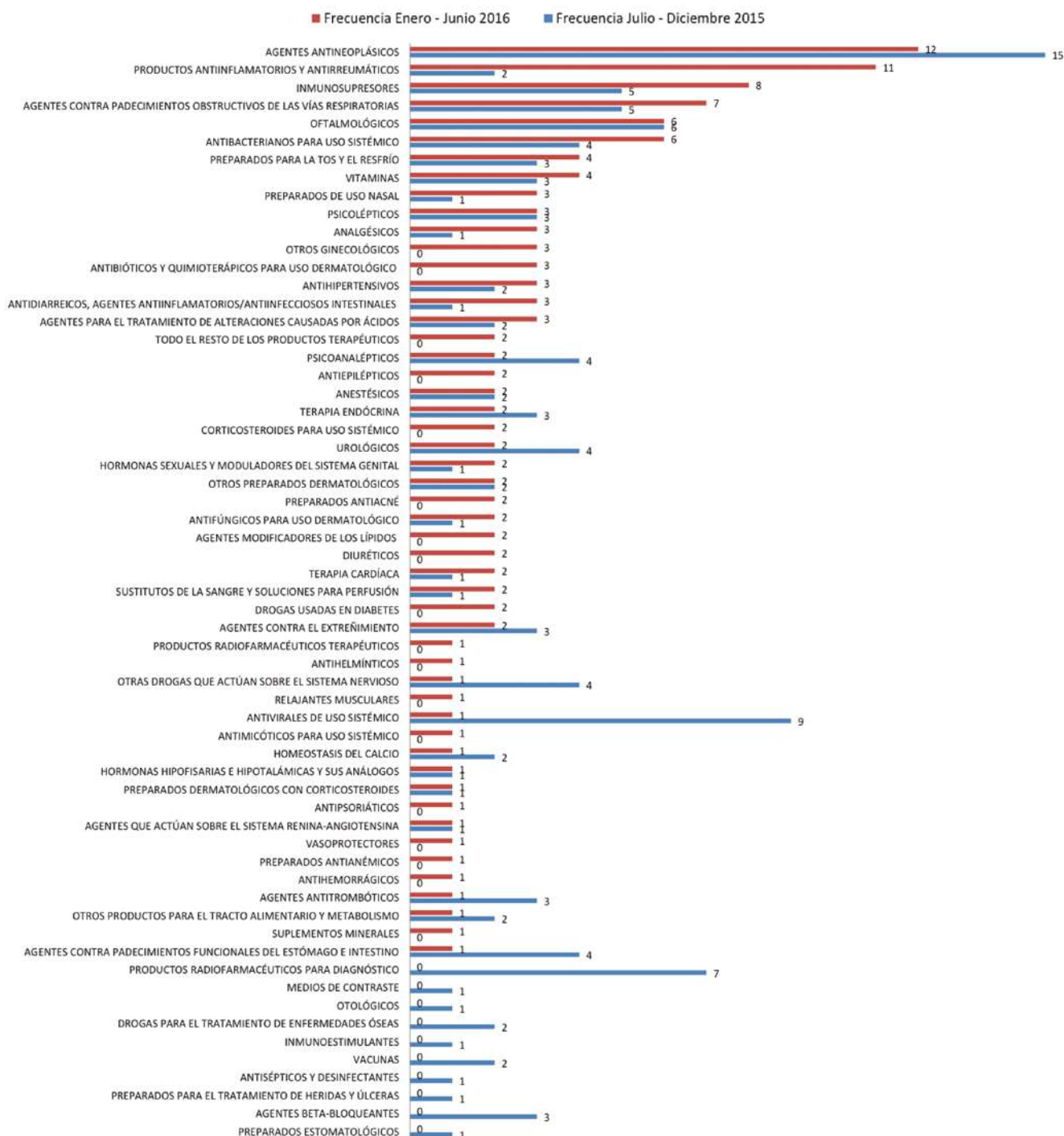
Catalent. More products. Better treatments. Reliably supplied.
T+54 11 4008 8400 F+54 11 4008 8400

DEVELOPMENT

DELIVERY

SUPPLY

Discover more solutions at
latam.catalent.com
brasil.catalent.com

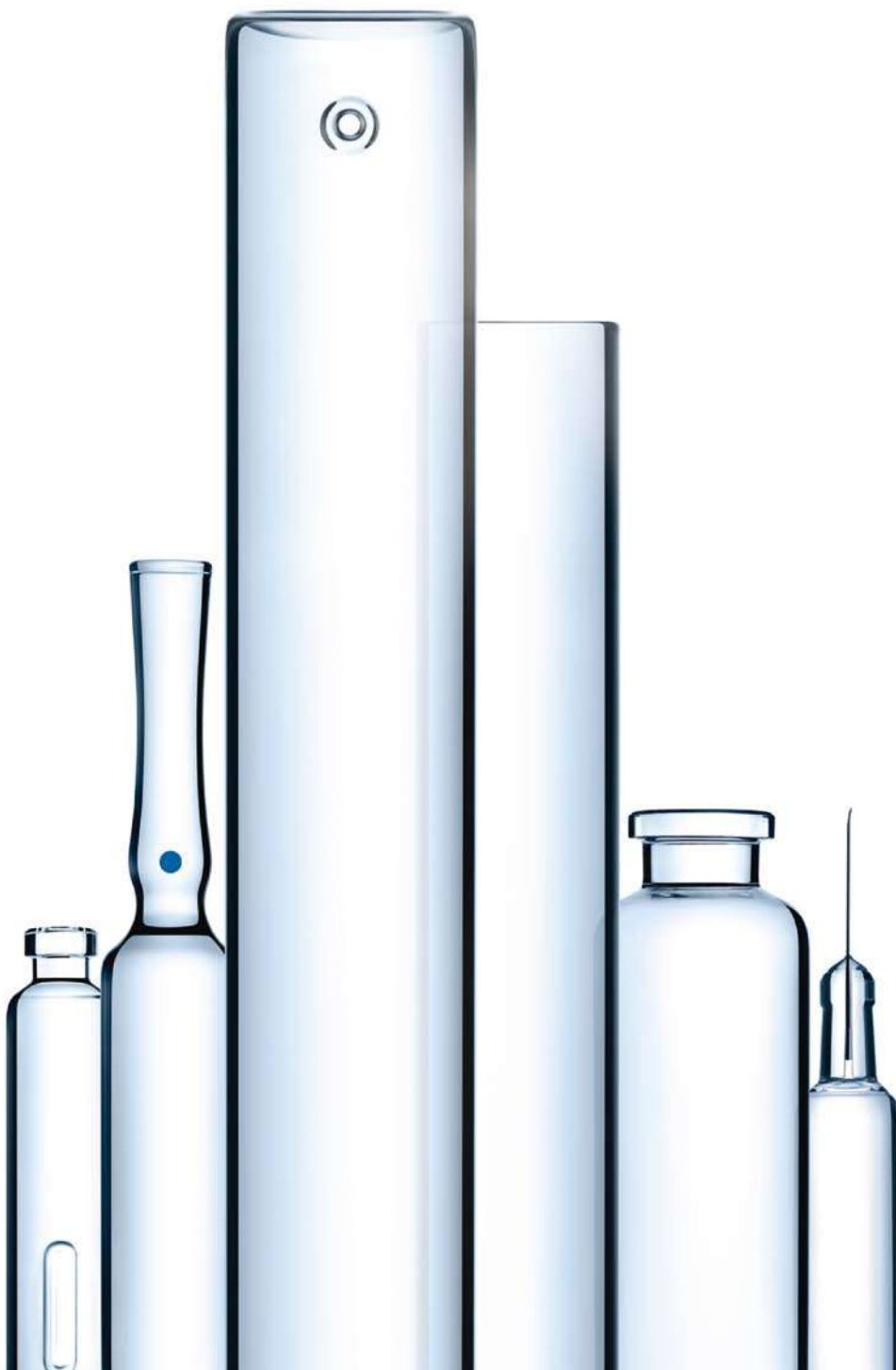
Gráfico 2: IFAs según Clasificación Farmacológica (ATC) - Datos comparativos Inscripciones REM 2do Sem 2015 - 1er Sem 2016

Con respecto a los IFAs de origen sintético/semisintético tuvo un incremento del 2 % (año 2016). Se puede observar que el mayor porcentaje de lo inscripto corresponde a este grupo, el cual no ha sufrido modificaciones significativas en ambos semestres analizados. En cuanto a los IFAs de origen biotecnológico se incrementó en un 3 % (año 2016). En los casos de IFAs de origen biológico y vegetal no han sufrido modificaciones en ambos semestres. Se observa un incremento de un 5 % de los IFAs correspondientes a los preparados radiofarmacéuticos, en el segundo semestre del 2015 comparado con el primer semestre del 2016.

Encuadre según marco legal y condición de expendio

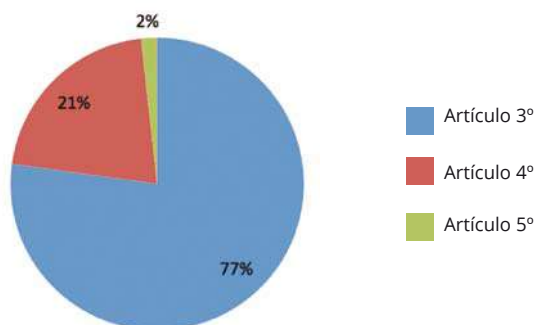
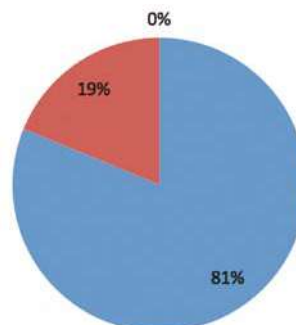
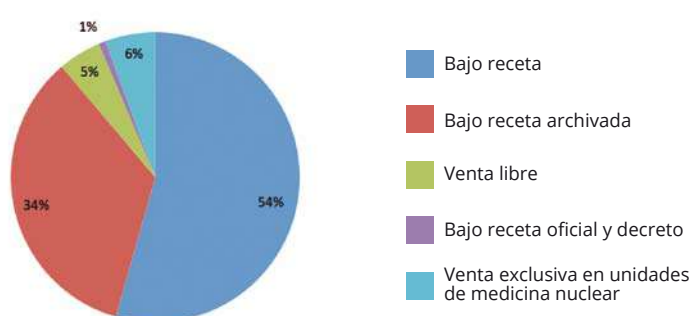
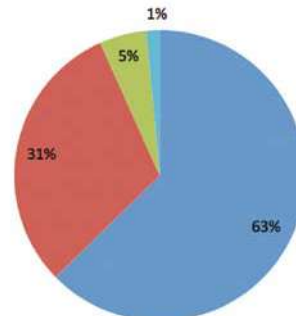
En el caso de las especialidades medicinales de elaboración nacional sufrieron un aumento del 4 % en relación al semestre anterior. Con respecto a las especialidades medicinales importadas decreció un 2 % en relación al semestre anterior. En cuanto a la condición de expendio Bajo Receta se observa un incremento del 9 % del primer semestre de 2016 en relación al semestre anterior. En el caso de la condición de venta Bajo Receta Archivada se observa una disminución del 3 % del semestre de 2016 en relación al semestre anterior. Venta Libre no sufrió modificaciones.

Partimos del vidrio premium **SCHOTT FIOLAX®**
para elaborar un envase **SCHOTT** de alta calidad.
Presencia global y garantía de suministro en **Sudamérica**.



Pharmaceutical Systems
SCHOTT Envases Argentina S.A.
Primera Junta 3181
(B1605EQU) - Munro - Buenos Aires
Argentina
Tel: +54 11 4756 2800
Fax: +54 11 4756 4245
ventas.ppl@schott.com
www.schott.com/argentina

SCHOTT
glass made of ideas

Gráfico 3: Encuadre según Decreto N° 150/92 (expresado en porcentaje) Inscripciones REM Julio - Diciembre 2015**Encuadre según Decreto N°150/92 (expresado en porcentaje) Inscripciones REM Enero - Junio 2016****Gráfico 4: IFAs clasificados según su origen (expresado en porcentaje) Inscripciones REM Julio - Diciembre 2015****IFAs clasificados según su origen (expresado en porcentaje) Inscripciones REM Enero - Junio 2016****Fuentes oficiales de obtención de datos**REM Registro de Especialidades Medicinales / VNM Vademecum Nacional de Medicamentos / Marco técnico-legal ANMAT - www.anmat.gov.ar



iButton® Devices

THERMOBUTTON

Revolucionarios Data Loggers digitales de Temperatura y Humedad

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

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

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

THERMOBUTTONS			
	TPD4521	TPD4522	TPD4523
Rango de Temperatura	-40/ +85°C	0/ +125°C	15 a 140°C
Resolución	0,5°C	0,5°C 0,0625°C	0,5°C
Exactitud	+/- 1°C	+/- 0,5°C entre 20°C y 90°C; +/- 1°C entre 100 y 110°C; +/- 1,5°C a 2°C entre 115 y 125°C	+/- 1,5°C entre 110 y 140°C +/- 7°C fuera de (110°C a 140°C)
Capacidad de datos a Registrar	2048	8192	8192
Intervalo de toma de datos	1 a 255 min	1 a 255 min	1 a 255 min
Materiales	Acero inoxidable		
Vida útil de batería	Hasta 10 años		
Alarmas configurables	Si		
Dimensiones	ø16mm x 0,6 de espesor		



info@akribis.info
www.akribis.info

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

iButton®
Authorized
Solutions
Developer



Confiabilidad y simpleza Transmisores Testo

En muchas aplicaciones, la medición de parámetros como la temperatura y humedad relativa ambiente son claves para mantener una calidad constante y condiciones uniformes o para detectar pérdidas y optimizar el consumo. Los transmisores Testo lo ayudan a medir estos parámetros de forma confiable y simple. Nuestra línea cuenta con:

- Transmisores para la medición de humedad
- Transmisores para medir trazas de humedad
- Transmisores para la medición de presión diferencial
- Transmisores para medir el consumo de aire comprimido

Larvas de insecto autóctonas como plataforma para la producción de interferón beta recombinante para uso veterinario

Mariana B. Arregui¹; Alexandra M. Targovnik¹; Gregorio Mc Callum¹; Marcela Villaverde²; María V. Miranda¹.

1: Instituto de Nanobiotecnología NANOBIOTEC (UBA-CONICET), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

2: Unidad de Transferencia Genética, Instituto de Oncología "Dr. Ángel Roffo". Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.
Correo electrónico: arreguimb@gmail.com

Introducción

El interferón beta felino (fIFN β) pertenece a los interferones de tipo I, que son citoquinas secretadas por células en respuesta a infecciones virales, así como a otros microorganismos y sus componentes (oligosacáridos bacterianos, oligonucleótidos, material genético extraño, hongos). Es sabido que inducen un amplio rango de efectos: antivirales, antitumorales, antiparasitarios e inmunomoduladores. En veterinaria, la administración de interferones humanos recombinantes (hIFN α y hIFN β) conlleva un alto costo y además genera reacciones adversas. La mejor opción actualmente para reducir la mortalidad y los signos clínicos de ciertas infecciones virales, como la parvovirus canina, la leucemia felina viral o la inmunodeficiencia felina viral, es la administración de interferón omega felino (fIFN ω) que se comercializa en Europa (*Virbagen Omega*, *Virbac*). Dada la necesidad de contar con nuevos biofármacos para la industria veterinaria local, en este trabajo se desarrolló un método biotecnológico para la expresión y purificación de fIFN β recombinante, en el sistema baculovirus-larvas de insecto. Las larvas utilizadas resultan de particular interés como plataforma para la producción heteróloga de proteínas, ya que constituyen una plaga que afecta numerosos cultivos en nuestro país, resultando fáciles de conseguir y de bajo costo.

Materiales y métodos

El gen sintético de fIFN β contenido en el vector de clonado pUC18, se sub-clonó en el vector de transferencia pAcGP67-B. El fIFN β quedó clonado bajo el promotor de poliedrina y la secuencia señal viral gp67 que direcciona a la proteína al espacio extracelular.

Posteriormente se procedió a construir el baculovirus recombinante. Para ello, un cultivo de células *Sf9* en monocapa se co-transfectó con el vector de transferencia recombinante y el genoma linealizado del ba-

culovirus *Autographa californica* nuclear polyhedrosis virus - AcNPV- (BaculoGold™, BD Biosciences), mediante liposomas. El BaculoGold™ porta dos características útiles: i) codifica para la *Green Fluorescent Protein* (GFP) como gen reportero, y ii) una delección letal que sólo es salvada mediante la recombinación homóloga, así todo virus presente en el sobrenadante de co-transfección es recombinante (AcNPV-IFN) y la purificación de virus es innecesaria.

Para generar un stock viral de alto título, el sobrenadante de co-transfección fue utilizado para tres rondas sucesivas de amplificación en *Sf9* en monocapa. Luego, se lo tituló por punto final.

Larvas de *Spodoptera frugiperda* en el quinto estadio (300 mg) fueron infectadas vía intrahemocoel con AcNPV-IFN, y al quinto día post-infección (d.p.i) se cosecharon las larvas fluorescentes bajo luz UV y se mantuvieron a -20°C. El extracto larval se obtuvo por homogeneización de larvas congeladas en mortero, con buffer fosfato pH=7,0, centrifugación y descarte del pellet.

La purificación de la proteína de interés se realizó por cromatografía de pseudo-afinidad en matrices de *Blue-Sepharose*. Se sembró el extracto larval en buffer fosfato pH= 7,2, se realizaron lavados con [NaCl]= 0,5 M, y se eluyó la proteína con [NaCl]=1M, en el equipo ÄKTA Purifier (GE Healthcare).

Todo el proceso se analizó por SDS-PAGE 15% con tinción con *Coomassie-Blue*, o bien se realizó un Western Blot con anticuerpos específicos.

La actividad biológica del interferón beta felino recombinante (rfIFN β) purificado se ensayó *in vitro*. Por un lado, se expusieron células de carcinoma mamario felino a rfIFN β , y se cuantificó la disminución del número de células viables contra un control sin tratamiento (actividad antitumoral). Por otro lado, se desafió con el Virus de Estomatitis Vesicular (VSV) a fibroblastos de riñón de gato (*Crandell Reese Feline Kidney*, CRFK) pretratados el día anterior con rfIFN β en diluciones seriadas 1/2. La actividad anti-

Nace un laboratorio
con 50 años
de trayectoria



AEROFARMA

Laboratorio farmacéutico

Aerofarma Laboratorios, empresa con más de 50 años produciendo en la Argentina, presenta su nuevo **Laboratorio Farmacéutico**.

En modernas instalaciones recientemente inauguradas, ofrece servicios de desarrollo, elaboración y fraccionamiento de especialidades medicinales no estériles con los más altos estándares de calidad requeridos por la industria farmacéutica.

• LÍQUIDOS Y SEMISÓLIDOS

Emulsiones, jarabes, gotas, suspensiones;
Cremas, geles, ungüentos;
Colutorios, lociones, pomadas, pastas;
Laxantes osmóticos; Antisépticos;
Antiácidos; Antiflatulentos, digestivos;
Descongestionantes.

• POLVOS

Dermatológicos;
Antirreumáticos, analgésicos;
Desinflamantes, cicatrizantes;
Antivaricosos; Antipsoriásicos;
Tricomonicidas; Polvos vaginales;
Antifúngicas.

• PRODUCTOS NAALES

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

• JABONES MEDICINALES SÓLIDOS Y LÍQUIDOS

• AEROSOLAS MEDICINALES

Analgésicos, cicatrizantes,
antiescaras, protectores.
Sistema de aerosol "bag on valve".

Contáctenos: farma@aerofarma.com.ar

Administración: Av. San Isidro 4425 Ciudad Autónoma de Buenos Aires - tel.: (5411) 4702-6633

Planta Farmacéutica: Ruta Nac. Nº 3 km 44720, Virrey del Pino - Pcia. de Buenos Aires

www.aerofarma.com.ar





Lab Solutions



YL9100 HPLC
La más alta tecnología a su servicio



YL INSTRUMENT CO. LTD.
The iDEA makes iDEAL! KOREA MADE

Lab Solutions SRL - info@labsolutions.com.ar
www.labsolutions.com.ar - 011-5984-2646

SAFYBI - JORFYBI

viral se expresó como título, en unidades internacionales por mL (UI/mL) a partir de una curva de *Virbagen Omega*, de título conocido.

Además, en el producto purificado se analizó la presencia de DNA viral por PCR y geles de agarosa al 1%.

