

Revista SAFYBI

Volumen 60

Nº 165
Mayo de 2020

ISSN: 0558/1265

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

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

(54-11) 4372-7389

Fax: (54-11) 4374-3630

www.safybi.org

REVISTA
SAFYBI
ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FARMACIA
Y BIOQUÍMICA INDUSTRIAL



Visite nuestra
revista
online en

www.safybi.org



Reunión con el Administrador Nacional de ANMAT

Reunión plenaria de los Comités de Expertos

**Perspectiva de la USP sobre fabricación
continua de medicamentos**



EN ROEMMERS, LO APOYAMOS EN LA DIFÍCIL TAREA DE PRESCRIBIR

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



Roemmers
CONCIENCIA POR LA VIDA

Línea Solar

la más alta tecnología aplicada en aerosol



Sistema B.O.V Aerosol - Bag on Valve

Asistencia integral en Argentina

- Maquinaria
- Proceso
- Producto
- Formulación
- Packaging

Ventajas:

Continuous spray

Spray 360°

Conservative Free

Airless System



Coster Group

Coster Packaging S.A.

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

www.coster.com



Comisión Directiva

Presidente:

Dr. Federico E. Montes de Oca

Vicepresidente:

Dr. Alejandro A. Meneghini

Secretaria:

Dra. Viviana Boaglio

Prosecretaria:

Dra. Susana B. Muñoz

Tesorero:

Dr. Jorge Ferrari

Protesorero:

Dr. Elías B. Gutman

Vocales Titulares:

Dra. Erundina Marta Fasanella

Dra. Vanesa Andrea Martinez

Dr. Víctor Eduardo Morando

Dr. Luis Alberto Moyano

Dra. María Eugenia Provenzano

Dr. Norberto Claudio Vilariño

Vocales Suplentes:

Dra. Laura Andrea Botta

Dra. Mirta Beatriz Fariña

Dra. Nora Matilde Vizoli

Comités de Expertos

Ver información actualizada en la página 10

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

Cambios de domicilio, teléfono y correo electrónico

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

Revista SAFYBI

COMITÉ EDITOR

Director:

Lic. Rodolfo Rubio-García

Consejo Asesor:

Dr. Federico Montes de Oca

Dr. Alejandro Meneghini

Dra. Viviana Boaglio

Dr. Germán Fernández Otero

Corresponsal de Asuntos Universitarios:

Dra. Susana B. Muñoz

Diseño y diagramación:

Virginia Gallino

Comercialización:

DKsiclo Group

Cel: (011) 15-4474-2426

dkaplan@dksiclo.com

Coordinación General:

Lic. Doris Kaplán

ISSN 0558-7265

Inscripta en el Registro Nacional de Propiedad
Intelectual N° 5278505

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

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

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

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

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

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



Foto de tapa: El soporte Sartorius Stedim Biotech MaxiCaps® ha sido especialmente diseñado para integrar MaxiCap® en procesos biofarmacéuticos.



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

VISA





Claramente el favorito del mundo

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

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

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

Observe las características inigualables del Ophthalmic Squeeze Dispenser de Aptar:

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

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

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



Delivering solutions, shaping the future.

Aptar 
pharma

SAFYBI

- 6 Carta del director
- 8 Palabras de la Presidencia
- 10 Comités de Expertos
- 12 Confeccion de Guía de Orientación para la Industria Farmacéutica
- 14 Reunión con el Administrador Nacional de ANMAT
- 16 Reunión Plenaria de Miembros de Comité de Expertos de SAFYBI
- 18 Invitación por parte de la firma Bausch a autoridades de SAFYBI
- 20 Cursos y seminarios a dictarse en SAFYBI próximamente en modo streaming

USP

- 28 Perspectiva (Farmacopeica) de la USP sobre Fabricación Continua de Medicamentos
Estímulo al proceso de revisión
(continuación)

Panel de Expertos de la USP en Normas de Calidad para Fabricación Continua de Medicamentos: Nuno Matos, Shaikat Ali, Ahmad Almaya, Edmond Biba, Brian Carlin, Celia Cruz, Douglas Hausner, Eric Jaycock, Keith Jensen, Johannes Khinast, Pramod Kotwal, Markus Krumme, Kimberly Lamey, Fernando Muzzio, Thomas O'Connor, Mark Schweitzer, Raymond Skwierczynski, Bernhardt Trout, Amy Walia

ARTÍCULOS

Microbiología

- 42 Buenas Prácticas de laboratorios de microbiología-Disposición ANMAT N° 3602/2018 (Texto ordenado por Disposición 3827/18)
Bioq. Inés Rizzo

Recursos Humanos

- 46 La pandemia es una buena oportunidad para aprender a liderar de forma remota y realmente delegar
Lic. Claudia Roitman

Tecnología y producción farma

- 48 Mejora de los procesos - Capacidad de procesos
Dr. Néstor Oscar Aversa

Nuestros anunciantes

- 54 **Klöckner Pentaplast**
Nuevas compañías producen protectores faciales con PVC grado medicinal
- 57 **Aptar**
Atendiendo a la creciente demanda de tratamientos oftálmicos tópicos sin conservantes
- 62 **Farmawall**
Salas limpias, 25 años de liderazgo
- 64 **Högnér**
Industrias Högnér, 60 años a la vanguardia en equipos de esterilización
- 66 **Elsevier**
Covid 19: el rol de la ciencia en las decisiones gubernamentales, una perspectiva desde Argentina
- 67 **Sartorius**
Pruebas rápidas de esterilidad de terapias de corta vida útil; Equivalencia de esterilidad rápida basada en PCR
- 70 **Westric**



SOLUCIONES INTEGRALES EN ESTERILIZACIÓN Y DESCONTAMINACIÓN

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

RESPALDO EN MERCADOS NACIONALES E INTERNACIONALES

Certificación ISO 13485
(AEMPS ESPAÑA)

Certificación ISO 9001
(DNV GL)

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

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

SERVICIOS DE CLASE MUNDIAL

Atención las 24 horas los 365 días
del año

Equipos con tecnología de última
generación

Sistema de trazabilidad integral

Sistema logístico propio

Carta del director

Nada será igual en el futuro.

Por Lic. Rodolfo Rubio-García, director de la revista Safybi

Nadie podía suponer cuando despedíamos el año 2019, y nos deseábamos los mejores deseos de felicidad y prosperidad, que esa sería la última vez que probablemente nos reuniríamos con amigos y familiares de esa manera. El virus dejará una estela de cambios sociales, empresariales y económicos. Todas reflexiones y opiniones de los expertos coinciden que las rutinas personales, laborales y económicas cambiarán al ritmo provocado por el recomendable distanciamiento entre las personas.

La digitalización será el mantra que impulsará la automatización, virtualización y la robotización. La monitorización de la población será asumida como natural, mientras que la prevención sanitaria será el centro prioritario de las políticas sociales.

Saldrá reforzado todo lo relacionado con la ciencia, el teletrabajo y la reindustrialización, mientras que se reseruirán ciertos derechos ciudadanos como la privacidad y el movimiento, así como las actividades que exigen el distanciamiento entre las personas.

La industria farmacéutica en general en Brasil y Paraguay han impuesto turnos rotativos presenciales de sus operarios y técnicos para evitar la presencia del personal completo y mantener las distancias, la industria farma, tiene experiencia en el seguimiento y cumplimiento de protocolos por la implementación de sistema operativos por lo que no será difícil en las plantas aplicar nuevos protocolos ya que la gimnasia está establecida.

Esta revista se comenzó a gestar al principio de la crisis originada por la pandemia, con las dificultades que se generan en el medio de las vacaciones -que muchos han interrumpido intempestivamente- y con profesionales que se estaban habituando a las nuevas modalidades que generaron confusión y desconfianza, mas que nada con una gran incertidumbre por el aumento de su carga horaria de trabajo y atención familiar para quienes trabajan desde sus casa, sumado a las nuevas situaciones de trabajo en sus empresas.

Por eso está revista llegará a Ustedes en formato digital que quizás sea un camino a seguir a futuro pero que se evaluará en función de su aceptación con el compromiso de ir mejorando número tras número.