Resultados

La fluorescencia verde observada bajo luz UV de las células Sf9 en cultivo evidenció que la co-transfección y recombinación homóloga habían sido exitosas. La proteína de interés se expresó correctamente bajo el promotor de poliedrina, y la secuencia señal gp67 la direccionó al espacio extracelular, haciéndola fácil de extraer luego de la homogeneización de las larvas enteras. Este resultado surge del revelado de *western blot* usando anticuerpos primarios específicos anti-rIFN β .

La utilización de cromatografía de Blue-Sepharose permitió la purificación del rIFN β en un solo paso, y en las condiciones del ensayo la mayoría de las proteínas contaminantes no se adsorbieron a la matriz. La presencia de rIFN β en el eluido se evidenció por *western blot*, y la pureza del producto se comprobó por geles SDS-PAGE.

Finalmente, el rIFN β purificado no presenta contaminación con proteínas inmunogénicas de la larva, según el ensayo de *western blot* con anticuerpos primarios anti-proteínas de larva *S. frugiperda*. Tampoco se detectó contaminación con DNA proveniente de baculovirus. Además, presentó una alta actividad biológica: actividad antiviral de 5×10^4 UFP/mL, comparable con la de *Virbagen Omega*, y actividad antitumoral superior a éste, disminuyendo la viabilidad celular más del 60%.

Conclusiones

Los resultados de este trabajo sientan las bases para el desarrollo de un proceso biotecnológico original basado en larvas de insecto, para la producción de un nuevo biofármaco para uso veterinario. ■

Fueron presentados Posters en las siguientes áreas:

- Almacenamiento
- Transporte y distribución de productos para la salud
- Aseguramiento de la calidad
- Asuntos regulatorios
- Biotecnología
- Microbiología
- Productos médicos y esterilización
- Química analítica
- Tecnología farmacéutica



URBANO / DIVISIÓN PHARMA

Capilaridad, tecnología y personalización
al servicio de la ciencia.

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

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

www.urbano.com.ar

Posgrado de Farmacia Industrial con orientación en Productos Médicos

Información provista por el Comité de Expertos de Productos Médicos y Esterilización

El jueves 31 de Agosto pasado se dio comienzo a la segunda edición de la Carrera de Posgrado Farmacia Industrial con orientación en Productos Médicos que dicta la Universidad Kennedy junto a SAFYBI con casi 40 farmacéuticos inscriptos, esta vez con modalidad de cursada mensual convocando de esta forma colegas de distintas partes del país como Misiones, Jujuy, Mendoza, Rosario, San Luis, Tucumán y Buenos Aires.

El acto de apertura de la misma contó con la presencia de las autoridades de Safybi y de la Universidad Kennedy, la directora de la carrera Farmacéutica y Bioquímica Nora Graña, su coordinadora Farmacéutica Celeste González, y varios docentes invitados.

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 forma-



dos 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 recono-

ce 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 (cuatrocientos 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. ■





www.gs1.org.ar

seguinos en:



25 años de ANMAT

“La Salud como propósito, la Ciencia Reguladora como estrategia”

Durante el mes de agosto la ANMAT estuvo de festejos. Y no es para menos: cumplió 25 años. Creada el 20 de agosto de 1992, en el seno del entonces Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación, su misión fue afrontar los nuevos desafíos que se presentaban en materia de salud en la Argentina.

El organismo comenzó funcionando en una única oficina y hoy se ha convertido en una importante agencia de vigilancia sanitaria a nivel internacional. Posee cinco sedes en la Ciudad de Buenos Aires y cinco delegaciones en el interior del país: Mendoza, Córdoba, Corrientes, Misiones y Santa Fe. La institución cuenta, entre sus recursos humanos, con profesionales, técnicos y administrativos de más de treinta disciplinas, diversidad que propicia y enriquece el trabajo interdisciplinario. La tarea de la ANMAT tiene un impacto directo en la salud de cada habitante. Durante estos años ha trabajado en la vigilancia, fiscalización, regulación y control de los medicamentos, productos alimenticios, productos médicos, cosméticos, productos de uso doméstico, entre otros productos para la salud. Las siguientes son sólo algunas de las líneas de acción desarrolladas en el último período:

- El **Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos**, creado en 2011, permite controlar en tiempo real el recorrido de cada especialidad medicinal liberada al mercado incluida en la normativa vigente. Es un sistema innovador en materia de seguridad de los medicamentos y pionero en el mundo, que contribuyó a instalar el tema del mercado ilegal de medicamentos como un eje importante en el escenario regional y mundial. Posteriormente, en 2013 se crea el **Sistema Nacional de Trazabilidad de Productos Médicos** que, de manera similar, posibilita se-



guir el recorrido de estos productos a lo largo de toda la cadena de distribución e implantación y detectar cualquier anomalía que pueda interferir en su calidad.

- **Sistema de Información Federal para la Gestión del Control de los Alimentos (SIFeGA)** es la plataforma digital que desde 2013 facilita el trabajo en red de las autoridades sanitarias de todo el país, brindando información sanitaria

actualizada y georeferenciada para una rápida y efectiva toma de decisiones, incluso en casos críticos de riesgo para la salud. Además, aumenta la transparencia y provee un mejor servicio de información pública.

- La **accesibilidad de la comunidad celíaca a Alimentos Libres de Gluten (ALG)** es otra línea de trabajo prioritaria para la ANMAT, que lleva adelante a través del Programa Federal de Control de Alimentos. La “Ley Celíaca” de 2009 declaró de interés nacional el acceso a este tipo de alimentos y más tarde se incorporaron al Código Alimentario Argentino las especificaciones que debían cumplir. Hoy, cada provincia cuenta con laboratorios oficiales equipados para detectar gluten en alimentos y existe una base de datos de ALG con información actualizada para la comunidad.
- El **Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos (RAEM)** permite importar medicamentos destinados al

tratamiento particular de un paciente, cuando no existe en el país una alternativa terapéutica adecuada. Aunque el programa ya funcionaba desde 1995 bajo el nombre “Uso compasivo de medicamentos”, la normativa fue actualizada recientemente. El acceso excepcional a medicamentos disponibles en el exterior constituye una respuesta rápida y eficaz, al tiempo que da cuenta del rol activo del Estado en el cuidado de los pacientes con enfermedades graves sin opciones de tratamiento.





NOSOTROS SABEMOS

SOLUCIONES INNOVADORAS EN PLANTAS
DE PROCESAMIENTO DE FLUIDOS



Somos especialistas en investigación, diseño y desarrollo a medida de plantas “llave en mano” de gran envergadura y proyectos para pequeñas unidades:

- ~ Plantas de tratamiento térmico
- ~ Estaciones CIP completas
- ~ Líneas de dosificación y mezcla
- ~ Plantas de homogeneización y ruptura celular

* Nuestras soluciones cuentan con calificación DQ/IQ/OQ y soporte para ejecución PQ.

www.edelflex.com - info@edelflex.com

edelflex



- El **Centro para la Evaluación y Control de Biológicos, Biotecnológicos y Radiofármacos** de la ANMAT comienza a funcionar en 2016. Ese mismo año, la Administración obtiene nuevamente por parte de la Organización Panamericana de la Salud el máximo reconocimiento como Autoridad Reguladora Nacional de Referencia Regional para Medicamentos y Productos Biológicos en las Américas.

A su vez, con la mirada puesta en el futuro, la ANMAT incorpora temas innovadores en su agenda de trabajo: terapia génica, terapia celular, biotecnología, nanotecnología, farmacología genómica, modelos 3D, biosimilares y bioterapéuticos. En tal sentido, y en el marco de las celebraciones por el vigesimoquinto aniversario de la ANMAT, se desarrollaron las **Jornadas Multidisciplinarias “La salud como propósito, la Ciencia Reguladora como estrategia”**, del 28 al 31 de agosto en el Palacio San Miguel, CABA. El encuentro contó con la participación de autoridades nacionales y provinciales, referentes del campo académico-científico, cámaras sectoriales y colegios profesionales, entre otros. Durante las Jornadas, el Plan ANMAT Federal coordinó diversas mesas de convergencia sobre temas como Vale Federal, Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos, productos domisanitarios, estudios en farmacología clínica, impresiones 3D, bancos de sangre, Programa Federal de Tutorías, Red Federal de Vigilancia.

Además, se realizó un **acto oficial en la Academia Nacional de Medicina**, el 31 de agosto por la tarde. Los oradores fueron el Secretario de Políticas, Regulación e Institutos, Dr. Alejandro Ramos; el Administrador Nacional, Dr. Carlos Chiale; y el Presidente de la Academia Nacional de

Medicina, Dr. Manuel Martí. El Dr. Alejandro Ramos, en representación del Ministerio de Salud de la Nación, entregó una placa de reconocimiento a la ANMAT y destacó el prestigio nacional e internacional del organismo y su trabajo en el ámbito federal. El Dr. Chiale, por su parte, agradeció con emoción el compromiso de todas las personas que conforman la ANMAT, recorrió 25 hitos de la historia de la Administración y presentó 25 desafíos para los próximos años.

Entre las líneas de trabajo a futuro que representan **nuevos desafíos en materia de regulación**, el Administrador Nacional, Dr. Carlos Chiale, mencionó:

- Red Federal de Vigilancia: Farmacovigilancia, Tecnovigilancia, Odontovigilancia, Cosmetovigilancia, Reactovigilancia, Hemovigilancia, con Hospitales Centinelas.
- Creación un Centro de biodisponibilidad, bioequivalencia y bioexenciones.
- Alimentos saludables y su composición nutricional.
- Creación del Vademécum Nacional de Productos Médicos y desarrollo de la Farmacopea Argentina de Productos Médicos.
- Proyecto de Ley de Medicamentos.
- Normativas en desarrollo: terapia de avanzada, productos médicos 3D, productos farmacéuticos con base nanotecnológica, buenas prácticas de fabricación de productos farmacéuticos.
- Fortalecimiento de estudios en farmacología clínica en convergencia con las autoridades sanitarias jurisdiccionales.
- Creación del Programa Integral de Medicamentos Herbarios.

Durante el acto se presentó la revista *Ciencia Reguladora ANMAT*, que tendrá trabajos originales, revisiones sistemáticas, estados de situación y artículos de gestión entre otros contenidos, y estará disponible próximamente en formato digital en la página web institucional del organismo.

Transcurridos 25 años, la ANMAT ha desarrollado un modelo de regulación sostenido en el tiempo, que le ha permitido contribuir a la mejora de la salud pública, con una fuerte orientación a las necesidades y expectativas de los ciudadanos. Su política sanitaria institucional ha consistido en basar cada decisión en la mejor evidencia científica disponible –lo que se denomina Ciencia Reguladora–, participar activamente en espacios de trabajo internacionales con el objetivo puesto en la convergencia regulatoria. ■

Indicadores Biológicos

- Para procesos de Vapor, Óxido de Etileno, Calor Seco y Peróxido de Hidrógeno.
- Población determinada.
- Clara interpretación de resultados positivos.
- Lectura en 24/48hs.
- Certificado de calidad y de lote.
- Valor "D" específico.
- Tiempos de supervivencia y muerte.
- Cumple con la Farmacopea de EE.UU. y los estándares AAMI/ANSI.
- Cumple con Normas ISO 11138 (Controles Biológicos)



ESTER-CONT®

Electroforesis capilar: una herramienta analítica poderosa dentro del paradigma biotecnológico

Entrevista a la Dra. Nora Vizioli, Doctora de la Universidad de Buenos Aires, área Química Analítica. Profesora Adjunta de la Cátedra de Química Analítica, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Investigador Adjunto de CONICET. Participó de varios convenios de vinculación tecnológica. Ha actuado como evaluadora para el CONICET, la ANPCyT (AGENCIA NACIONAL DE PROMOCIÓN CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA) y varias universidades nacionales. Es miembro del comité organizador permanente y del comité científico del Simposio Latinoamericano de Electroforesis Capilar (LACE).

Entrevista realizada por Magdalena Nannei



Dra. Vizioli, le agradecería iniciar esta entrevista con algunas preguntas sobre usted misma. ¿Qué carrera estudió y dónde efectuó sus estudios?

Estudié Bioquímica en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires. Siendo ya docente en la Cátedra de Química Analítica me incorporé al grupo pionero en el desarrollo y uso de la electroforesis capilar (CE) en América Latina, liderado por la Prof. Dra. Clyde Carducci. En la misma cátedra realicé mi doctorado que trató sobre el uso de la CE en el análisis de péptidos.

¿Por qué se interesó en la química analítica y aplicada a las ciencias farmacéuticas? Y ¿por qué eligió la CE como su especialidad analítica?

Desde muy joven me había llamado la atención que a partir de una muestra de sangre se pudiera conocer la concentración de una gran cantidad de sustancias que circulaban por el cuerpo. Recuerdo que cuando comencé a cursar química analítica me impactaron las clases en las que se presentaban métodos basados en reacciones químicas, que ya conocía, para resolver problemas cotidianos. De las materias que había cursado, química analítica era la primera que encontraba realmente aplicable y eso me atrajo muy especialmente. En la cátedra había varias líneas de trabajo dedicadas a desarrollar, optimizar y validar métodos de análisis de fármacos, lo que influyó también en la orientación de mi actividad.

Mi conexión más sutil con la CE probablemente tenga que ver con mi padre, ingeniero electrónico, que se apasionaba explicándome, por ejemplo, cómo era posible que una señal eléctrica “viajara” a través de un circuito para verse en una pantalla.

Tuve oportunidad de conocer la CE en un taller dictado en Buenos Aires por una compañía proveedora de equipos y gracias a que recibimos un instrumento en préstamo en la cátedra. Esta tecnología me resultó fascinante desde un principio. Antes había trabajado con otras técnicas separativas y la comparación surgía naturalmente. El hecho de que muchas determinaciones también podían hacerse utilizando nanolitros de muestra e ínfimas cantidades de

solventes me estimuló para conocer más acerca de la CE y dedicar buena parte de mi trabajo a experimentar con sus potencialidades. Luego de una breve pasantía en el laboratorio del Dr. Norberto A. Guzman (The R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute, Raritan, NJ, U.S.A.) y en el Departamento de Química Analítica de la Universidad de Córdoba, España, con el Prof. Miguel Valcárcel y el Prof. Ángel Ríos, encaminé definitivamente mi especialización hacia la CE.

¿Qué la llevó a integrarse al equipo de investigadores del CONICET?

La ilusión de formar parte de un organismo tan prestigioso y reconocido, que promueve el desarrollo de la ciencia y la tecnología en nuestro país.

Antes que nada creo que sería interesante que nos indique cuáles son los principios de la CE y de las variantes asociadas con esta técnica analítica.

La CE o HPCE, por las siglas de *high performance capillary electrophoresis*, consiste en la separación de solutos de acuerdo con su diferencia de movilidad al aplicarse un campo eléctrico. El proceso se lleva a cabo en columnas capilares de sílica fundida, de 25 a 150 µm de diámetro interno, aunque la mayoría de las aplicaciones utilizan capilares de 50 o de 75 µm. El uso de delgados tubos capilares como columnas de separación hace posible que se disipe el calor generado por los altos valores de campo eléctrico que se aplican (100 a 500 V/cm).

Dentro del capilar, que en general solo contiene buffer, se produce un fenómeno electroforético que hace que se desplace la solución que está en su interior, generando el flujo electroosmótico (EOF). Este flujo se caracteriza por tener un frente plano y permite analizar todos los solutos sin importar su carga eléctrica. Habitualmente, el EOF se produce desde el ánodo (electrodo positivo) hacia el cátodo (electrodo negativo) debido a que la superficie interna del capilar se encuentra cargada negativamente. Dado que la magnitud del EOF suele ser mayor que la movilidad electroforética efectiva en más de un orden de magnitud, los aniones presentes en la solución son empujados hacia el cátodo. De ese modo, tanto los cationes como las molé-

Especialistas en Indicadores Biológicos

Ajustándose a las necesidades de los distintos procesos industriales

- ◆ IB en tiras de esporas secas
- ◆ Esporas en suspensión
- ◆ IB Autocontenidos
 - ◆ Población a requerimiento del usuario
 - ◆ IB en tiras customizadas
 - ◆ Suspensiones customizadas
 - ◆ Tiras de esporas secas customizadas
 - ◆ Kits para determinación poblacional
 - ◆ Gaskets para indicadores biológicos
 - ◆ Incubadoras para cultivo
 - ◆ Paños para áreas clasificadas clase ISO 4.5

 **MesaLabs**



Productos desarrollados solo con cepas ATCC® certificados por F.D.A. y A.N.M.A.T.

Llerena 3192, CABA, Argentina
Tel.: (54-11) 4524-7878 / 7979
2ms@2ms.com.ar
www.2ms.com.ar

*Comercialización de
insumos para el monitoreo
microbiológico en la
industria Farmacéutica,
Cosmética y Alimenticia*

2MS
INNOVACIÓN
Y EXPERIENCIA

culas neutras y los aniones pueden ser analizados en una sola corrida dado que se desplazan en el mismo sentido. Variando la carga de la pared del capilar, ya sea mediante el pH o el agregado de aditivos, se puede disminuir e inclusive invertir el EOF. Además, ciertas variantes de CE requieren de ausencia de EOF.

Existen varios modos de CE, y esto se corresponde con diferentes mecanismos de separación y una variada selectividad. El modo más simple es la CE zonal, o CZE, en el que el capilar está lleno con un electrolito o buffer de corrida, se introduce la muestra, se aplica un campo eléctrico y los compuestos se movilizan en "zonas" estrechas con diferente velocidad. La separación se basa en la diferencia de velocidad entre las "zonas" de analitos.

Otro modo de la CE es la cromatografía micelar electrocinética (MEKC). Esta técnica permite separar los solutos neutros entre sí (que en una CZE se movilizan todos juntos con la velocidad del EOF) además de los solutos cargados. En la MEKC se emplean surfactantes en el buffer de corrida en una concentración superior a la concentración micelar crítica, formándose agregados de moléculas del surfactante. Estas micelas suelen ser esféricas con las cadenas carbonadas o colas hidrofóbicas orientadas hacia el centro y las cabezas cargadas ubicadas externamente en contacto con el buffer. Dependiendo de su carga, las micelas migran con el mismo sentido o en contra del EOF. Los surfactantes aniónicos como el docedil sulfato de sodio (SDS) migran ha-

cia el ánodo, en sentido opuesto al EOF. Dado que el EOF generalmente es más rápido que las micelas a pH básico o neutro, el movimiento neto de las micelas resulta en el mismo sentido que el EOF, hacia el cátodo. Los solutos, mientras migran, establecen un equilibrio de partición entre las micelas y el buffer de corrida a través de interacciones hidrofóbicas y electrostáticas. De este modo, las micelas serían una fase estacionaria como en cromatografía, solo que esta fase estacionaria está en movimiento. Cuanto más fuerte sea la interacción del soluto con la micela, más prolongado será su tiempo de migración. Los solutos que no tengan ninguna interacción con la micela, simplemente se moverán con el EOF. La separación de las especies neutras se produce entonces por diferencias en la interacción con las micelas. Mediante la variación de la concentración del buffer, su pH, temperatura, o el uso de aditivos como urea, iones metálicos, solventes orgánicos o selectores quirales se puede modificar la selectividad.

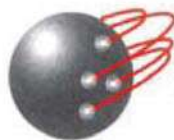
La MEKC se usa en el análisis de productos (bio)farmacéuticos para la determinación de principios activos en comprimidos, cremas y formulaciones inyectables. Y está creciendo su aplicación en el análisis de alimentos, ambiental y clínico.

En el caso de la electrocromatografía capilar (CEC) estamos frente a una especie de cromatografía que utiliza un campo eléctrico para impulsar el líquido o fase móvil. La fase estacionaria se encuentra empacada en un capilar de sílica fundida de diámetro interno de 50 a 200 μm , empleándose típicamente partículas de 1 a 5 μm . Cuando los solutos son neutros, la separación se realiza por su partición diferencial entre la fase estacionaria y la fase móvil. Mientras que cuando los solutos se encuentran cargados, estos tienen un componente adicional de velocidad electroforética que contribuye a (o impide, dependiendo de la carga neta) su separación. Esta técnica se puede realizar en el mismo equipo que cualquier CE. El mecanismo de transporte del solvente en forma eléctrica lleva a un menor ensanchamiento de banda y a la ausencia de contrapresión. Como resultado, se puede eventualmente alcanzar una eficiencia de 3 a 100 veces mayor que en HPLC.

La CEC puede realizarse también en columnas abiertas, con la fase estacionaria adherida a la superficie interna del capilar (variante conocida como OT-CEC por *open tubular-CEC*) y en fases monolíticas, evitándose el uso de "fritas".

En biología molecular se ha utilizado históricamente la electroforesis en geles para la separación de proteínas y ácidos nucleicos. Con el fin de separar proteínas según su tamaño, éstas deben estar desnaturalizadas, saturadas con SDS. Luego se procede a la electroforesis de los solutos a través de un polímero que actúa como un tamiz molecular. Si esta electroforesis se lleva a cabo en capilares, se trata de la CGE, la cual ofrece varias ventajas sobre la técnica tradicional: el uso de campos eléctricos de 10 a 100 veces mayores (sin los inconvenientes del calentamiento producido por efecto Joule), la detección sobre la columna capilar y la automatización.

Los secuenciadores de DNA y los analizadores genéticos utilizan esta técnica. En el caso de las proteínas, este modo de separación también es referido con la sigla cSDS y se utiliza, por ejemplo, para determinar la pureza y el nivel de cada impureza de los anticuerpos monoclonales.



EDYAFE
Tecnología y experiencia a su servicio

**ENSAYOS EN HUMANOS:
IRRITACIÓN DÉRMICA**
**ESTUDIO, DISEÑO Y ANÁLISIS
FARMACOLÓGICO EXPERIMENTAL.**
DR. DAVID SAPOZNIKOW

**Control de calidad para la
Industria Farmacéutica
y Cosmética**

Laboratorios Biomic S.R.L.
www.biomic.com.ar e-mail jds@biomic.com.ar

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

ACG Films y Foils ya está disponible en Argentina



ACG Pharmapack ofrece una amplia gama de soluciones

- Films de PVC, PVC/PVdC, PVC/PE/PVdC, PVC/PE, PVC/PP
- Laminados con ACLAR
- ALUMPACK- Alu/Alu
- ALUMLID - Aluminio blister sin impresión

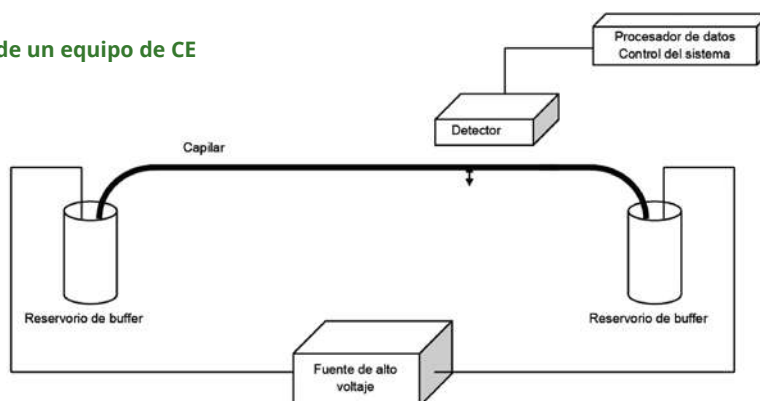
ACG Argentina, subsidiaria local de ACG Pharmapack, asegurará

- Entrega rápida y stock local en condiciones de almacenamiento ideales
- Servicio técnico inmediato
- Precios competitivos y condición de venta inmejorable

Solicite hoy sus muestras sin cargo, email: sales.argentina@acg-world.com

ACG Argenta S.R.L.

Centro Industrial Florida Oeste, Av. Gral. Julio A. Roca, No. 4250/80 - Unidad 110
(1602) Florida - Vicente Lopez, Buenos Aires, Argentina
Tel: +54.114709.2010

Figura: Esquema básico de un equipo de CE

El isoelectroenfoque capilar (CIEF) es otra de las variantes de la CE y se trata de una técnica electroforética de alta resolución que se usa para separar péptidos y proteínas en base a su punto isoelectrico (pI), permitiendo la separación de proteínas que difieren aun en 0,005 unidades de pI. En el CIEF se genera un gradiente de pH a lo largo del capilar empleando anfólitos, que son moléculas que contienen una función ácida y una básica en su estructura, y presentan valores de pI que abarcan el rango de pH del experimento de CIEF (por ejemplo, pH 3 a 10). El capilar, que presenta un recubrimiento que elimina el EOF, es llenado con una mezcla de la muestra y los anfólitos. Colocando una solución básica en el cátodo y una ácida en el ánodo, y aplicando el campo eléctrico, se forma un gradiente de pH. Los anfólitos cargados y las proteínas migran hasta llegar a una región de pH en la que dejan de tener carga (valor de pH igual a su pI) y en consecuencia se detienen. Luego, los solutos y anfólitos son empujados aplicando presión o químicamente, y van pasando frente al detector.

Esta técnica se emplea en la determinación del pI de proteínas y para la separación de isoformas, incluyendo el análisis de heterogeneidad de carga de inmunoglobulinas y hemoglobinas.

La isotacoforesis capilar (CITP) es la técnica electroforética en la que las bandas o zonas de analitos migran todas con la misma velocidad, una a continuación de otra. Las zonas de analitos están limitadas al frente por un electrolito llamado líder o inicial, de mayor movilidad efectiva, y al final, por otro electrolito denominado terminal, de menor movilidad efectiva que los analitos. La velocidad es constante en la CITP porque el campo eléctrico varía en cada zona. Además, la concentración en cada zona es constante, determinada por la concentración del electrolito líder. El principio de concentración de los solutos de la CITP es a menudo usado como un paso de preconcentración previo a CZE, MEKC y CGE.

Se podrían citar otras variantes de la CE, pero en todos los casos van a estar relacionadas con los modos de separación que mencioné, que son los desarrollados hasta el momento.

Se habla bastante de la simplicidad instrumental de la CE y de su bajo impacto en el medio ambiente. ¿Cuáles son las razones de ambas ventajas?

Efectivamente, un instrumento de CE es bastante sencillo. Sus partes se pueden representar con un esquema simple

que se puede observar en la Figura. El control de temperatura del capilar se realiza mediante circulación de aire o de líquido. La introducción de muestra no requiere de un sistema de inyección, sino que se realiza por inmersión del capilar en el vial que la contiene, e ingresa a la columna por presión o succión (modalidad hidrodinámica) o bien, por aplicación de voltaje (modalidad electrocinética). Dependiendo de la marca y modelo, nos encontramos con equipos más y menos sofisticados, algunos que permiten mantener dentro del equipo un elevado número de muestras, con refrigeración independiente (aspecto crítico para ciertas proteínas); otros, con sistemas de detección intercambiable, etc.

Dado que pocas veces el volumen interno de una columna supera los 5 μL , siendo habitualmente de 1 a 2 μL , es obvio que la cantidad de líquidos de desecho que se produce por cada corrida es ínfima, inclusive cuando sea necesario hacer lavados prolongados del capilar. Por ejemplo, al cabo de un día completo de trabajo, apenas se llega a coleccionar 1 mL de líquidos de descarte a la salida de la columna. Por otra parte, la mayoría de las aplicaciones emplea soluciones salinas acuosas como electrolito. Aun cuando se requiera el agregado de solventes orgánicos o se trabaje en medio no acuoso, la CE resulta una técnica sumamente amigable con el ambiente.

La literatura científica evidencia un reciente interés por la CE, especialmente después de la llegada de las técnicas recombinantes para producir proteínas terapéuticas y anticuerpos monoclonales. ¿A qué es debida esa explosión de interés?

Tradicionalmente, el método de preferencia para el análisis del tamaño de las proteínas fue la electroforesis en geles de poliacrilamida en un medio de SDS (SDS-PAGE). Con el formato capilar del SDS-PAGE, el control de calidad de las proteínas terapéuticas en general, incluyendo los anticuerpos monoclonales, se vio facilitado por varias razones: brinda una mayor resolución de los componentes, tanto de la especie mayoritaria como de los componentes minoritarios; se obtienen mejores resultados cuantitativos permitiendo determinar las impurezas relacionadas con el proceso de producción; brinda automatización y es simple documentar los resultados de la separación.

Además, se desarrollaron kits que incluyen buffers para la preparación de la muestra y geles, que aseguran excelentes niveles de precisión inclusive entre laboratorios.



MEDIGLOVE

38 años
a la vanguardia

Guantes descartables, industriales

Plásticos para industria Accesorios en polietileno Ropa descartable



mediglove.com.ar

¿Qué otras ventajas pueden atribuirse a esta tecnología?

Otra de las ventajas de la CE es el amplio rango de aplicación que tiene. Ha resultado exitosa para la separación de iones inorgánicos, ácidos orgánicos, colorantes, surfactantes, compuestos quirales, vitaminas, pesticidas, hidratos de carbono, aminoácidos, péptidos, proteínas, oligonucleótidos y fragmentos de restricción de DNA, partículas virales y hasta células enteras.

En el caso de las separaciones quirales, es incomparable el costo de preparar un buffer de corrida con el agregado de ínfimas cantidades de un selector quiral con el que representa una columna cromatográfica quiral, y más aún si se está en la etapa de desarrollo de un método de análisis.

¿Cómo es la transferencia del método analítico entre diferentes equipos de CE? ¿Podría la complejidad de esta transferencia impactar negativamente en la difusión de la CE o es todo lo contrario? En base a su experiencia, ¿cuáles serían los pros y cons de esta tecnología a este respecto?

En principio no debería haber ninguna dificultad en ese sentido. Si los equipos están calificados y se siguen las recomendaciones de trabajo para lograr resultados óptimos, el éxito de la transferencia está asegurado. En cuanto a la complejidad, todo lo referido a la operación del instrumento y el ajuste de las condiciones electroforéticas realmente no es complejo.

Debo reconocer que ciertos métodos, como el de cSDS para anticuerpos monoclonales, llevan un procesamiento previo de la muestra de varios pasos y siguiendo una serie de precauciones, que son aspectos delicados en sí, independientemente de la técnica que luego se utiliza para el análisis. Sin embargo puedo asegurar que la transferencia de ese método entre equipos de diferentes laboratorios resulta extraordinariamente viable.

En CE es importante saber cuáles son los parámetros críticos y poder reconocer ciertos signos que indican que algo no estaría operando correctamente, ya que en esta tecnología el analista tiene una intervención considerable en el ajuste del sistema. Lo que muchas veces juega en contra, en mi opinión, es que quienes tienen experiencia en otras técnicas separativas y comienzan a trabajar con CE, al encontrarla tan simple y versátil, dejan de prestar atención a recomendaciones que tienen que ver con el trabajo meticuloso y el ajuste esmerado de las condiciones experimentales. Esto se traduce en falta de precisión y exactitud en los resultados, lo que termina desanimando al propio analista.

A fines del año pasado se realizó en Chile el 22nd Latin-American Symposium on Biotechnology, Biomedical, Biopharmaceutical, and Industrial Applications of Capillary Electrophoresis and Microchip Technology. Usted pertenecía al Comité Científico y al Comité Organizador, siendo uno de los Coordinadores del mismo. ¿A qué conclusiones se llegaron en este Simposio y cuáles son las futuras líneas de acción en América Latina?

Particularmente en América Latina, la CE ha logrado des-

pertar el interés de muchos grupos de investigación que han crecido sostenidamente generando importantes líneas de trabajo y recibiendo el reconocimiento de prestigiosos científicos de distintas partes del mundo. Esta serie de simposios, denominados LACE, busca favorecer la interacción de científicos, profesionales y estudiantes con especialistas internacionales quienes colaboran generosamente con su participación atraídos por la calidad y la cordialidad que caracterizan a este evento.

Quisiera comentar el caso de México donde se ha difundido ampliamente el uso de la CE en la industria farmacéutica. Desde hace ya algunos años, numerosos laboratorios de especialidades medicinales, notando las ventajas que esta tecnología ofrecía en términos económicos y de cuidado del ambiente, vienen utilizando con éxito la CE para el control de calidad de una gran cantidad de productos, incluso reemplazando técnicas compendiadas luego de demostrar a las autoridades regulatorias la validez de los ensayos.

Como línea de acción a futuro nos hemos propuesto redoblar la apuesta a la capacitación y a la actualización de los profesionales y estimular la formación de los estudiantes en esta tecnología "verde", sobre todo en momentos en que la CE se ha transformado en una herramienta indispensable, especialmente en los laboratorios dedicados a los biofármacos. También buscaremos interesar a nuevos participantes, sobre todo en países de la región de los que no tenemos registro que haya grupos de trabajo en CE, con el fin sembrar el interés por esta tecnología.

Finalmente, Dra. Vizioli, ¿qué más desearía agregar con respecto a la CE y a sus posibilidades dentro de la industria farmacéutica y bioquímica?

En nuestro laboratorio estamos desarrollando un dispositivo que funciona en línea con la columna capilar para detectar sustancias que están en muy baja concentración, generalmente en una matriz compleja, y que podría ser aplicable a una diversidad de compuestos. Digamos que su función, en términos sencillos, es "buscar una aguja en un pajar", concepto que es de gran utilidad con fines de diagnóstico adaptado, por ejemplo, para la detección de biomarcadores.

Sin lugar a dudas, la CE ha alcanzado un grado de madurez tal que permite dar solución a una gran cantidad de desafíos analíticos. En varias instituciones científicas y académicas se encuentran oportunidades de capacitación. También es posible establecer diferentes tipos de convenios que faciliten la incorporación de esta tecnología en la industria o bien para llevar a cabo proyectos de I+D que estén dirigidos a resolver algún problema específico.

A través de Vinculación Tecnológica de CONICET se pueden encarar diferentes actividades de asistencia técnica y de transferencia de esta tecnología hacia el sector socio-productivo, y también establecer trabajos de investigación y desarrollo. Por la alta demanda que tenemos del servicio y porque somos especialistas en el tema estamos visualizando poder proyectar un centro de referencia en el cual participen las instituciones y las empresas. ■



ANDREANI

Integradores Logísticos

Argentina y Brasil

www.andreani.com

Aplicación del Criterio de Cero Tolerancia para Uniformidad de Contenido del Capítulo USP <905> a Muestras de Gran Tamaño^a

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

Walter Hauck,^{b,c} Dennis Sandell,^{b,d} Greg Larnier,^{b,e}
James Bergum,^{b,f} William Brown,^{g,i} Jeffrey Hofer^{b,h}

Resumen

El criterio de cero tolerancia (ZTC, por sus siglas en inglés) para la prueba de uniformidad de unidades de dosificación (*Uniformidad de Unidades de Dosificación* (905)) especifica que no se permiten valores fuera de cierto intervalo con un tamaño de muestra (N) de 30. La aplicación correcta de este criterio para muestras más grandes ha sido un tema de gran discusión y, en particular, se ha puesto en duda la opinión de que el ZTC puede aplicarse a cualquier tamaño de muestra. La *Farmacopea de los Estados Unidos de América* (USP) ha aclarado previamente que el ZTC solo aplica al tamaño de muestra de la prueba farmacopeica en la cual se describe, pero no ha provisto guía alguna acerca de cómo manejar situaciones en las que se usan tamaños de muestra más grandes. Es pertinente la resolución de este problema, especialmente porque en general se necesitan tamaños de muestra mayores a 30 para pruebas estadísticas apropiadas de liberación de partidas y el ZTC podría convertirse en un obstáculo en dichas situaciones.

En este artículo de *Estímulo* se describe cómo determinar el número aceptable de resultados por fuera del intervalo para tamaños de muestra mayores a 30 y se propone texto para ser incorporado en la USP como parte de un nuevo capítulo de carácter únicamente informativo. Los criterios presentados proveerán una herramienta para juzgar, al momento de recolectar una gran muestra de resultados, si dicha muestra es congruente con el ZTC del capítulo (905).

[NOTA—Este artículo de *Estímulo* se publicó previamente en el *Pharmacopeial Forum* (Foro Farmacopeico) 42(5) [Sept.–Oct. 2016]. Se publica nuevamente para corregir errores en la *Tabla 3* en la sección *Propuesta*. En la *Tabla 3*, tal como se presenta en este documento, se incluyen los valores correctos. Asimismo, se aclara en esta nueva publicación que, aunque la discusión se enfoca en la uniformidad de contenido para evaluar la uniformidad de unidades de dosificación, la uniformidad puede demostrarse con igual certeza, en algunos casos, usando variación de peso y siguiendo el mismo procedimiento usado para la uniformidad de contenido.

La propuesta presentada en este documento es entonces igualmente aplicable a variación de peso cuando se usa para tamaños de muestra mayores a 30.]

Introducción

Muchas pruebas de uniformidad de la USP incluyen criterios que especifican que no se permiten valores fuera de un intervalo específico. Por ejemplo, en la prueba de uniformidad de contenido para tubos (1), no se permiten valores fuera del 90%–110% de la cantidad declarada. Generalmente, estos criterios son llamados criterios de cero tolerancia (ZTC, por sus siglas en inglés). De igual manera, es frecuente la discusión acerca del ZTC en publicaciones de diversas organizaciones y agencias; por ejemplo, según la prueba de uniformidad de dosis liberada (2) de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos no se permite ningún valor fuera del 75%–125% de la cantidad declarada.

El ZTC que más se ha discutido, y que es tema de este artículo de *Estímulo*, es el ZTC de la prueba de uniformidad de contenido del capítulo *Uniformidad de Unidades de Dosificación* (905) (3). Desde su incorporación en la USP en 1970, la prueba de uniformidad de contenido del capítulo (905) ha incluido un criterio que no permite valores fuera de cierto intervalo en la segunda etapa con un tamaño de muestra (N) de 30. El criterio del capítulo (905) establece que el contenido individual de ninguna unidad de dosificación puede ser menor de $[1 - (0,01)(L2)]M$ ni mayor de $[1 + (0,01)(L2)]M$, donde $L2$ es 25,0% a menos que se especifique algo diferente en la monografía pertinente, y M , el “valor de referencia”, depende de la media de la muestra X (expresada como un porcentaje de la cantidad declarada), según se indica a continuación: $M = 98,5\%$ si $\bar{X} < 98,5$, $M = 101,5\%$ si $\bar{X} > 101,5$, y $M = \bar{X}$ en el resto de los casos.

El uso del valor de referencia constituye una “zona de indiferencia” que se cuestionó en un artículo de *Estímulo* (4) del 2011 y que demostró ser apropiada en un artículo de *Estímulo* (5) del 2015.

Como prueba farmacopeica, el ZTC del capítulo (905) tiene como único propósito su aplicación en dicha prueba farmacopeica, es decir, con $N = 30$. Tal como se discutió en un artículo de *Estímulo* (5) anterior y en varias reuniones, con frecuencia los inspectores de las entidades reguladoras y los grupos de calidad internos exigen que los fabricantes cumplan con el ZTC sin importar el tamaño de muestra. Sin embargo, a medida que se hace más frecuente el uso de tamaños de muestra más grandes [p.ej., durante el desa-

presentamos
nueva
identidad



akribis

Monitoreo de Procesos Críticos

Conocimiento y tecnología para sus procesos críticos

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



www.akribis.info

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



rollo del proceso, validación del producto, pruebas de Tecnología Analítica de Procesos (PAT, por sus siglas en inglés) durante la fabricación de rutina y la caracterización y liberación de la partida], el ZTC se vuelve con mayor frecuencia una consideración crítica. El “conflicto” de liberación de la partida es un asunto de particular interés, ya que, para poder confirmar de manera adecuada que la partida tiene una alta probabilidad de cumplir con el capítulo (905) cada vez que se analiza, se puede usar un $N \gg 30$. Si esta muestra de “ N grande” contiene resultados fuera de los límites del ZTC, ¿debe esto considerarse como un indicador de que la partida no cumple con el capítulo (905)? Evidentemente, el riesgo de que se presenten este tipo de situaciones aumenta con el tamaño de muestra, por lo tanto, un enfoque racional para evitar este problema es minimizar el número de pruebas. El efecto de aplicar el ZTC a tamaños de muestra más grandes es entonces desincentivar la recopilación de datos, ya que cuanto más alto sea el volumen de datos recolectados, más alta será la probabilidad de obtener valores fuera del intervalo. Desde la perspectiva de la USP, esta es una consecuencia imprevista del capítulo (905).

Los diferentes problemas relacionados con el uso del ZCT son evaluados detalladamente y en profundidad por Griffiths y Murphy (6); por esta razón, este es un artículo que merita ser estudiado cuidadosamente.