Es por ello que decidimos en este número ofrecer algunas reflexiones en torno al nuevo contexto de la nueva realidad, por eso hemos pedido la colaboración de la Lic. Claudia Roitman, que nos ha hecho llegar un artículo sobre la forma de relacionarse entre los ejecutivos y su personal a cargo en tiempos del teletrabajo haciendo hincapié en los cambios que deben considerarse. En línea con estos temas Safybi ha organizado cursos a cargo de la Lic. Lina de Giglio sobre el "Teletrabajo en el contexto de la pandemia"; "Gestión de las emociones en contextos de incertidumbre" y otro referido al nuevo contexto social "Compromiso



profesional e implicancia" (cód. 702) que se dictará próximamente en formato "on-line" como ya es costumbre en SAFyBI desde hace muchos años.

Con respecto a las nuevas formas operativas de producción tenemos la segunda parte del artículo para estímulo de discusión de la USP sobre "Perspectiva (Farmacopeica) de la USP sobre Fabricación Continua de Medicamentos", donde no solo podrá observarse las características técnicas de ese tipo de operaciones, que vinieron para quedarse, sino también los desafíos que se plantean en su implementación.

El Dr. Néstor O. Aversa nos presenta un artículo como un avance de su próximo curso en Safybi: "Mejora de procesos y Capacidad de procesos" en el cual se explican los temas que se verán más extendidos cuando se presente al dictado de "Indicadores de Gestión (KPI) (cod. 668) el 8 de junio 2020.

La reconversión de las industrias en este contexto que vivimos puede leerse en la nota de Ing. Guillermo Sessa, miembro del comité de expertos de Materiales de Empaque, donde se expone como un material farmacéutico de uso en blisters se ha convertido en la fabricación de un material de seguridad dentro del concepto de Elementos Protección Personal (en sus siglas EPP).

Queremos destacar la importante presencia en esta revista de la opinión experta de los profesionales de la salud del ANMAT-INAME en la figura de la Dra. Inés Rizzo, que presenta el artículo "Buenas Prácticas de laboratorios de microbiología en actualización a la norma Disposición ANMAT N° 3602/2018 (Texto ordenado por Disposición 3827/18)" que debería ser de lectura obligatoria para todos los colegas que se encuentran en el tema.

Agradecemos a nuestros anunciantes que nos han enviado las novedades de sus empresas y artículos relacionados con sus productos, que dan soporte a nuestras actividades y que nos permite llegar a los asociados a Safybi y todo colega relacionado con la industria. Va nuestro agradecimiento a Sartorius, Klockner, Hogner; Farmawall, Aptar y Westric.

No deseo despedirme sin antes agradecer a la Comisión Directiva de Safybi, y en especial a su presidente Dr. Federico Montes de Oca, por elegirme como Director de la revista de la institución desafío que acepté sabiendo que ya son años de devolver lo que Safybi ha hecho por mí desde hace más de 40 años. También agradezco a dos personas más que me han ayudado desinteresadamente en estos mis primeros pasos: A la Dra. Magdalena Nannei por enseñarme todo lo referente a la revista en forma cabal y a la Lic Doris Kaplan soporte fundamental de la acción comercial de la revista. A todos ellos muchas gracias por su generosidad.

Nos vemos en unos meses nomás porque el compromiso es mantener el ritmo de publicaciones a pesar de los tiempos que vivimos.



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

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

Palabras de la Presidencia

Educación, Ciencia y Tecnología: un faro en tiempos de pandemia y también para el futuro del país

Este primer número del 2020 de la Revista SAFYBI cuenta con un nuevo director de la misma: el Farmacéutico Licenciado en Industrias Bioquímico Farmacéuticas, Rodolfo Rubio García. Rodolfo es un colega con una gran trayectoria en la industria y nos honra que haya aceptado la responsabilidad de llevar adelante esta iniciativa de SAFYBI. Asimismo agradecemos enormemente el excelente trabajo que ha realizado Magdalena Nannei como directora de la revista en estos últimos años, habiendo llevado a la misma a una posición de excelencia y liderazgo. En esta transición programada, Rodolfo asume con el objetivo de mantener y seguir superando los estándares alcanzados. Mucho éxito Rodolfo!