Según se propone en *Methods for Measuring Uniformity in USP* (7), la USP está considerando desarrollar nuevos capítulos de carácter únicamente informativo que traten algunos de los problemas relacionados con la evaluación de la uniformidad de contenido en muestras de gran tamaño. Con este fin, la USP constituyó un Panel de Expertos en Uniformidad de Contenido con Muestras de Gran Tamaño (CULSS, por sus siglas en inglés) para evaluar estos problemas y elaborar artículos de *Estímulo* o de otro tipo, según se considerara adecuado. Este artículo de *Estímulo* es uno de los resultados de ese panel y tiene como propósito proveer orientación acerca del número aceptable de resultados fuera del intervalo para tamaños de muestra mayores a 30. Se propone la incorporación en la USP del enfoque desarrollado, resumido en la *Tabla 3*, como parte de un nuevo capítulo de carácter únicamente informativo. Los criterios presentados proveerán una herramienta para juzgar, al momento de recolectar una gran muestra de resultados de uniformidad de contenido, si dicha muestra cumple con el ZTC del capítulo (905).

Debe tenerse en cuenta que, aunque este artículo de *Estímulo* se enfoca en la uniformidad de contenido para evaluar la uniformidad de unidades de dosificación, la uniformidad puede demostrarse con igual certeza, en algunos casos, usando variación de peso y siguiendo el mismo procedimiento usado para la uniformidad de contenido. La propuesta presentada en este documento es entonces igualmente aplicable a variación de peso cuando se usa para tamaños de muestra mayores a 30.

Desarrollo y justificación de la propuesta

El capítulo de la *Farmacopea Europea* (EP, por sus siglas en inglés) 2.9.47, *Demonstration of Uniformity of Dosage Units Using Large Sample Sizes* (8) incluye una alternativa al ZTC

en la prueba de uniformidad de contenido armonizada. El desarrollo y antecedentes del capítulo son presentados por Holte y Horvat (9). El capítulo de la EP (8) usa un enfoque para evaluar las unidades que difieren en gran medida del valor de referencia M que implica tratar el número de valores fuera del intervalo como una variable binomial. Estrictamente, no pueden ser binomiales, ya que M es un valor de muestra en contraste con el uso de un valor fijo tal como la cantidad declarada (10); se debe tener en cuenta que Sandell y colaboradores (10) es la referencia citada como fundamento en el artículo publicado por Holte y Horvat (9). Aun así, la variable binomial parece ser una aproximación razonable, ya que las partidas con características que ocasionan el incumplimiento del ZTC son también aquellas en las que, con una probabilidad esencialmente igual a 1, M será 98,5 o 101,5 (una constante en lugar de una cantidad estocástica); ver el *Apéndice 1* para obtener más información sobre los antecedentes de esta observación.

A continuación, se asume que la media de la partida es suficientemente menor a 100 para que $M = 98,5$. Con esta estructura, es posible determinar la fracción de las unidades en la partida fuera de $\pm 2\%$ de M (98,5) para una partida con una probabilidad establecida de cumplir con la prueba vigente de ZTC. Si la variable f representa la proporción de unidades en la partida fuera de $\pm 2\%$ de M , entonces la probabilidad de cumplir con el ZTC vigente es la probabilidad binomial, $P = (1 - f)^{30}$. Se debe tener en cuenta que no se necesita suposición alguna acerca de la distribución de los valores de contenido en la partida, solo que $M = 98,5$ (o 101,5) con probabilidad (esencialmente) 1.

Las etapas para desarrollar un criterio para un número aceptable de unidades fuera de $\pm 2\%$ de M para cualquier tamaño de muestra, N , son:

1. Seleccionar P . La EP consideró los valores $P = 0,50$; 0,75 y 0,90, y seleccionó 0,75 para la versión final de su capítulo. El Panel de Expertos en Uniformidad de Contenido con Muestras de Gran Tamaño aceptó la decisión de considerar a $P = 0,75$.
2. Resolver $P = (1 - f)^{30}$ para f , si $f = 1 - P^{1/30}$. Con $P = 0,75$, se obtiene $f = 0,00954$. Esto significa que, si 0,954% de los valores de contenido en una partida (donde $M = 98,5$ con probabilidad 1) están fuera de $\pm 2\%$ de 98,5, entonces una muestra de 30 resultados tiene una probabilidad del 75% de cumplir con el ZCT del capítulo (905).
3. Determinar c_2 como el número entero mayor para el cual la probabilidad binomial de cumplir con la prueba (es decir, no más de c_2 valores fuera de los límites) es no más de P para el tamaño de muestra deseado, N .

La etapa 3 vincula el criterio para tamaños de muestra mayores con las propiedades del ZTC vigente para $N = 30$, ya que la probabilidad de cumplir con ambos criterios es la misma (en la medida en que esto sea técnicamente posible, ya que c_2 tiene que ser un número entero).

Por ejemplo, si $N = 1000$, la probabilidad de obtener hasta 11 resultados fuera de los límites es 0,748, mientras que la probabilidad de obtener hasta 12 resultados fuera de los límites es 0,834. Entonces para $N = 1000$, una alternativa

igualmente estricta al criterio de ZTC del capítulo (905) permitiría hasta $c_2 = 11$ valores fuera del $\pm 2\%$ de M . Se listan valores adicionales para c_2 en la *Tabla 1*, incluidos los valores para $P = 0,50$ y $0,90$, únicamente con fines de comparación.

Tabla 1

P	Tamaño de Muestra (N)							
	≤ 100	200	300	500	1000	2000	5000	10000
0,50	1	3	6	10	22	45	113	227
0,75	0	2	3	5	11	21	51	101
0,90	0	1	1	3	5	9	22	42

Para cualquier tamaño de muestra de hasta 100, el criterio sigue siendo un ZTC. Para tamaños de muestra mayores a 100, se permite una cantidad diferente a cero fuera del intervalo. Por ejemplo, si el tamaño de muestra es 500, se permite un número de hasta 5. Se presenta una tabla con información más detallada en la propuesta descrita a continuación. Las empresas que usen esta alternativa deben determinar el c_2 apropiado para su tamaño de muestra. Se listan ejemplos de las características de una variedad de planes de muestreo en el *Apéndice 2*.

Se debe tener en cuenta que los valores c_2 presentados

en esta propuesta (para la recomendación $P = 0,75$) difieren ligeramente de aquellos provistos en el capítulo final de la *EP 2.9.47* (8); para una comparación, ver la *Tabla 2*. Esto se debe a que los valores c_2 presentados allí se basan en un f correspondiente a $P = 0,75$ (es decir, 0,954%), mientras que los valores c_2 se determinan usando este f , pero con $P = 0,50$ en la etapa 3 presentada anteriormente. No es clara la razón por la cual la Farmacopea Europea ha decidido seguir este enfoque, que en la práctica significa que se aplica un requisito más estricto para muestras de mayor tamaño.

Tabla 2

N	≤ 100	200	300	500	1000	2000	5000	10000
Propuesta	0	2	3	5	11	21	51	101
EP 2.9.47	0	1	2	4	8	18	47	94

Discusión

Una empresa puede recolectar una gran cantidad de datos sobre uniformidad de contenido por varias razones. Si se aplica el ZTC del capítulo (905) a grandes tamaños de muestra, esto causará casi inevitablemente el incumplimiento con la prueba. El propósito del criterio propuesto en este artículo de *Estímulo* es proveer orientación sobre

Soluciones integrales, incorporando innovación, calidad y servicio desde 1939



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

Servicios de entregas regulares e inmediatas.



SiliaChrom® Proveedor sugerido por la USP



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

Bajos costos, amplia variedad de columnas para desarrollos.



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

B&W TEK
Your Spectroscopy Partner

cuándo cierto número de valores fuera del $\pm 2\%$ de M no necesitan considerarse un problema si los datos recolectados son, en los demás aspectos, adecuados para su uso previsto. Este criterio es entonces un suplemento a cualquier prueba que la empresa tuviese destinada para los datos recolectados. No constituye un criterio de cumplimiento/no cumplimiento para el conjunto de datos. Si bien el criterio propuesto no es el ZTC del capítulo (905), un aspecto clave de esta propuesta es que mantiene la probabilidad, P , de que una muestra de una partida al margen no cumplirá con este criterio, proveyendo así cierta continuidad con el capítulo (905).

Una aplicación importante para tamaños mayores de muestra son las pruebas de liberación de partida. Para poder estimar de manera confiable la calidad de una partida, y así determinar la probabilidad de que cumpla con el capítulo (905) si se somete a análisis, se puede usar $N \gg 30$. De esta manera, el riesgo de observar resultados fuera de $\pm 2\%$ de M aumenta en relación con el de la prueba del capítulo (905). El criterio de un número N grande que se propone en este documento provee una herramienta para juzgar si el número de resultados divergentes es congruente o no con el capítulo (905). Se espera que el capítulo propuesto de carácter únicamente informativo en la USP provea la justificación necesaria para permitir a los fabricantes el uso de tamaños de muestra apropiados para sus pruebas de liberación de partidas, sin miedo a que sus datos muestren una "falta de cumplimiento con el capítulo (905)". Se debe tener en cuenta que el cumplimiento con el criterio propuesto de un número N grande no libera a la empresa de la responsabilidad de asegurar la calidad de sus datos; todos los datos deberán ser analizados y, si algún resultado individual no cumple con las expectativas, la validez de esos resultados deberá ser investigada.

La USP está al tanto de que la prueba de uniformidad de contenido del capítulo (905) y otras pruebas farmacopeicas de la USP se usan en ocasiones como criterios de liberación de partida, un propósito para el cual no están previstas. (Esto es diferente a realizar una prueba farmacopeica como verificación cerca del momento de la liberación de la partida, caso en el cual solo el no cumplimiento es generalmente informativo de una advertencia que debe investigarse).

Como lo sugiere Sandell y colaboradores (5), la próxima etapa para este panel de expertos será proponer un capítulo de carácter únicamente informativo que provea al menos un enfoque para el diseño de pruebas de liberación de partidas.

Propuesta

El texto a continuación se propone para incorporación en la USP como parte de un nuevo capítulo de carácter únicamente informativo:

Límite en el Número de Desviaciones Significativas al Analizar la Uniformidad de Unidades de Dosificación en Muestras de Gran Tamaño

Cuando se ha recolectado una muestra con los contenidos de más de 30 unidades, se puede usar el siguiente criterio para confirmar que los resultados en la muestra sean congruentes con el ZTC del capítulo (905). El criterio es aplicable cuando el contenido se determina tanto directamente, analizando un número de unidades, como indirectamente, pesando las unidades en las situaciones en las que esto se permita en el capítulo (905).

1. Expresar los resultados individuales $x_1, x_2, \dots, x_N$ como un porcentaje de la cantidad declarada
2. Calcular el valor $\bar{X}$ para los contenidos de N unidades en la muestra
3. Calcular el valor de referencia M , según se indica a continuación: $M = 98,5\%$ si $\bar{X} < 98,5$; $M = 101,5\%$ si $\bar{X} > 101,5$; y $M = \bar{X}$ en el resto de los casos
4. Determinar S_N , el número de resultados de la muestra menores a $[1 - (0,01)(L2)]M$ o mayores a $[1 + (0,01)(L2)]M$, donde $L2 = 25,0\%$ a menos que se especifique algo diferente en la monografía pertinente
5. La muestra cumple con el requisito de cero tolerancia del capítulo (905) si $S_N \leq c_2$, donde c_2 depende del tamaño de muestra según se indica en la *Tabla 3*.

Tabla 3

N	31–100	101–181	182–265	266–353	354–442
c_2	0	1	2	3	4
N	443–533	534–624	625–717	718–810	811–903
c_2	5	6	7	8	9
N	904–998	999–1092	1093–1187	1188–1283	1284–1379
c_2	10	11	12	13	14
N	1380–1475	1476–1571	1572–1667	1668–1764	1765–1861
c_2	15	16	17	18	19

Los valores de c_2 para otros tamaños de muestra, N , se determinan de la siguiente manera

$$c_2 = \max \left\{ c : \sum_{i=0}^c \binom{N}{i} f^i (1-f)^{N-i} \leq 0,75 \right\},$$

donde $f = 1 - 0,75^{1/30} = 0,00954357$. El valor c_2 puede calcularse en una hoja de cálculo con una función binomial acumulada.

Referencias

1. (3) Topical and transdermal drug products—product quality tests. In: *USP 39–NF 34*. Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention; 2015:81.
2. Food and Drug Administration. Draft guidance. Metered dose inhaler (MDI) and dry powder inhaler (DPI) drug products. Chemistry, manufacturing, and controls documentation. Rockville, MD: Food and Drug Administration; November 1998. (Search by document; <http://www.fda.gov>)
3. (905) Uniformity of dosage units. In: *USP 39–NF 34*. Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention; 2016:736.
4. Shen M, Tsong Y. Bias of the USP harmonized test for dose content uniformity. *Pharm Forum*. 2011;37(1).
5. Sandell D, Larner G, Bergum J, Hauck W, Hofer J, Brown W, Pappa H. An evaluation of the indifference zone of the USP (905) content uniformity test. *Pharm Forum*. 2015;41(5).

presentamos
nueva
identidad



akrimet

División de Metrología

La importancia de la calibración en los procesos de medición

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



www.akrimet.com

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



- Griffiths KL, Murphy JR. Zero-tolerance criteria do not assure product quality. *Pharm Tech*. 2006;30(1):52–60.
- Hauck WW, DeStefano AJ, Tyle P, Williams RL. Methods for measuring uniformity in USP. *Pharm Forum*. 2012;38(6).
- European Directorate for the Quality of Medicines. Chapter 2.9.47. Demonstration of uniformity of dosage units using large sample sizes. In: *European Pharmacopoeia*. Vol. 2. 8th ed. Strasbourg, France: Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe; 2014:368.
- Holte Ø, Horvat M; Ph. Eur. PAT working group. Evaluation of uniformity of dosage units using large sample sizes. *Pharmeuropa*. 2011;23(2):286–293.
- Sandell D, Vukovinsky K, Diener M, Hofer J, Pazdan J, Timmermans J. Development of a content uniformity test suitable for large sample sizes. *Ther Innov Regul Sci*. 2006;40(3):337–344.

Apéndices

Apéndice 1: Antecedentes

Este apéndice provee algunos antecedentes acerca del enfoque usado para determinar un criterio de aceptación dependiente del tamaño de muestra c_2 para el número de resultados fuera de $(1 \pm L_2 \times 0,01)M$ (número indicado por S_N). Aquí,

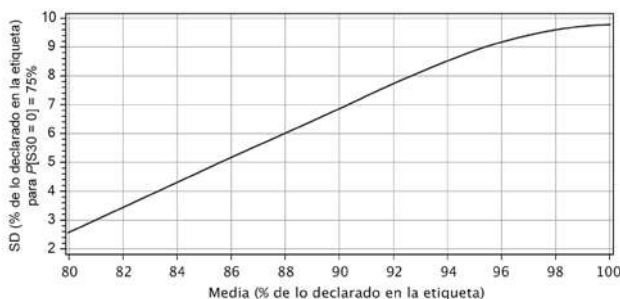
$L_2 = 25,0$ y $M = 98,5$ si $\bar{X} < 98,5$; $M = 101,5$ si $\bar{X} > 101,5$; y $M = \bar{X}$ en el resto de los casos.

Permitir que P indique la probabilidad de cumplir con el ZTC del capítulo (905); esto es, $P = \text{Prob}(S_{30} = 0)$.

El objetivo es determinar un límite c_2 (que dependa de N) que corresponda a una probabilidad dada $P = P_1$ para cumplir con el ZTC del capítulo (905). El proceso se demuestra primero para el caso especial $P_1 = 0,75$ y $N = 1000$ y luego se indica la solución general.

Se asume que los datos siguen una distribución normal. La primera etapa consiste en determinar las características de la partida [es decir, media (μ) y desviación estándar (σ)] que corresponden a $P = P_1 = 0,75$. Claramente, la respuesta depende de μ y puede estimarse mediante simulación; ver la *Figura 1* para la solución.

Figura 1. Curva formada por los puntos (μ , σ) de manera que la probabilidad de cumplir con el ZTC del capítulo (905) sea 75%.



Se indica que cuando $\mu < 95$, la relación es lineal (la regresión es $\sigma = 0,425\mu - 31,38$).

Luego, se asume que N es un número alto—por ejemplo, $N = 1000$. Se pretende determinar un límite c_2 para el número de resultados fuera del intervalo 75%–125% de M , de manera que la probabilidad de cumplir con la prueba (para

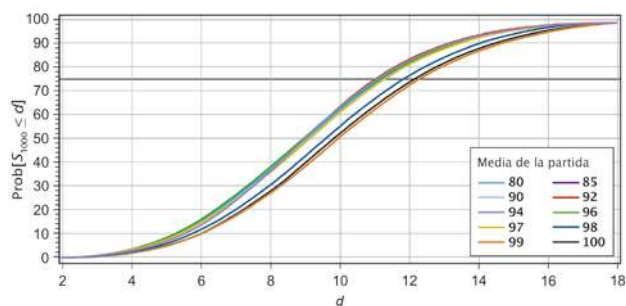
una calidad determinada de partida) sea la misma que la probabilidad de cumplir con el ZTC del capítulo (905) (es decir, 75% en este ejemplo).

Para cada punto (μ , σ) en la curva en la *Figura 1*, se estima mediante simulación la $\text{Prob}(S_{1000} \leq d)$ para diferentes opciones de d ; ver la *Figura 2* para los resultados. Estamos interesados en aquellos puntos en los que estas curvas se intersectan con la línea horizontal del 75%. Como es evidente en la *Figura 2*, la intersección depende de μ , la media real de la partida, y por consiguiente también d . Por esta razón, $d = d(\mu)$, y se sugiere que el criterio de aceptación buscado, c_2 , se define como el valor d más pequeño; esto es,

$$c_2 = \inf_{\mu} \{d : P(S_N \leq d(\mu)) = P_1\}.$$

En este ejemplo, cuando $N = 1000$ y $P_1 = 0,75$, la *Figura 2* muestra que d varía entre 11,0 y 12,3. Ya que evidentemente c_2 debe ser un número entero, encontramos que $c_2 = 11$.

Figura 2. Probabilidad de que $S_{1000} \pm d$ vs. d , usando la media real de la partida.



Para la solución general usamos la observación de que las curvas en la *Figura 2*, para cada valor d , alcanzaron su máximo para alguna media de partida < 100 . Estudiando esto en detalle, puede observarse que se obtiene el máximo para una media de aproximadamente 90. Es decir que d se minimiza para una media muy por debajo de 100, entonces el valor de referencia M será 98,5 para la calidad de partida de interés cuando se determine c_2 .

Puede mostrarse que las mismas observaciones son relevantes para cualquier valor N , y como consecuencia de esto, se entiende que c_2 puede determinarse usando el enfoque directo con probabilidades binomiales y un valor M constante de 98,5.

Apéndice 2: Características Operacionales

Explorar las curvas de características operacionales (OC, por sus siglas en inglés) es una forma de comparar visualmente los planes de muestreo cuando se contempla aumentar el tamaño de muestra para que se corresponda con las características del ZTC del capítulo (905). La *Figura 3* muestra la curva de características operacionales para la porción del ZTC del capítulo (905) Etapa 2; esto significa que no se observan unidades fuera del $\pm 25\%$ de M en las 30 unidades evaluadas. El eje horizontal (X) es el porcentaje real fuera del $\pm 25\%$ de M (porcentaje defectuoso desde la perspectiva de aceptación de muestreo) y el eje vertical (Y) es

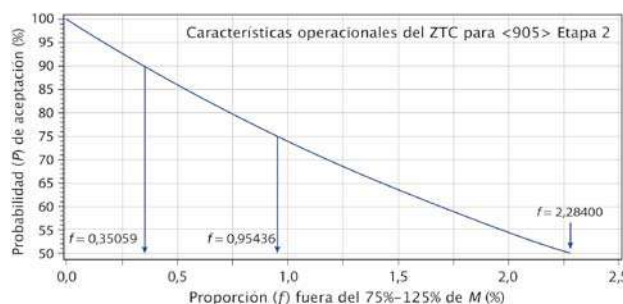
la probabilidad de cumplir con el criterio (probabilidad de aceptación). De interés particular es la porción inferior de la curva, que es la parte de la curva que muestra el riesgo para el consumidor (metodología de aceptación de muestreo). La probabilidad de aceptación del 5% o 10% se considera el nivel de calidad inadmisibles. Cuando se cumple con el criterio de aceptación, se tiene una confianza de 90% o 95% de que el porcentaje real fuera del $\pm 25\%$ de M es no más de 7,4% o 9,5%, respectivamente. Cualquier plan de muestreo que cruce la curva de características operacionales hacia la izquierda (probabilidad de aceptación más alta) garantizará un porcentaje menor fuera del $\pm 25\%$ de M .

Figura 3. Curva de características operacionales de la porción del ZTC del capítulo <905>.



Las alternativas consideradas en el texto se encuentran bien hacia la izquierda de ese nivel y el área delimitada en el recuadro se explora en más detalle en la Figura 4. Se muestran para las tres alternativas la probabilidad (P) y el porcentaje fuera del $\pm 25\%$ de M (f). Tener como objetivo cualquiera de estos puntos en la curva de características operacionales asegurará un porcentaje mucho menor fuera del $\pm 25\%$ de M que la curva del ZTC del capítulo (905). Se selecciona la probabilidad de aceptación del 75%, lo que resulta en 0,95436% fuera del $\pm 25\%$ de M como el punto de intersección para los planes para muestras de mayor tamaño.

Figura 4. Curva de características operacionales ampliada por encima del 50% de aceptación.



Siguiendo el enfoque binomial descrito en el texto para $P = 0,75$ y $f = 0,95436$, se exploran tamaños más grandes de muestra y se muestra una selección de curvas de características operacionales en la Figura 5. Estas curvas representan el tamaño de muestra más pequeño (N) con el

criterio de aceptación c_2 correspondiente. Esto permite una intersección casi exacta de todos los planes, logrando una aceptación del 75% y 0,95436% fuera del $\pm 25\%$ de M . Debido a la naturaleza discreta de los criterios c_2 , las curvas de características operacionales de diferentes tamaños de muestra con el mismo valor c_2 variarán ligeramente en el área del punto del pivote (ver la Figura 6 para algunos planes estándares). Cuando se cumple con el criterio, existe más garantía de que el porcentaje real fuera del $\pm 25\%$ de M sea mucho más bajo de lo que se garantiza en el ZTC del capítulo <905> ZTC. De igual manera, se debe considerar que cuando el tamaño de muestra aumenta, la curva de características operacionales queda casi vertical al punto seleccionado de 0,95436%. A medida que se conocen perfectamente las características reales de la partida, el punto de intersección se convierte en un criterio "proceder/no proceder".

Figura 5. Planes diseñados para cumplir con el ZTC.

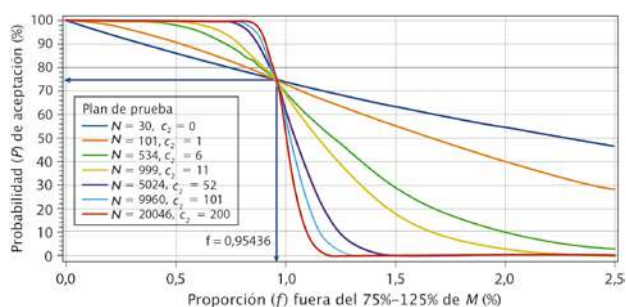
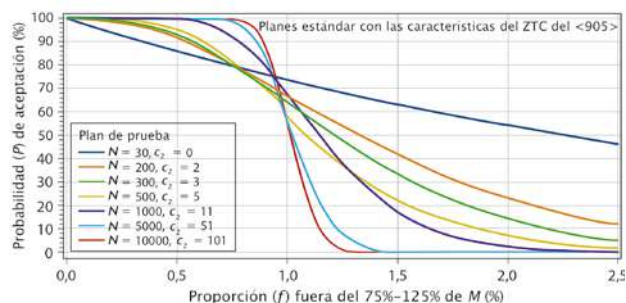


Figura 6. Planes estándares.



- Este artículo únicamente representa las opiniones de los autores, mas no necesariamente las de sus instituciones.
- Miembro del Panel de Expertos en Uniformidad de Contenido con Muestras de Gran Tamaño (CULSS, por sus siglas en inglés).
- Sycamore Consulting LLC, New Hope, PA, USA.
- S5 Consulting, Blentarp, Sweden.
- Pfizer, Inc., Portage, MI, USA.
- BergumSTATS LLC, Howell, NJ, USA.
- US Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, USA.
- Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA.
- Enviar toda correspondencia a: William E Brown, Senior Scientific Liaison, US Pharmacopeial Convention, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852-1790; tel +1.301.816.8380; e-mail web@usp.org.

Tendencias en la automatización de laboratorios químicos farmacéuticos

Por Gabriel Cattólica y Milton Cordone

Generalidades

La automatización arribó a la industria farmacéutica para expandirse en todas sus áreas.

En este sentido, los laboratorios químicos (especialmente los que requieren un elevado nivel de eficiencia, como el de Control de Calidad) no son la excepción a este avance. Es por ello que se encuentran funcionando cientos de “robots analíticos” a lo largo del mundo para optimizar el procesamiento de muestras en diferentes tipos de ensayos.

Los sistemas automáticos para laboratorios más difundidos han sido desarrollados principalmente con el objetivo de aliviar la carga manual, reducir el consumo de solventes, optimizar la reproducibilidad de resultados y asegurar la integridad de datos en ensayos de rutina para productos farmacéuticos, como el **Test de disolución** y el de **Uniformidad de Contenido** que demandan elevadas horas/hombre.

Los sistemas diseñados para preparación de muestras, se aplican principalmente para procesar grandes volúmenes de formas sólidas (comprimidos, cápsulas o polvos). Algunos sistemas (ver *Figura 1*) permiten procesar hasta 200 muestras de manera totalmente autónoma, con posibilidad de colectarlas y luego trasladarlas a equipos analíticos (cromatógrafo, espectrómetro UV-visible, titulador, etc.) o programarlos para que el análisis se ejecute directamente en línea.

Estas aplicaciones se relacionan comúnmente a ensayos de valoración, uniformidad de contenido y análisis de impurezas, aplicables tanto a control de calidad como a validaciones de proceso. Otros están diseñados para prepara-

ciones más sencillas y usando menor cantidad de muestras (no más de 30), con la posibilidad de realizar titulaciones volumétricas o trasladar las muestras a otra unidad analítica (ver *Figura 2*).

El otro nicho que explota la robotización de laboratorios farmacéuticos ocupa los laboriosos ensayos de disolución de formas sólidas, donde se evita la intervención manual en las etapas de preparación y dosificación de medios (incluyendo intercambios dentro del mismo ensayo), dispensación y recolección de muestras, lavado de vasos, intercambio de cestillas y retiro de *sinkers*. Aquí también es posible la recolección de muestras o el análisis en línea de más de 20 lotes de producto (asumiendo 6 unidades por lote), dependiendo de la configuración del equipo. Hay equipos que -dependiendo de los modelos- permiten procesar hasta 8 lotes con 3 medios diferentes o hasta más de 20 lotes con 8 medios diferentes, dependiendo del tamaño de las unidades de dosificación. Ver *Figura 3* y *Figura 4*.

La implementación de estas tecnologías permite optimizar los tiempos que los analistas dedican a tareas manuales repetitivas, monótonas, fatigantes, sujetas a error humano y con limitaciones horarias. Por el contrario, estos equipos operan reproduciblemente, minimizando el consumo de solventes, de manera ininterrumpida durante varios días, monitoreando todas las variables de proceso y colectando los datos necesarios de manera segura.

De esta forma, el personal técnico cuenta con mayor disponibilidad horaria para dedicarse tanto a las tareas manuales más complejas como a la interpretación de variables analíticas.

Figura 1: Tablet Processing Workstation¹



Figura 2: Sistema preparador de sólidos²



Figura 3: Test de Disolución Automático de mesada³ Fig.4. Test de Disolución Automático⁴



Figura 4: Test de Disolución Automático⁴



Situación global

La mayoría de las compañías farmacéuticas líderes a nivel mundial han optado por automatizar parte de sus análisis de laboratorio, especialmente para productos con prolongadas campañas de elaboración. En Sudamérica, de manera más tardía pero no menos exitosa, se ha comenzado a implementar este tipo tecnología en países como Argentina, Brasil y Uruguay. En cambio, en Norteamérica y Europa, laboratorios pertenecientes a plantas poco diversificadas o mono-producto ya realizan sus análisis de Control de Calidad con mínima intervención humana.

Regionalmente, dada la necesidad de gestionar instalaciones multi-producto, los desafíos son aún mayores porque deben implementarse corridas donde suele ser necesario intercalar diferentes métodos en forma secuencial. Para estos casos, los diseños de lavado deben ser detalladamente evaluados (ensayos de *carry over*) frente a matrices complejas de formulaciones y solventes, de forma de evitar incompatibilidades en el cambio de proceso metodológico.

Si bien existen pocos lineamientos específicos, emitidos por organismos reconocidos internacionalmente, que se orienten a este tipo de automatización, se aplican criterios generales de validación de técnicas y transferencias analíticas, sumando el "know how" compartido por usuarios expertos en los seminarios de automatización organizados por los proveedores de equipamiento.

Ejemplos comparativos de ensayos manuales vs automáticos

A continuación, se detallan los resultados obtenidos en dos transferencias de metodologías manuales a automáticas, para los ensayos de uniformidad de contenido y disolución, realizados en equipos automáticos⁵. Vale aclarar que los mismos pertenecen a una serie de lotes, definidos por el protocolo de transferencia, que a fines prácticos no se incluyen en el presente artículo.

A. Preparación de muestras para análisis de Uniformidad de Contenido, en comprimidos de rosuvastatina, empleando una Estación de Procesamiento de Comprimidos⁶.

No hacemos de todo,
hacemos lo que sabemos



Cobertura en 24 países de America del Sur, Central, Caribe y México

Sede central: General Deheza 3145, 1ro D. C1429EBC
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Teléfono: +54 11 5031 7898
info@phvlatam.com / www.phvlatam.com

Algunos de nuestros servicios:

- Responsable local de Farmacovigilancia
- Gestión de casos
- Reportes periódicos
- Entrenamiento y capacitación
- Monitoreo de literatura científica
- Auditorías
- Farmacovigilancia para Drogas Huérfanas
- Información Médica
- Diseño y conducción de estudios de Farmacovigilancia
- Actualización de información para prescribir

Tabla A: Cálculo de diferencia de medias (muestras no apareadas), aplicado a un lote de rosuvastatina 20 mg en comprimidos, perteneciente a una corrida de transferencia analítica.

Número de muestra	Método Automático % V.D. (X_1)	Método Manual % V.D. (X_2)	Diferencia absoluta % V.D. ($ \Delta \bar{X}_i $)	Criterios de aceptación
1	96.5	97.0		
2	100.3	96.7		
3	95.7	96.1		
4	100.3	98.2		
5	100.0	95.5		
6	99.8	98.2		
7	97.5	96.7		
8	99.6	99.2		
9	97.0	96.9		
10	98.1	97.5		
Promedio ($\bar{X}_i$)	98.5	97.2	1.3	$\Delta \bar{X}_i \leq 2.0 \%$
RSD %	1.8	1.1		RSD% $\leq 4.0 \%$
Arrastre %	< 0.05%			Arrastre $\leq 1.0\%$

VD: Valor declarado; Arrastre: corresponde al remanente de principio remanente en el equipo luego del lavado programado.

B. Test de Disolución, en comprimidos de tiocetamida, empleando el sistema automático de mesada⁷

Tabla B: Cálculo de diferencia de medias (muestras apareadas), aplicado a un lote de tiocetamida 50 mg en comprimidos, perteneciente a una corrida de transferencia analítica.

Número de muestra	Método Automático % V.D. (X_1)	Método Manual como % V.D. (X_2)	Diferencia absoluta como % V.D. ($ \Delta \bar{X}_i $)	Criterios de aceptación
1	94.8	93.0		
2	95.5	95.3		
3	93.3	93.9		
4	93.4	94.5		
5	95.2	95.2		
6	93.7	93.7		
Promedio ($\bar{X}_i$)	94.3	94.3	0.0	$\Delta \bar{X}_i \leq 3.0 \%$ Q: 75%
RSD %	1.0	1.0		RSD% $\leq 6.0 \%$
Arrastre %	< 0.05			Arrastre $\leq 1.0\%$

VD: Valor declarado; Arrastre: corresponde al remanente de principio remanente en el equipo luego del lavado programado.

Automatización e integridad de datos

Los sistemas automáticos de primera línea también contemplan la cobertura de integridad de datos y validación en todo lo referente a CFR 21.11, FDA "Data Integrity and Compliance with cGMP Guidance for Industry, WHO "Guidance on Good Data Management", MHRA "Data Integrity Definitions and Guidance" y "Good Manufacturing Practices (GAMP 5) de ISPE.

Es por todos conocido que, en los últimos años, las autoridades regulatorias (en especial FDA) vienen observando un incremento en el incumplimiento de normas cGMP relacionadas a este aspecto. Esto representa un problema para las compañías farmacéuticas que necesitan suministrar sus productos en mercados de elevado nivel de vigilancia regulatoria, dado que deben adecuar sus sistemas de gestión de calidad a estas exigencias.

Los equipos para automatizar actividades de laboratorio cuentan con softwares que garantizan la confiabilidad de la información en un entorno validado. Los mismos sostienen tal cumplimiento bajo el principio de **ALCOA**:

- **Atribuible:** permiten determinar quién y cuándo se generó el dato.
- **Legible:** los datos quedan registrados de manera leíble en diferentes idiomas configurables.
- **Contemporáneo:** los registros se van almacenando mientras se generan.
- **Original:** no existe transcripción de datos.
- **Acertado:** la información es correctamente medida (exacta).

Tanto la FDA, como otras agencias regulatorias de similar nivel de exigencia, viene utilizando este acrónimo como guía en sus inspecciones con la expectativa de encontrar cumplimiento en sistemas basados en papel, informatizados o híbridos.

Otro tópico cubierto por este tipo de tecnología es el "**Audit Trail**", que también es requerido independientemente del sistema de documentación empleado.

Si bien la gestión en papel e híbrida se encuentran permitidas, son extremadamente engorrosas de llevar adelante en laboratorios de alta productividad. En estos casos, conociendo las dificultades para mantener dichos sistemas, las agencias suelen solicitar un plan de *upgrade* en plazos razonables.

La robotización permite el cumplimiento para *audit trails*, asegurando:

- Identificación de usuarios con diferentes niveles de permiso y privilegios.
- Fecha y hora de registros (vital para establecer veracidad y confiabilidad de los registros electrónicos).
- Conexión a registros que aseguren trazabilidad.
- Valores originales y sus modificaciones para contar con un historial completo y poder reconstruir una secuencia de eventos.
- Explicación de cambios, donde sobre un dato inicial se debe indicar el motivo, quedando registrado ID responsable, fecha y hora del evento.

La revisión periódica de los *audit trail* es normalmente configurable de manera de facilitar su también exigida ejecución.

Desafíos

La automatización se encuentra afianzada en la gran mayoría de las industrias con elevado valor agregado de sus productos. Entre ellas, la industria farmacéutica tiene pendiente un importante camino por recorrer, especialmente

en los países de nuestra región y, aún más, en los laboratorios de análisis.

Considerando que su empleo requiere normalmente de posibles desarrollos analíticos, ajustes y transferencias, resulta importante tener en cuenta, durante los proyectos de aplicación, el entrenamiento técnico, *lead times* de implementación, costos de adecuación de metodologías a nivel productivo y concientización del personal sobre este cambio de paradigma para el laboratorio químico farmacéutico. ■

Referencias

- Tablet Processing Workstation User's Manual, Sotax P/N 121323, Rev.3
- AT MD Hardware User's Manual, Sotax version 05 / 2017-06-14
- 11th Annual Automation Seminar, Boston USA 2017, by global automation users.
- Data Integrity Training Course for Chemist College, Puerto Rico 2017 by Geoffrey Grove Ph.D.
- FDA "Data Integrity and Compliance with cGMP Guidance for Industry, April 2016.

- 1 TPW Sotax
- 2 Soliprep Metrohm
- 3 AT MD Sotax
- 4 AT 70 Smart Sotax
- 5 TPW y AT-MD
- 6 TPW Sotax
- 7 AT MD Sotax



Gabriel Cattolica: Bioquímico egresado de la Universidad de Buenos Aires. Jefe de Control de Calidad durante 15 años en laboratorios Gador, gestionando proyectos de modernización y automatización de laboratorios. Recientemente ha sido nombrado Gerente de Unidad de Calidad en Abbott, div. LIA. Auditor líder certificado por el **International Register of Certified Auditors (IRCA)** de Alemania, sobre Sistemas de Gestión de Calidad (2013). Miembro activo de la International Society of Pharmaceutical Engineering (ISPE) desde 2007. Disertante en el 11th Annual Automation Seminar sobre "Small Volume Automated Sample Preparation" en Boston - USA, 2017.



Milton Cordone: Químico Asesor para Industria Farmacéutica, Alimenticia y afines con especialización en desarrollo de aplicaciones para equipos automatizados de laboratorio. Analista Sr de Control de Calidad durante 7 años en laboratorios Gador. Disertante sobre "Estadística Aplicada a la Industria Farmacéutica", Facultad de Farmacia y Bioquímica - UBA. Junio 2014 y Agosto 2015. Disertante en Seminarios de "Automatización de Laboratorios Farmacéuticos" para: Lobov Argentina: Buenos Aires (Mayo 2015) Disotax Brasil: Goias (Septiembre 2016) - Río de Janeiro (Octubre 2016) - San Pablo (Diciembre 2015 y Noviembre 2016).

SINAX

Calefacción, Ventilación y Climatización de Edificios e Instalaciones Farmacéuticas y Hospitalarias

Más de 2 millones de metros cuadrados instalados avalan nuestra trayectoria, cumpliendo con los más altos requerimientos de normas internacionales

Tecnología, Calidad y Cumplimiento son los principales valores que nos han caracterizado entre nuestros clientes como **su socio confiable**.

Salas Limpias:

Farmacéuticas
Alimenticias
Hospitales
Electrónica

Industrias:

Data centers
Textil
Alimentación/Bebidas
Autopartes

Confort:

Hoteles
Centros comerciales
Edificios corporativos

La solución correcta para todos sus requerimientos

Representantes de:



SINAX

Los beneficios de la tecnología

Sinax S.A. Neuquén 5801, (B1605FID) Munro, Buenos Aires
Tel.: 54 11 4756-9800, Fax: 54 11 4762-0199
sinax@sinax.com.ar - www.sinax.com.ar



Caracterización de medicamentos de forma sólida por calorimetría

El desarrollo y fabricación de productos farmacéuticos requiere numerosos estudios para asegurar que la pureza, calidad, estabilidad y seguridad del producto sean determinadas y bien comprendidas. Dado que un gran porcentaje de medicamentos se formulan como sólidos y que una entidad química farmacéutica puede existir, a menudo, en más de una forma cristalina termodinámicamente o cinéticamente estable, y también en un estado amorfo (como el vidrio), es importante caracterizar las propiedades de los estados cristalino y amorfo y los factores que afectan su interconversión. La capacidad de un compuesto para existir en estas diferentes formas de estado sólido se conoce como polimorfismo.

También puede existir un compuesto farmacéutico en forma de un solvato tal como un hidrato, en el que el agua se incorpora en la forma sólida. Estas formas se llaman generalmente pseudopolimorfos. Dependiendo de cómo se fabrica y/o se formula un fármaco, puede estar presente en el producto final una forma o una mezcla de formas polimorfas y pseudopolimórficas.

El estudio del polimorfismo y pseudopolimorfismo es una parte crítica del proceso de desarrollo del fármaco debido a que las propiedades farmacéuticas pueden verse afectadas dependiendo de las formas que existen en el producto final. Por ejemplo, puesto que los polimorfos están en diferentes estados de energía (incluidas las formas metaestables), la solubilidad puede verse afectada, lo que a su vez puede afectar a la biodisponibilidad. La conversión de una forma más soluble a menos soluble puede producirse durante la fabricación del fármaco puro, durante los procesos de formulación y después de un almacenamiento a largo plazo, cambiando de este modo las propiedades farmacéuticamente activas del producto final.

Diferentes polimorfos tienen diferentes estabilidades químicas, siendo la fase amorfa particularmente inestable en comparación con las formas cristalinas. Las formas cristalinas o amorfas metaestables pueden reducir la estabilidad química esperada (duración de almacenamiento) del ingrediente farmacéutico activo y afectar al tamaño de partícula final, formación de solvatos no deseados durante el secado, características de flujo, compresibilidad, etc.

La calorimetría y el análisis térmico son herramientas fundamentales para caracterizar los sistemas farmacéuticos de estado sólido (Giron, 1995; Phipps y Mackin, 2000; Gainsford y Buckton, 2001). El análisis termogravimétrico (TGA), la termomicroscopía, la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y la calorimetría isotérmica son ampliamente

utilizados para cuantificar las propiedades termodinámicas y cinéticas de los sistemas polimórficos. Ejemplos de aplicaciones de calorimetría para el estudio de polimorfos se describen en esta nota, y sirven para ilustrar los principios implicados en la aplicación de esta técnica a la caracterización de formulaciones sólidas farmacéuticas.

Polimorfos cristalinos

Dependiendo de cómo se haya fabricado un compuesto dado, pueden coexistir uno o varios estados polimórficos cristalinos, por lo que la determinación de la relación termodinámica entre las formas es importante para caracterizar el activo farmacéutico sólido. Aunque el objetivo es generalmente tener una única forma presente en el producto final formulado, no siempre es el estado más estable que se desea. Por ejemplo, una forma de mayor energía puede ser la más deseable si se requiere una mayor solubilidad. Sin embargo, si la cuestión primordial es la estabilidad química, el uso de la forma de menor energía del compuesto puede ser la mejor alternativa.

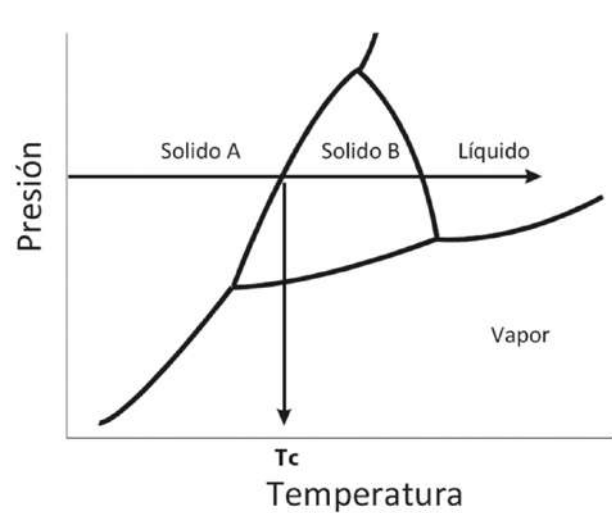
Existen dos tipos principales de transiciones entre los polimorfos cristalinos. Cuando la transición entre dos formas polimórficas es reversible, los dos polimorfos son enantiotrópicos y la transición es enantiotrópica. Cuando esta muestra se calienta, la energía de la transición es endotérmica. Sin embargo, cuando la transición de fase es irreversible, las dos formas son monotrópicas y la transición es monotrópica y exotérmica.

La *Figura 1* muestra un ejemplo de un diagrama de fase asociado con dos polimorfos enantiotrópicos. Las líneas curvas sólidas representan límites de equilibrio entre fases.



Sistema de Barrido calorimétrico Diferencial DSC250

Figura 1: Diagrama de fases para polimorfos enantiotrópicos.



A medida que la forma A se calienta a presión constante, experimenta una transición en T_c al estado B. Esto es seguido por una segunda transición desde el sólido B a la fase de fusión (líquido). Las transiciones son ambas reversibles, por lo que si el líquido se enfría pasará a B, seguido por A a medida que la temperatura continúe disminuyendo. Puesto que la transición de A a B o de B a A es una transición de estado sólido, una variación en la velocidad de calentamiento o en la rampa de cambio de temperatura puede afectar los datos obtenidos durante un estudio por barrido calorimétrico diferencial (DSC). Por ejemplo, si la muestra se calienta rápidamente, la transición a la forma B puede ser impedida cinéticamente y se puede observar un solo pico asociado con la fusión de la forma pura A. Las velocidades de calentamiento intermedio pueden dar como resultado una conversión parcial de A a B (pico endotérmico), seguido por la fusión de A y B. Por lo tanto, debe tenerse cuidado en la interpretación de los datos obtenidos por DSC, especialmente si existen tres o más formas polimórficas en una muestra.

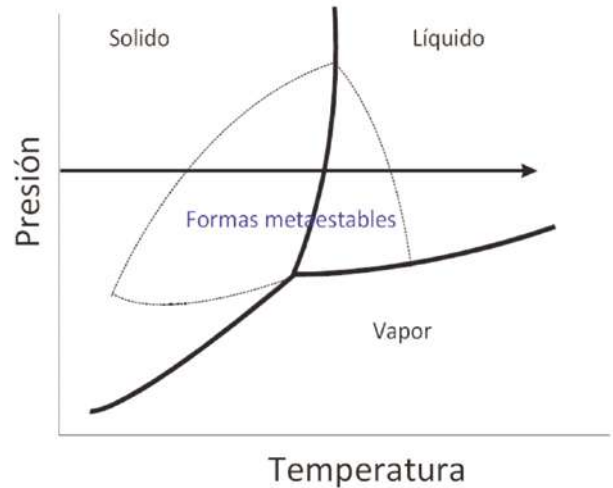
La Figura 2 muestra un ejemplo de un diagrama de fase para un sistema monotrópico, en el que las líneas discontinuas representan los límites entre las formas metaestables.

En este caso, sólo hay un estado termodinámicamente estable que se transforma directamente a la fase fundida cuando se calienta. Sin embargo, el diagrama señala la existencia de posibles formas sólidas metaestables que pueden resultar de un enfriamiento rápido de la masa fundida o de procesos tales como una molienda. Al calentarse, estos estados metaestables se convertirán a la forma más estable y aparecerán como picos en un análisis por DSC si



Microcalorímetro Isotérmico TAM IV

Figura 2: Diagrama de fases para polimorfos monotrópicos.



se utilizan velocidades de calentamiento suficientemente lentas. Sin embargo, al enfriar lentamente sólo resultará la forma termodinámicamente estable, y al recalentarse se observará una transición endotérmica única (fusión).

La interpretación de los termogramas obtenidos por DSC puede ser complicada, especialmente cuando varias formas polimórficas están presentes en una misma muestra. Sin embargo, generalmente se puede determinar el diagrama de fases si el experimento está diseñado correctamente.

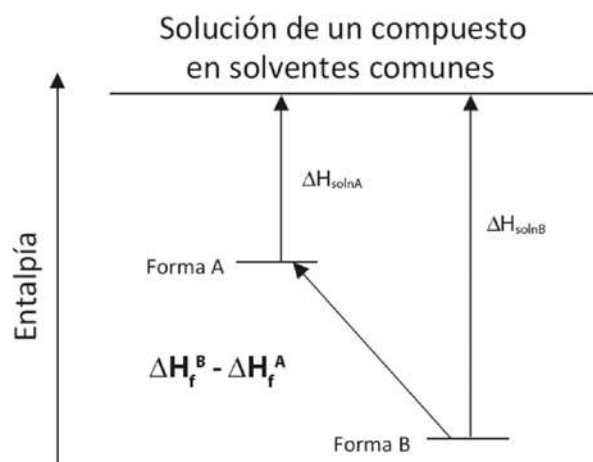
El barrido calorimétrico diferencial y la Regla de Burger permiten determinar si las formas observadas en un diagrama de fases son enantiotrópicas o monotrópicas. Los fundamentos de la Regla Burger se resumen en la Tabla 1, y se explican en detalle en Girón (1995) y Girón (1999).

Como se muestra en la tabla, si se miden las temperaturas de fusión y los calores de fusión para A puro y B puro, es posible determinar si las formas polimórficas son enantiotrópicas o monotrópicas. Para los sistemas monotrópicos, la transición de la forma metaestable A a B será exotérmica, y el punto de fusión de B será mayor que el de A. Para los sistemas enantiotrópicos, la transición de A a B

Tabla 1: Regla de Burger

Forma	T_m	ΔH_f	
A	100	5	A[†] → B Monotrópica Exotérmica, irreversible
B	120	10	
-----	-----	----	
A	100	10	A ↔ B Enantiotrópica Endotérmica, reversible
B	120	5	

Figura 3. Medición de las diferencias en el calor de fusión por microcalorimetría de titulación isotérmica



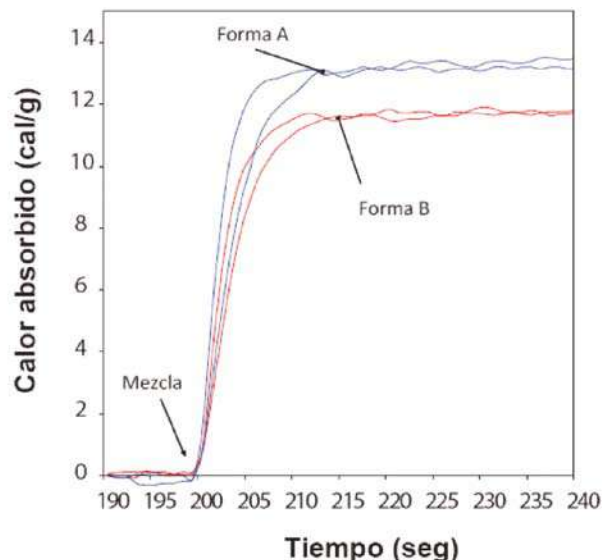
será endotérmica, y B tendrá una temperatura de fusión más alta que A.

Cuando se utilizan sistemas de calorimetría diferencial de barrido tradicionales (que barren rápidamente y tienden a tener una baja sensibilidad) en combinación con la regla de Burger, pueden surgir inconvenientes si se produce una sublimación. Generalmente, la temperatura de fusión T_m puede determinarse, pero puede no ser posible obtener un valor preciso para el calor de fusión. Además, si los puntos de fusión de las dos formas son cercanos, puede existir una superposición significativa de los picos de fusión, haciendo difícil obtener calores de fusión precisos. Este problema puede superarse utilizando instrumentos DSC diseñados específicamente para la investigación farmacéutica (alta sensibilidad y grandes volúmenes de muestra), o utilizando un calorímetro de titulación isotérmica. En este último caso, las diferencias en los calores de solución de los diversos estados en un solvente común, junto con un conocimiento exacto del calor de fusión para al menos una forma, permiten calcular el calor de fusión de las otras formas (Gu y Grant, 2001) como se ilustra en la Figura 3.

Instrumentación

Como se mencionó anteriormente, velocidades de barrido DSC rápidas pueden no detectar transiciones de estado sólido impedidas cinéticamente entre polimorfos, y grandes cantidades de muestra son requeridas para obtener valores precisos del calor. La microcalorimetría diferencial de barrido con celdas múltiples (MC-DSC) permite realizar un barrido en forma lenta y utilizar una gran cantidad de muestra (hasta 1 gramo), con alta sensibilidad para estudiar las energías y la cinética que controlan las conversiones de estado sólido entre polimorfos. La capacidad de analizar tres muestras frente a una referencia común resulta en un mayor rendimiento pudiendo funcionar como un instrumento isotérmico o de barrido.

Figura 4. Calor de solución de materiales polimórficos obtenidos en un calorímetro isotérmico.



Ejemplos prácticos

La Figura 4 presenta los datos obtenidos en un calorímetro isotérmico para dos formas polimórficas de un compuesto farmacéutico. La diferencia en los calores medidos en solución entre las formas polimórficas fue 0,67 kcal/mol.

La Figura 5 muestra un ejemplo de la forma enantiotrópica A, que se convierte en tiempo real para formar B usando microcalorímetro diferencial de barrido con celdas múltiples (MC-DSC). El tamaño de la muestra fue de aproximadamente 500 mg y las isoterms se recogieron durante 1,5 horas a 60 °C, 70 °C, 80 °C; a 90 °C, se produjo espontáneamente la transición endotérmica esperada, con excelente concordancia entre determinaciones por duplicado. La forma de la curva sugiere un mecanismo autocatalítico, consistente con la aparición de una nueva fase estable (nucleación) y su crecimiento, que se completó en aproximadamente 10 horas.

La Figura 6 ilustra el monitoreo, en tiempo real, de la cinética de conversión polimórfica en estado sólido con un DSC. La traza negra resultó de la adición de una pequeña cantidad de forma B como una impureza. La conversión comenzó a una temperatura más baja (80 °C) mientras que a 90 °C el tiempo requerido para la conversión total se redujo significativamente. Ambos resultados son consistentes con la "siembra" y la conversión a través de un mecanismo de nucleación y crecimiento.

La fase amorfa

Un material amorfo se produce generalmente durante el secado, la molienda, la cristalización, la liofilización o el enfriamiento rápido de una masa fundida. Los materiales amorfos tienen mayor solubilidad que las formas cristalinas, dando como resultado una mejor biodisponibilidad. Sin embargo, generalmente son higroscópicos y tienen una estabilidad química reducida.

Los materiales amorfos también están sujetos a una

Figura 5. Conversiones polimórficas isotérmicas en un MC-DSC.

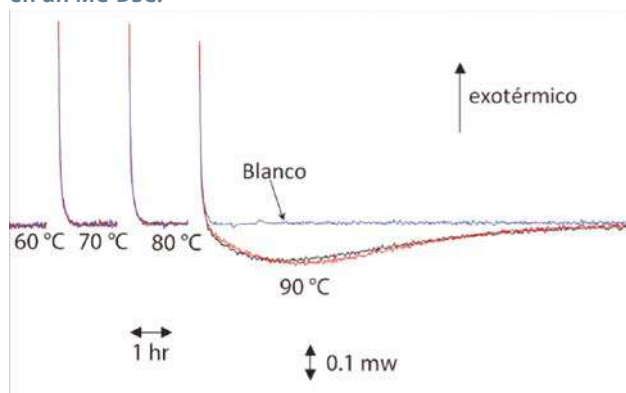
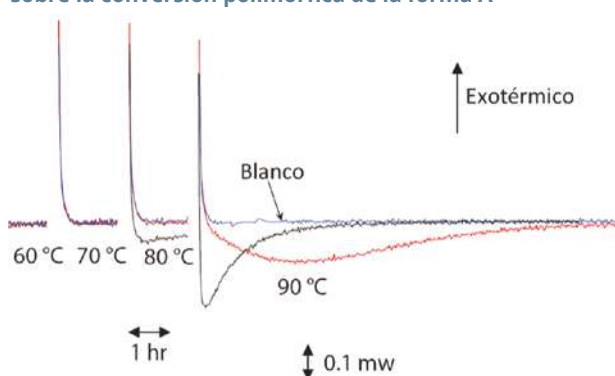


Figura 6: Impacto de una pequeña cantidad de forma B sobre la conversión polimórfica de la forma A



inestabilidad física y, por lo tanto, especialmente en presencia de humedad, pueden convertirse en formas cristalinas menos solubles y menos energéticas.

El barrido calorimétrico diferencial y la difracción de rayos X se utilizan normalmente para caracterizar el material amorfo en sistemas farmacéuticos. Sin embargo, cuando la forma amorfa está presente en una proporción menor del 10 – 20 % en un sistema polimórfico mixto, la detección cuantitativa se hace difícil. La microcalorimetría isotérmica y la microcalorimetría de barrido son herramientas muy útiles para detectar bajos niveles de material amorfo en el fármaco puro y en las formulaciones, incluso cuando los niveles son tan bajos como un 1%.

Cuando la temperatura de transición vítrea del fármaco amorfo es baja (por ejemplo, en el intervalo de 30 - 70 °C), mantener la muestra en condiciones isotérmicas a una temperatura ligeramente superior a la de transición vítrea permite la cristalización del fármaco que se va a monitorear. Un ejemplo se da en la *Figura 7*, donde la temperatura de transición vítrea para la muestra parcialmente amorfa (aproximadamente 1%) era de aproximadamente 45 °C. Debajo de la transición vítrea no se detectó ninguna conversión de fase amorfa a cristalina. Cuando la temperatura se elevó ligeramente por encima de la temperatura de transición vítrea (50 °C), se detectó la conversión esperada, alcanzando un máximo después de aproximadamente 4,5 horas. A 60 °C la conversión tuvo lugar mucho más rápido, alcanzando su máximo en menos de 1 hora. El área bajo las curvas se puede comparar con el calor generado para la cristalización de la fase amorfa pura, con el fin de cuantificar la fracción de material amorfo en las muestras. La realización de isoterma a diversas temperaturas también da como resultado una mejor comprensión de la cinética y, por tanto, de la estabilidad física de la fase amorfa.

Si la temperatura de transición vítrea de la muestra es demasiado alta para permitir una recolección de datos fácil y precisa con un microcalorímetro isotérmico, la muestra puede ser expuesta a una humedad elevada. Esto reduce la temperatura de transición vítrea y permite la detección del proceso de conversión a temperaturas más moderadas. Para ello un vial de muestra se sella en un segundo vial que contiene una solución saturada de sal.

Dado que diferentes soluciones de sal proporcionan dife-

rentes humedades relativas, la colocación de muestras selladas con diferentes soluciones de sales saturadas en, por ejemplo, cámaras de muestra exotérmicas en un calorímetro isotérmico proporciona un enfoque sensible y rápido (horas) para caracterizar un bajo contenido polimórfico (<1%) en fármacos. Además, en algunos sistemas existe una celda de adsorción de agua, que permite un rápido y preciso control del intervalo de humedad en el vial de muestra. Las rampas o pasos programados de humedad suelen ser un enfoque muy útil para determinar la estabilidad de una sustancia de un fármaco amorfo en función de la temperatura y la humedad.



CENTRO DE ESTUDIOS CLÍNICOS

Silvia Giarovich

Farmacéutica - Dra. en Bioquímica - Master of Science

La experiencia como garantía

Estudios Farmacocinéticos y de BDBE

Bioexenciones

Enfoque y Estrategia de Registros

Cambios Post Registro

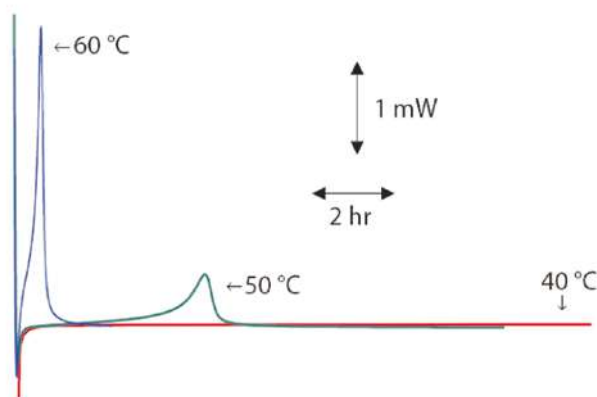
Factibilidad de Transferencias y Desarrollos

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

silviagiarcovich@centro-eclin.com.ar

www.centro-eclin.com.ar

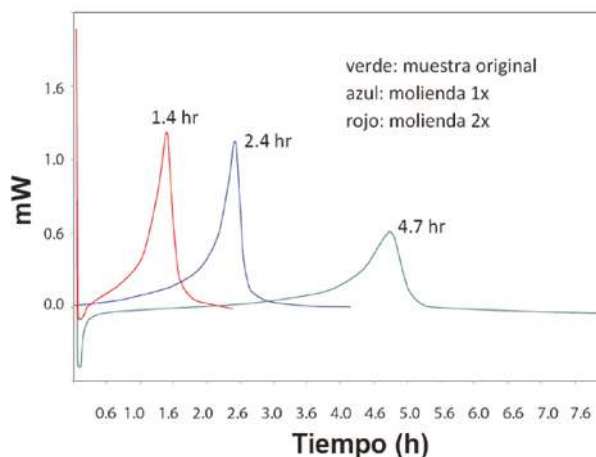
Figura 7: Conversión de la fase amorfa a cristalina



Pseudopolimorfos

Los sistemas solvatados se estudian a menudo mediante técnicas tales como absorción de humedad, análisis termogravimétrico (TGA) y DSC. Los grandes cambios de energía asociados con la solvatación o la desolvatación, generalmente proporcionan una señal adecuada incluso a partir de muestras bastante pequeñas. La microcalorimetría isotérmica también juega un papel crítico en el estudio de pseudopolimorfos, especialmente cuando se obtienen resultados inesperados de otras técnicas térmicas. Por ejemplo, la termogravimetría no puede detectar la formación de un hidrato en un fármaco en presencia de lactosa monohidratada, ya que no hay un cambio neto en la masa asociado con el intercambio de agua entre la sustancia farmacológica y el excipiente de lactosa. Sin embargo, como se muestra en la *Figura 8*, la conversión es fácilmente detectada por microcalorimetría isotérmica ya que es una medida basada en la entalpía. Esta técnica, inclusive, permite diferenciar diferentes tamaños de partículas en base al tiempo requerido para la formación del fármaco hidratado. Las partículas de menor tamaño se hidratan más rápidamente que las partículas grandes. Además, dado que el área encerrada bajo cada curva es la misma, la microcalorimetría isotérmica

Figura 8: Control de la formación de un hidrato en un microcalorímetro isotérmico



demuestra que la formación del hidrato ocurre uniformemente a lo largo de cada partícula y que no es sólo una reacción superficial.

Resumen

Un gran porcentaje de productos farmacéuticos se formulan como sólidos debido a su facilidad de fabricación y envasado, y para la comodidad del paciente. Sin embargo, los compuestos farmacéuticos a menudo pueden existir en más de una forma de estado sólido, incluyendo polimorfos y pseudopolimorfos. Dado que la estructura del estado sólido tiene un impacto potencialmente significativo sobre la estabilidad y la biodisponibilidad del producto final, es esencial que se caractericen y entiendan los diferentes estados energéticos de este.

La calorimetría diferencial de barrido permite la determinación de diagramas de fases entre formas polimórficas, y la microcalorimetría isotérmica proporciona datos termodinámicos y cinéticos críticos para la caracterización física de compuestos de estado sólido y formulaciones de dosificación sólida final. En conjunto, estos dos enfoques calorimétricos son indispensables para ayudar a garantizar la integridad, estabilidad y biodisponibilidad de los productos farmacéuticos sólidos. ■

Referencias citadas

- Gaisford, S. and G. Buckton. (2001) Potential applications of microcalorimetry for the study of physical processes in pharmaceuticals. *Thermochim. Acta* 380, 185-198.
- Giron, D. (1995) Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. *Thermochim. Acta* 248, 1-59.
- Giron, D. (1999) Thermal analysis, microcalorimetry and combined techniques for the study of pharmaceuticals. *J. Therm. Anal. Cal.* 56, 1285-1304.
- Gu, C. and D. J. Grant (2001) Estimating the relative stability of polymorphs and hydrates from heats of solution and solubility data. *J. Pharm. Sci.* 90, 1277-1287.
- Phipps, M. and L. Mackin. (2000) Application of isothermal microcalorimetry in solid state drug development. *Pharmaceut. Sci. Technol. Today* 3, 9-17.

Referencias generales

- Gaisford, S. (2005) Stability assessment of pharmaceuticals and biopharmaceuticals by isothermal calorimetry. *Curr. Pharmaceut. Biotech.* 6, 181-191.
- Giron, D. (2001) Investigations of polymorphism and pseudo-polymorphism in pharmaceuticals by combined thermoanalytical techniques. *J. Therm. Anal. Cal.* 64, 37-60.
- Hancock, B. and S. L. Shamblin (2001). Molecular mobility of amorphous pharmaceuticals determined using differential scanning calorimetry. *Thermochem. Acta* 380, 95-107.
- Hansen, L. D. (1996). Instrument selection for calorimetric drug stability studies. *Pharm. Technol.* April, 64-74.
- Larsen, M. J. et al. (1997) Water-catalyzed crystallization of amorphous acadesine. *Int. J. Pharm.* 154, 103-107.
- Royall, P. G. and S. Gaisford. (2005) Application of solution calorimetry in pharmaceutical and biopharmaceutical research. *Curr. Pharmaceut. Biotech.* 6, 215-222.
- Russell, D., D. Thomas and L. Hansen. (2006) Batch calorimetry with solids, liquids and gases in less than 1 mL total volume. *Thermochim. Acta* 446, 161-167.
- Waterman, K. C. and R. C. Adami. (2005) Accelerated aging: Prediction of chemical stability of pharmaceuticals. *Internat. J. Pharma.* 293, 101-125.

Edelflex continúa afianzándose en la Industria Farmacéutica



Edelflex sigue apostando al sector farmacéutico, en donde es referente en soluciones innovadoras de ingeniería para el manejo de fluidos desde hace más de una década, brindado un Seminario exclusivo para la industria.

La capacitación fue el marco ideal para comunicar la adjudicación de un proyecto de gran envergadura que se realizará para un reconocido laboratorio internacional, y también para presentar un importante caso de éxito realizado durante 2016 para un laboratorio de biotecnología referente en la producción de vacunas. En este escenario, la jornada de actualización presentó temas teórico-técnicos con un fuerte enfoque en aplicaciones específicas para el sector: bombas, válvulas, dispositivos de limpieza, intercambiadores de calor, diseño de plantas higiénicas, homogeneizadores, clarificadoras y sistemas de automatización. La capacitación, organizada por Edelflex Argentina con el apoyo de GEA Argentina, se llevó a cabo el día jueves 7 de septiembre de 9 a 17:30 hs en la Cámara Argentino-Armenia (Av. Santa Fe 969 piso 2°, Capital Federal) y contó con la participación de 53 asistentes, entre ellos Directores, Gerentes y Supervisores de diversas áreas, pertenecientes a importantes laboratorios.



cientes a importantes laboratorios.

En esta ocasión participaron oradores de Edelflex Argentina, GEA Alemania, GEA Argentina y Asistec. Asimismo, el evento contó con la presencia del Ing. Miguel Harutiunian (Presidente-CEO de Edelflex) y Miguel Casares (General Director de GEA Argentina).

Acerca de Edelflex

Desde el año 2004, Edelflex es referente en numerosas industrias como proveedor de componentes y sistemas para el manejo de fluidos: son especialistas en soluciones de transferencia térmica, así como en diseño, ingeniería, montaje y puesta en marcha de plantas y sistemas automáticos, semiautomáticos, fijos y móviles. Su diferencial radica en el desarrollo de proyectos diseñados a medida en función de los requerimientos del cliente, destacándose por su alto grado de compromiso y ventaja tecnológica, integrando componentes de marcas prestigiosas, innovando constantemente y ofreciendo soluciones de última tecnología. ■

edeltraining@edelflex.com - www.edelflex.com
+54 11 4727-2000

Nuevo laboratorio de apoyo de emblistado y estuchado de formas farmacéuticas sólidas.

URBEX
ACONDICIONAMIENTO DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

Urbex SRL
Quirno Costa 3137
San Fernando, pcia. de Buenos Aires
Tel (54-11) 4725-0469
urbexsrl@urbex.com.ar
www.urbex.com.ar

Guillermo Fazio es el nuevo presidente de GS1 Argentina



El Lenguaje Mundial de los Negocios

GS1 Argentina, la organización global, neutral y sin fines de lucro dedicada al diseño e implementación de estándares globales y soluciones para mejorar la eficiencia en todas las cadenas de valor, tiene nuevo presidente.

A raíz de la dimisión a ese cargo presentada por Alejandro Rodríguez, quien renunció para asumir en forma plena la Gerencia de Planeamiento Estratégico y de Proyectos de dicha entidad, el Ing. Guillermo Fazio -quien hasta ese momento revestía el cargo de Vicepresidente- se convirtió en el nuevo presidente de GS1 Argentina.

Guillermo cuenta con una larga trayectoria en la industria del Retail donde lideró las áreas de Supply Chain, Logística y Operaciones de reconocidas compañías como Nestlé, Molinos, Coca-Cola y Operadores Logísticos como Ryder y Tibbett & Britten, entre otros. Actualmente se desempeña como Director de Supply Chain y Operaciones para la Región Plata de Nestlé, y como Vicepresidente de GS1 Argentina.

"Estoy altamente motivado a tomar el desafío de liderar la Comisión Directiva de GS1 Argentina, para continuar creciendo junto a la organización y demostrar que todas las soluciones estándar de GS1, como Identificación, Trazabilidad, Catálogo y Comercio Electrónico son clave para las distintas unidades de negocio de diversos sectores e industrias, para simplificar las etapas operativas, reducir costos y mejorar la eficiencia y el servicio hacia sus clientes", comentó el **Ingeniero Fazio**.



Como quedó dicho, Alejandro Rodríguez deja la Presidencia de GS1 Argentina y asume la Gerencia de Planeamiento Estratégico y de Proyectos de la Asociación, en la cual facilitará el desarrollo y ejecución de todos los proyectos de GS1 Argentina en mejora de procesos para los mercados de Consumo Masivo, Salud y Gobierno en donde aportará toda su experiencia desarrollada en las principales Compañías de Retail de Argentina.

Acerca de GS1 Argentina

GS1 Argentina es una organización global, neutral y sin fines de lucro conducida por sus socios, dedicada específicamente al diseño e implementación de estándares globales y soluciones para mejorar la eficiencia y visibilidad a lo largo de toda la cadena de valor.

A nivel mundial, GS1 cuenta con una red de Organizaciones Miembros en más de 110 países que brindan servicio a más de un millón de compañías asociadas. En Argentina, cumple 30 años trabajando activamente para más de 18.500 empresas asociadas facilitando la colaboración entre socios comerciales con el objetivo de resolver, en forma conjunta, los desafíos de negocio y de capitalizar todas las oportunidades de mejora que se presenten. ■

www.gs1.org.ar

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



Diseño de Imagen Corporativa y
Gestión Integral de Medios

www.almazendemedios.com.ar

(011) 4790-9834

SCHOTT establece estándares de control de calidad sin precedentes para tubos farmacéuticos



Las nuevas especificaciones técnicas de desempeño refuerzan la meta de producir tubos de vidrio con “cero defectos”

SCHOTT, empresa de tecnología global que ofrece envases de vidrio Tipo I y de polímero COC para medicamentos parenterales para la industria farmacéutica, presentó sus nuevas especificaciones técnicas para tubos FIOLAX® transparentes y ámbar que alcanzan estándares de control de calidad sin precedentes. Aprovechando el Big Data, a través de la implementación del sistema perfeXion™, SCHOTT ha pasado de un proceso estadístico de control de calidad basado en muestras a uno que inspecciona el 100% del tubo. Como resultado, la compañía ahora ofrece un producto aún mejor con auditabilidad y trazabilidad superiores para la industria farmacéutica. Estas mejoras están basadas en las nuevas especificaciones de la empresa y, por lo tanto, son visibles para los clientes.

Los nuevos estándares técnicos son la culminación de años de investigación interna sobre el desarrollo de la medición de geometría de los tubos, adecuada para un ambiente de producción acelerado como el de SCHOTT. El tubo, usado para viales, jeringas, cartuchos y ampollas, ahora puede producirse con una calidad aún mejor desde el inicio, incluso para parámetros tales como el diámetro interior, que anteriormente eran difíciles de medir. También, al mejorar la medición de las características visuales de calidad, SCHOTT puede ofrecer especificaciones individuales adaptadas aún más a las necesidades de los clientes.

“En 1988, SCHOTT se convirtió en el primer fabricante en publicar especificaciones exactas de importantes productos farmacéuticos de tubos de vidrios y, continuamos construyendo ese legado de ser referentes en estándares de calidad en la industria”, dice Dr. Patrick Markschaeger, Vicepresidente Ejecutivo de Negocios de la Unidad de tubos de SCHOTT. “Esta actualización es una prueba de que SCHOTT continúa comprometido con el proceso de mejora y excelencia en el mercado.”

En las nuevas especificaciones, las tolerancias para los diámetros externos e internos y el grosor de la pared se han ampliado para incluir ahora medidas precisas de circularidad, revestimiento y rectitud. Además, se han eliminado por completo las restricciones de longitud mínima para el diámetro exterior y la tolerancia de desviaciones del grosor de la pared, se ha reducido el ancho máximo permitido de 0,1 mm a 0,08 mm y se ha añadido por primera vez un perfil extraíble para la composición del vidrio.

SCHOTT también implementó una tolerancia de “cero defectos” para los siguientes criterios:

- Ancho máximo de 0,08 mm
- Aumento de la longitud dependiendo de la aplicación
- Rayaduras
- Orificio de ventilación cerrado o ausente DENSOCAN® y sus dimensiones

Estos estándares se logran por medio de perfeXion™, que utiliza cámaras y láseres de última generación para detectar posibles defectos a lo largo de la línea de producción, generando más de 100 mil etiquetas de datos por minuto y alimentándolos en una base de datos de producción en tiempo real. El proceso permite a SCHOTT automatizar la inspección del 100% de los tubos, generando datos valiosos para potenciales mejoras.

“Las empresas farmacéuticas ponen a sus pacientes en primer lugar, garantizando productos de alta calidad”, dice el Dr. Markschaeger. “Les debemos el mismo nivel de dedicación para promover mejoras contantes desde el inicio de la cadena de valor.”

Acerca de SCHOTT

SCHOTT es un grupo internacional de tecnología líder en las áreas de vidrio especial y vitrocerámica. La empresa cuenta con más de 130 años de experiencia en el desarrollo de materiales y tecnología; y ofrece una de productos de alta calidad y soluciones inteligentes. SCHOTT es un facilitador innovador para muchas industrias, áreas de aplicación de tecnologías para el hogar, farmacéutica, electrónica, óptica, industria automotriz y de aviación. SCHOTT se destaca por desempeñar un papel importante en la vida de todos y está comprometida con la innovación y el éxito sustentable. El grupo mantiene una presencia global con plantas de producción y oficinas de ventas en 34 países. Con una plantilla de aproximadamente 15.000 empleados, se generaron ventas por EUR 1,99 mil millones en el año fiscal 2015/2016. SCHOTT AG Tiene su sede en Mainz, Alemania, y es propiedad exclusiva de la Fundación Carl Zeiss. Como empresa fundadora, SCHOTT asume una responsabilidad especial por sus colaboradores, por la sociedad y por el ambiente. ■

www.schott.com

Investigar virus altamente patógenos mediante pseudotipos de virus



La influencia del agua ultrapura en la calidad de los datos

De 2013 a 2016 en África occidental fallecieron más de 11.000 personas por infección del virus del Ébola. Esta última epidemia muestra lo peligrosos que pueden ser los nuevos virus. Utilizando pseudotipos de virus se puede examinar fácilmente la entrada de estos virus en las células. Lea la importancia, entre otras cosas, de la calidad del agua ultrapura para la producción de estos pseudotipos de virus.

Dr. Markus Hoffmann, Mahmoud Tarek Elzayat, Departamento de Biología de las Infecciones, Deutsches Primatenzentrum GmbH, Leibniz-Institut für Primatenforschung, Göttingen
Dr. Elmar Herbig, Sartorius Lab Instruments GmbH & Co. KG, Göttingen

Los nuevos virus, llamados virus emergentes, constituyen un peligro para la salud de las personas que no ha de ser subestimado. Entre otros, se trata de virus que han adquirido la capacidad de infectar también a seres humanos por un cambio natural en el genoma patógeno o como consecuencia de la transmisión entre diferentes especies de animales¹. Estas infecciones a menudo conducen a enfermedades graves o incluso a la muerte, ya que el sistema inmunológico humano no es capaz de luchar contra patógenos desconocidos (literatura adicional,²).

Hay varios factores que favorecen la aparición de nuevos virus³. Estos incluyen factores ecológicos como la tala de bosques (para la urbanización de nuevas áreas) y también nuestro estilo de vida (movilidad mundial), así como el comercio global. Por tanto, la pérdida de hábitat aumenta la probabilidad de que personas, animales domésticos y de

granja convivan de forma imperceptible y con ello, entren en contacto especies de animales que no suelen coincidir, así como los virus naturales para ellos. Además, las circunstancias de una sociedad globalizada (aumento de la movilidad de las personas) permiten la propagación mundial de los patógenos, a veces incluso antes de que aparezcan los primeros síntomas de la enfermedad.

En los últimos 100 años han habido varios registros de nuevos virus en la población humana, lo que ha dado lugar a epidemias locales o brotes mundiales (pandemias) (ver tabla 1). En especial, el virus del Ébola ha atraído la atención mundial en los últimos años. La epidemia del virus del Ébola de África occidental con más de 11 000 víctimas mortales ha mostrado de una manera alarmante el riesgo que suponen los nuevos virus⁴.

Debido a su alta patogenidad y a la falta de vacunas o

Tabla 1: Brotes de nuevos virus

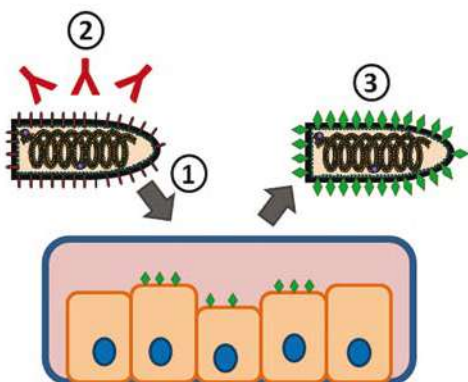
Enfermedad	Virus	Brote					BSL
		Año	Lugar ¹	Tipo	Casos	Muertes ²	
Gripe española	Virus A de la Gripe (H1N1)	1918 hasta 1920	?	Pandemia	?	>20 Mill.	3
Gripe asiática	Virus A de la Gripe (H2N2)	1956 hasta 1958	Asia sudoriental	Pandemia	?	1-2 Mill.	3
Síndrome respiratorio agudo severo	SARS-CoV	2002 hasta 2004	Asia sudoriental	Pandemia	8 096	774	3
Oriente Medio Síndrome respiratorio	MERS-CoV	2012 hasta la actualidad	Península Árabe	Epidemia	1 806	643	3
Virus del Ébola Enfermedad	Virus del Ébola	2013 hasta 2016	África occidental	Epidemia	28 616	11 310	4

Abreviaturas: BSL, nivel de bioseguridad (biosafety level); Mill., Million; SARS-CoV, Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus); MERS-CoV, Síndrome Respiratorio por Coronavirus de Oriente Medio (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus); 1: Lugar de la primera infección; 2: Números basados en a) CDC, (<https://www.cdc.gov/>) y ProMEDmail (<http://www.promedmail.org/>); b) Britannica (<https://www.britannica.com/event/Asian-flu-of-1957>); c) OMS, (<http://www.who.int/en/>); d) A partir de 12.5.2017; e) Clasificación ZKBS (Comisión central para la seguridad biológica, <http://apps2.bvl.bund.de/organismen/organisms.jsf>)

de fármacos específicos, la investigación de nuevos virus se restringe a menudo a laboratorios de alta seguridad con niveles de bioseguridad (BSL, biosafety level) 3 y 4 (tabla 1). En particular el trabajo en laboratorios BSL 4 es extremadamente laborioso, caro y solo es posible en algunos lugares, por lo que es difícil lograr rápidos avances científicos en la caracterización de patógenos y el desarrollo de agentes antivirales.

En este contexto los pseudotipos de virus son una posibilidad atractiva para investigar de forma segura y eficiente la entrada a las células de virus altamente patógenos. Esto es posible porque no se analiza el patógeno completo, sino solo los componentes que intervienen en la entrada a la célula, las proteínas de la envoltura. Éstas son la clave de la entrada del virus en la célula. En los pseudotipos de virus, las proteínas de la envoltura de agentes altamente patógenos se insertan en un virus portador (pseudotipado) que no es capaz de reproducirse de forma independiente. Sistemas generalizados para pseudotipado basados en rhabdovirus (p. ej. vesicular stomatitis virus = virus de la estomatitis vesicular, VSV, Figura 1) y retrovirus.

Figura 1: Producción de pseudotipos VSV



1.) Entrada en la célula del VSV transcomplementado en VSV G en la proteína de la envoltura de las células experimentales. 2.) Neutralización del exceso de virus. 3.) Cosecha de pseudotipos VSV que llevan en su membrana la proteína de la envoltura a examinar.

El objetivo de este estudio fue verificar si la entrada en la célula a través de la proteína de la envoltura de pseudotipos de virus se refleja en la entrada de virus intactos. Además se comprobó qué impacto tiene el grado de pureza de los reactivos empleados, en este caso del agua de laboratorio utilizada, en la fabricación de pseudotipos de virus.

Material y métodos

Cultivo celular, plásmidos de expresión y transfección

Las células HEK-293T, MDCKII y Vero E6 se incubaron a 37° C y 5 % de CO₂ en medio Eagle modificado de Dulbecco con un 10 % de suero fetal de ternera y un 1 % de solución de penicilina-estreptomicina. Para el subcultivo y

la siembra se lavaron las células con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se incubaron con solución de tripsina-EDTA.

Para la fabricación de pseudotipos VSV se utilizaron plásmidos para la expresión de las siguientes proteínas de la envoltura viral: Glicoproteína VSV (VSV G), glicoproteína del virus del Ébola, (EBOV GP), glicoproteína spike del síndrome respiratorio de Oriente Medio por coronavirus (MERS-CoV S), hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA) del virus A de la gripe responsable de la “gripe española” (H1N1(1918)). Además se usó un plásmido de expresión para la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4). Como control se utilizaron plásmidos de expresión vacíos. La transfección de las células HEK-293T se realizó por precipitación de fosfato de calcio preparando todas las soluciones y tampones con agua desmineralizada o con agua ultrapura arium pro VF de Sartorius.

Preparación del agua ultrapura

El agua ultrapura arium pro VF utilizada se preparó como se describe en Nitzki y Herbig (2013) ⁵. Tiene un contenido TOC (total organic carbon = carbono orgánico total) de hasta < 2 ppb y una conductividad de 0,055 µS/cm (equivalente a una resistencia de 18,2 MΩ x cm) compensada a 25° C.



ESPIRAL de CALIDAD

CONSULTORIA Y CAPACITACION EN CONTROL DE CALIDAD

CAPACITACIONES

MEJORAS EN LOS PROCESOS

CALIFICACIONES Y VALIDACIONES

AUDITORIAS

DOCUMENTACION

ASUNTOS REGULATORIOS

*“ Estamos para asesorarlo en lo
que su empresa necesita y
acompañarlo en el cumplimiento
de sus objetivos de calidad.”*

Director Néstor Oscar Aversa
Ingeniero Certificado en Calidad ASQ

www.espiraldecualidad.com
nestor.aversa@espiraldecualidad.com
 ☎ (54) 11 4896-2036 ☎ (54) 911-4975-0112

Producción de pseudotipos VSV

Para la fabricación de pseudotipos VSV se utilizó un VSV recombinante fabricado que no se puede replicar por sí mismo porque en su genoma la información para la VSV G fue reemplazada a través de un gen reportero por una proteína verde fluorescente (GFP) y una luciferasa de luciérnaga (fLUC). Para la multiplicación de este virus (VSV*ΔG-fLUC), la VSV G debe ser proporcionada *in trans* (p. ej. mediante la transfección de un plásmido de expresión). La fabricación de los pseudotipos VSV se realizó como se describe en Hoffmann et al. (2016) ⁶.

Pretratamiento de células diana con sialidasa o inhibidores

Para eliminar el ácido siálico terminal de las glicoproteínas y glicolípidos de la membrana celular, se trataron células MDCKII con 200 mU de sialidasa recombinante. Para probar si la entrada en la célula por medio de proteínas de la envoltura de pseudotipos VSV depende de la acidez del pH y de la actividad de las cisteína proteasas celulares, se incubaron células Vero E6 con 50 nM de bafilomicina A1 o 50 μM de E-64d. Los productos químicos utilizados se diluyeron en el medio de cultivo celular. La incubación se llevó a cabo durante 2 h a 37 °C y un 5 % de CO₂. Se utilizaron como control células no tratadas.

Estudio de la entrada en la célula a través de proteínas de la envoltura

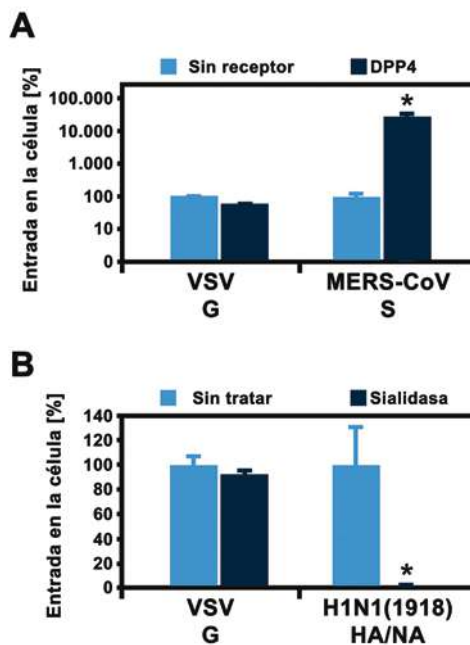
Se incubaron las células diana durante 1 h con pseudotipos VSV antes de lavarse con PBS y se volvieron a incubar de 16 a 20 h con medio de cultivo celular. A continuación se lisaron las células con tampón de ruptura de luciferasa y se midió la actividad de la luciferasa en los lisados celulares como medida de eficiencia de la entrada en la célula mediante la proteína de la envoltura con ayuda de kits comerciales en un quimioluminómetro.

Resultados

Se sabe que el síndrome respiratorio de Oriente Medio por coronavirus ((Middle East respiratory syndrome coronavirus = MERS-CoV, antiguamente coronavirus humano EMC = hCoV-EMC)) se une a la superficie celular por la interacción de la glicoproteína spike viral (S) con la proteína de la membrana celular dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) y a continuación consigue entrar en la célula ⁷. Para comprobar si esto se aplica también en el contexto de pseudotipos VSV, se transfirieron las células diana con un vector de expresión para DPP4 o plásmidos de expresión vacíos (sin receptor). Como se esperaba, la expresión de DPP4 condujo a una entrada en la célula significativamente reforzada de los pseudotipos VSV, cuando se usó el MERS-CoV S en su envoltura (figura 2A).

Para entrar en la célula, el virus A de la gripe, el causante de las enfermedades de la gripe, necesita estructuras de azúcar llamadas ácidos siálicos que se encuentran como modificaciones naturales de proteínas de la membrana celular y lípidos (literatura adicional ⁸). Para comprobar si la instalación de la proteína de la envoltura del virus A de la

Figura 2: Entrada en la célula de los pseudotipos de virus dependiente del receptor.



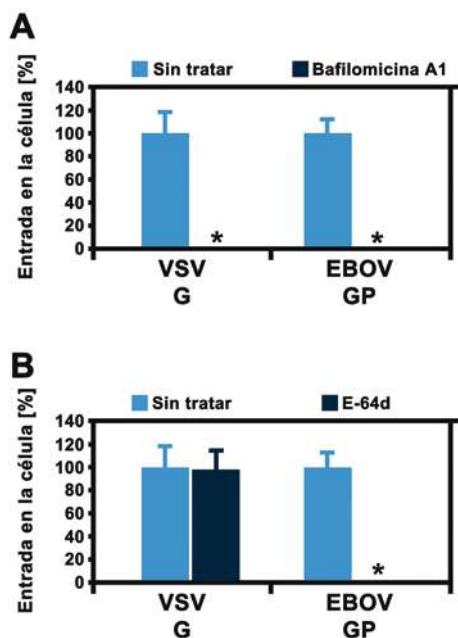
(A) Se utilizaron pseudotipos VSV con proteína de la envoltura VSV G o MERS-CoV S para inocular células HEK-293T que se transfectaron previamente con un vector vacío (sin receptor) o con un plásmido de expresión para la dipeptidil peptidasa humana 4 (DPP4). (B) Se utilizaron pseudotipos VSV con proteína de la envoltura VSV G o H1N1(1918) HA/NA para inocular células MDCKII que o no habían sido tratadas o se trataron previamente con sialidasa. La eficiencia de la entrada en la célula se determinó y normalizó mediante la cuantificación de la actividad de la luciferasa codificada viralmente. Además se confirmó la significación estadística de los datos mediante el test t (*: p < 0,05).

gripe en pseudotipos VSV también depende del ácido siálico para la entrada en la célula, se utilizaron pseudotipos VSV con H1N1 (H1N1(1918)) HA/NA y se eliminó el ácido siálico de la superficie celular de las células diana enzimáticamente. Como se esperaba, la eliminación del ácido siálico dio como resultado una reducción drástica de la entrada en la célula de los pseudotipos VSV que llevaban H1N1 (H1N1(1918)) HA/NA en su envoltura (figura 2B). Esto demuestra que los pseudotipos de virus representan correctamente la entrada en la célula del auténtico virus A de la gripe.

La activación de la glicoproteína del virus del Ébola durante la entrada en la célula depende del valor de pH y necesita la actividad de cisteína proteasas

La glicoproteína del virus del Ébola (EBOV GP) está compuesta por una elevada concentración de estructuras de azúcar que protegen el virus probablemente antes de su detección eficiente por el sistema inmunológico humano⁹. Sin embargo, durante la entrada a la célula se debe eliminar la parte del EBOV GP que lleva una gran parte de modificaciones de azúcar¹⁰. Esto sucede a través de las cisteína proteasas celulares¹¹, que se localizan en las vesículas endosomales y solo están activas cuando predomina el pH ácido.

Figura 3: Entrada en la célula de los pseudotipos de virus dependiente del valor de pH.



Los pseudotipos con proteínas de envoltura VSV G o EBOV GP se utilizaron para inocular células Vero E6 que fueron tratadas previamente con bafilomicina A1 (A) o E-64d (B) (se utilizaron como control las células no tratadas). La eficiencia de la entrada en la célula de los pseudotipos de virus se determinó a través de la cuantificación de la luciferasa codificada viralmente y la normalización de los datos resultantes. Además se confirmó la significación estadística de los datos mediante el test t (*: $p < 0,05$).

A continuación se comprobó si la entrada de pseudotipos VSV mediante EBOV GP depende también de la actividad de las cisteína proteasas celulares y de un valor de pH ácido. Para ello, se produjeron pseudotipos que llevaban EBOV GP en su envoltura y posteriormente se inocularon en las células diana que se incubaron previamente con bafilomicina A1 (previene la acidificación de los endosomas mediante el bloqueo de la bomba de protones) o con un inhibidor de las cisteína proteasas (E-64d). De esta manera se pudo demostrar que la entrada en la célula mediante EBOV GP también depende, en el contexto de los pseudotipos VSV, de un ambiente ácido (figura 3A) y de la actividad de las cisteína proteasas (figura 3B). Además se pudo mostrar que el tratamiento con E-64d bloquea específicamente la entrada a la célula a través de EBOV GP porque, aunque los pseudotipos VSV con VSV G en su envoltura necesitan un pH ácido para entrar en la célula, este proceso es independiente de las cisteína proteasas.

El grado de pureza del agua utilizada afecta a la calidad de los pseudotipos VSV

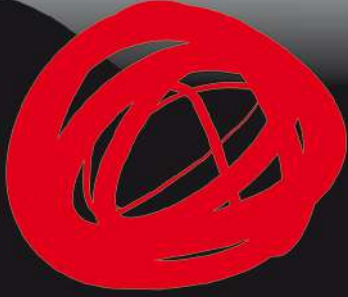
Dado que se demostró en experimentos anteriores que los pseudotipos VSV representan un modelo apropiado

para examinar la entrada en la célula de virus altamente patógenos, solo queda aclarar la influencia que tiene el grado de pureza del agua utilizada en la calidad de los pseudotipos VSV. Durante la fabricación de los pseudotipos VSV se utilizaron diferentes tampones y soluciones que en última instancia se mezclaron todos con agua. Debe tenerse en cuenta que el agua no es solo agua, sino que se distinguen diferentes grados de pureza para el uso en el laboratorio.

Para comprobar si el uso de agua ultrapura significa un aumento en la calidad de los pseudotipos VSV, se produjeron dos lotes de pseudotipos VSV en un experimento paralelo: Un lote se preparó con agua desmineralizada extraída del agua corriente (conductividad de 3,7-4,1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ a 19 °C) como base para producir todas las soluciones y tampones, mientras que el otro lote se generó con soluciones y tampones con base de agua ultrapura arium pro VF (conductividad 0,055 $\mu\text{S}/\text{cm}$ compensada a 25 °C). Como proteínas de la envoltura se estudiaron tanto EBOV GP como MERS-CoV S. Tras la producción paralela de los pseudotipos VSV bajo condiciones de incubación idénticas, se inocularon las células diana y se cuantificó la entrada en la célula de los pseudotipos VSV a través de la proteína de la envoltura.

Mediante esta configuración experimental se pudo demostrar que la entrada en la célula (tomada como paráme-

SERVICIO TÉCNICO PARA EVENTOS



GRUPO GUIBA
SERVICIOS TÉCNICOS PARA EVENTOS

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

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

SENSAPHONE® Remote Monitoring Solutions

SENSAPHONE® Monitorea | Notifica | Chequea Status

Sensaphone tiene una Solución de Monitoreo para cada Aplicación.

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

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

Inputs del Sensor:



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

Web Status:



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

SOLUCIONES DE MONITOREO REMOTO

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



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

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

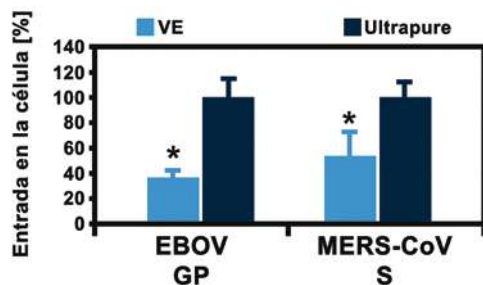
2- NOTIFICA de distintas maneras cuando un problema sea detectado. Puede llamarlo a Ud. por teléfono y a otros responsables y hablarle acerca del problema ocurrido. Incluso mandar e-mails, fax y más. Apenas se detecte una situación anormal, **Sensaphone** lo ubicará y le informará.

Teléfono	Pager	SMS
Fax	Celular	E-mail

3- VERIFICA STATUS TODO EL TIEMPO

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

Figura 4: El grado de pureza del agua utilizada afecta a la calidad de los pseudotipos de virus



Los pseudotipos VSV con proteína de la envoltura EBOV GP o MERS-CoV S se produjeron utilizando tampones y soluciones con base de agua desmineralizada (AD) o agua ultrapura arium® pro VF y se utilizaron para inocular células Vero E6. La eficiencia de la entrada en la célula de los pseudotipos de virus se determinó a través de la cuantificación de la luciferasa codificada viralmente y la normalización de los datos resultantes. Además se confirmó la significación estadística de los datos mediante el test t (*: $p < 0,05$).

tro de calidad) de los pseudotipos VSV que se produjeron con soluciones y tampones con agua ultrapura arium® pro VF como base, fue significativamente mayor en comparación con los que se produjeron utilizando agua desmineralizada (figura 4).

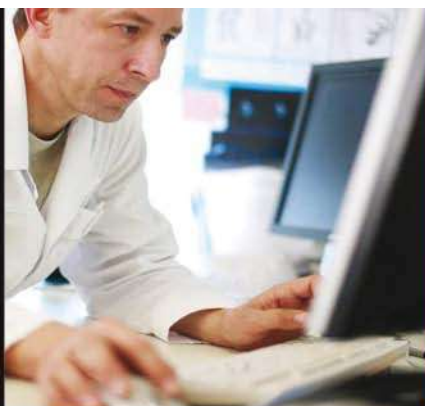
Discusión

Durante este estudio se produjeron pseudotipos de virus basados en virus de la estomatitis vesicular (VSV) sin capacidad de replicación y se examinaron proteínas de la envoltura de diferentes virus altamente patógenos. Se pudo demostrar que la entrada en la célula se efectúa utilizando moléculas receptoras idénticas y un proceso bioquímico tal y como se describe para los virus auténticos. Además se ha comprobado que el uso de agua ultrapura durante la fabricación de pseudotipos VSV conlleva una optimización del proceso. Las investigaciones futuras deberían tener como objetivo aclarar lo siguiente: ¿Lo que hace más eficiente la entrada en las células es un aumento en la producción de pseudotipos VSV o una mejora en la estabilidad de los pseudotipos? Se pueden hacer conjeturas, por ejemplo, sobre si la ausencia de sales, proteasas o lipasas al utilizar agua ultrapura aumenta la estabilidad de los pseudotipos VSV.

En general se puede decir que los pseudotipos de virus son herramientas importantes para el estudio de la entrada en las células de virus altamente patógenos. Puesto que la investigación de virus altamente patógenos a través de pseudotipos de virus no está restringida a niveles de seguridad en el laboratorio BSL 3 y 4, pueden estar implicadas un mayor número de instituciones

LOG-IC® DATA LOGGERS

Revolucionan su
Cadena de Frío!



Aplicaciones.

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

Características.

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

Software de Análisis de Datos Libre!

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



científicas, lo cual supone un menor tiempo de desarrollo de la caracterización de la entrada en la célula de nuevos patógenos y de procedimientos de detección apropiados o estrategias antivirales (medicamentos, vacunas). El gran esfuerzo de trabajo en los laboratorios de alta seguridad (p. ej. trajes protectores de cuerpo completo), el alto coste y las limitaciones asociadas (p. ej. falta de acceso a los aparatos que no están directamente en el laboratorio de alta seguridad) se reducen mediante el uso de pseudotipos. Además, en comparación con los auténticos virus altamente patógenos, el uso de pseudotipos de virus minimiza el riesgo de infección del personal de laboratorio por exposición involun-

taria y por lo tanto representa un aspecto significativo en la seguridad.

Una optimización del proceso de fabricación, p. ej. a través del uso de reactivos de alta pureza, en particular del agua, puede mejorar además la sensibilidad de los siguientes métodos de ensayo, aumentar la cantidad de producción y por lo tanto reducir los costes de fabricación.

Agradecimientos

Un agradecimiento especial de los autores al Señor Prof. Dr. Pöhlmann por su asistencia en el trabajo, la revisión del manuscrito, así como la discusión constructiva sobre el tema. ■

Bibliografía

- Li, W. et al.: "Animal origins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus: Insight from ACE2-S-protein interactions", *Journal of Virology*, Vol. 80, pág. 4211-4219, 2016
- Mandl, J. et al.: "Reservoir host immune responses to emerging zoonotic viruses", *Cell*, Vol. 160, pág. 20-35, 2015
- Morse, S. S.: "Factors in the emergence of infectious diseases", *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 1, pág. 7-15, 1995
- Shiwani, H. A. et al.: "An update on the 2014 Ebola outbreak in Western Africa", *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, Vol. 10, pág. 6-10, 2017
- Nitzki, F. y Herbig, E.: "In situ Hybridisierung – Die Bedeutung von Reinstwasser für RNA Technologien", *GIT Labor-Fachzeitschrift* 57. Vol. 3, 2013
- Hoffmann, M. et al.: "The glycoproteins of all filovirus species use the same host factors for entry into bat and human cells but entry efficiency is species dependent", *PLoS One*, Vol. 11, 2016
- Raj, V. S. et al.: "Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC", *Nature*, Vol. 495, pág. 251-254, 2013
- De Graaf, M. y Fouchier, R. A. M.: "Role of receptor binding specificity in influenza A virus transmission and pathogenesis", *The EMBO Journal*, Vol. 33, pág. 781-935, 2014
- Cook, J. D. y Lee, J. E.: "The secret life of viral entry glycoproteins: Moonlighting in immune evasion", *PLoS Pathogens*, Vol. 9, 2013
- White, J. M. y Schornberg, K. L.: "A new player in the puzzle of filovirus entry", *Nature Reviews Microbiology*, Vol. 10, pág. 317-322, 2012
- Chandran, K. et al.: "Endosomal proteolysis of the Ebola virus glycoprotein is necessary for infection", *Science*, Vol. 308, pág. 1643-1645, 2005

Anuncian en este número



2MS.....	39	D'AMICO.....	RET. TAPA	LOG-IC.....	71
ACG - PHARMA PACK	41	DROMEX.....	15	MEDIGLOVE	43
AEROFARMA	29	EDELFLX	35	NOVOCAP	9
AKRIBIS	47	EDYAFE.....	40	PALL.....	16
AKRIMET.....	51	ESPIRAL DE CALIDAD.....	67	PHV LATAM.....	55
ALMAZEN DE MEDIOS.....	64	ETICOR	8	ROEMMERS	7
ANDREANI	45	FARMAWALL	RET. CONTRATAPA	SARTORIUS.....	CONTRATAPA
APTAR PHARMA.....	13	GRUPO GUIBA	69	SCHOTT	25
ASISTHOS.....	19	GS1	33	SENSAPHONE	70
CARPE SCHEIDER.....	49	HITEC	17	SINAX	57
CAS INSTRUMENTAL	21	HÖGNER	11	TESTO ARGENTINA	27
CATALENT.....	23	IBUTTON DEVICES.....	26	URBANO / DIVISIÓN PHARMA	31
CENTRO DE ESTUDIOS CLÍNICOS	61	IONICS	5	URBEX	63
CIMA-SINOTEK.....	1	KIMS.....	37		
COSTER GROUP	3	LAB SOLUTIONS.....	30		

“Creemos en lo que hacemos, por eso
nuestros clientes confían en nosotros.”



 **FarmaWall**
Construyendo soluciones



sartorius



I love

Amo mi balanza de laboratorio porque es tan única como yo.

#passionforscience

Cubis®. La primera serie de balanzas de laboratorio de diseño modular.

Combine su elección de pantalla, módulo de pesaje y protector contra corrientes. Personalícela con Q-Apps descargables e incluso cumpla con futuros requisitos.

Sartorius Argentina - Tel. +54 (11) 4721 0505 - leadsarg@sartorius.com



Comparta su #passionforscience en
www.passionforscience.com

Pesaje | Agua de Laboratorio | Centrifugación | Manejo de líquidos | Filtración | Análisis Microbiológico | Servicios