La Revista como todos las personas, proyectos y organizaciones ha atravesado los complejos escenarios que este extraordinario tiempo de pandemia nos plantea.

La pandemia de COVID-19 ha desencadenado una transformación que dejará huellas definitivas en la humanidad. También acelerará tendencias que ya venían insinuándose pero que no terminaban de ser incorporadas como el teletrabajo, la digitalización, la automatización de los procesos industriales, entre otros. Un virus que se ha esparcido en forma global con una rapidez que emula o supera la ciencia ficción, nos ha permitido ver lo frágiles que son los sistemas de salud. No el de los países en vías de desarrollo sino incluso los de los países más desarrollados. América Latina cuenta con la ventaja que no tuvieron ni los italianos ni los españoles. Es impensable lo que hubiera ocurrido en nuestros países si el segundo foco después de Wuhan, China, hubiese estado en nuestra región en vez de Europa.

Hemos aprovechado las circunstancias y se han tomado decisiones rápidas y acertadas gracias a la apertura del Presidente de la Nación y al excelente grupo de infectólogos y epidemiólogos de los que se ha rodeado. En tiempos difíciles, es donde la inversión que la Argentina viene haciendo por décadas y décadas en educación, ciencia e investigación agrega valor más visible. La educación de calidad, laica y gratuita en los niveles medio y universitario ha sido el motor de la movilidad social en la Argentina y uno de los pilares fundamentales sobre los que todavía seguimos construyendo un sistema de ciencia e investigación de calidad internacional y también una industria que agrega valor.

Argentina, sigue siendo uno de los pocos países del mundo donde más del 60% de los medicamentos son producidos en forma local. Esa soberanía en producción de medicamentos, además de significar desarrollo industrial y fuentes de trabajo genuinas, cobra una importancia estra-

tégica para nuestra sociedad ante un escenario de pandemia internacional donde la logística de abastecimiento se ve afectada. Debemos seguir apostando por el desarrollo industrial de nuestro país. Debemos fomentar la interacción entre ciencia y tecnología. Favorecer la incorporación del conocimiento producido por nuestro sistema científico para propender al refuerzo de un círculo virtuoso donde la ciencia alimenta a la industria y donde esta última provee recursos para que la ciencia siga creciendo.

Es un orgullo para los argentinos que en tiempo record podamos disponer de desarrollos locales de kits tanto para detección de anticuerpos como para antígenos de SARS-Co-2. Desarrollos locales basados en el sistema científico argentino y potenciados por la industria local que le permiten escala para poder impactar en la sociedad. Soberanía científica e industrial. Desarrollo con científicos, equipamiento, pacientes, ensayos y resultados locales fácilmente verificables que simplifican la toma de decisión de la ANMAT al disponer de toda la información de primera mano. También facilita la retroalimentación inmediata entre la Agencia Reguladora Nacional y el fabricante haciendo sinergia entre los conocimientos de uno y otro en beneficio de la calidad del producto final. El esfuerzo sinérgico de las organizaciones ya sean privadas o estatales es el que redundará en el beneficio de la población.

Educación, ciencia, tecnología y desarrollo industrial con calidad y valor agregado. Ocho palabras que definen un modelo del cual estoy absolutamente convencido es el camino para la Argentina para hacerse un lugar en el mundo. Un faro fuerte y claro, en la estrategia que requiere la Argentina a mediano y largo plazo para desarrollar su economía y así poder brindar bienestar a sus habitantes.

SAFYBI reafirma su objetivo de ser el espacio de referencia para compartir conocimientos en las áreas de la farmacia y bioquímica industrial, continuando con sus actividades en forma completamente virtual. Ya sean los cursos cortos como los programas anuales o semestrales se han adaptado a esta nueva realidad y son transmitidos 100% en formato digital. Adicionalmente hemos lanzado los primeros documentos técnicos SAFYBI disponibles en nuestra web y hemos materializado acciones de responsabilidad social a través de organización de referencia como CONCIENCIA Y CILSA. Felicitaciones a todo el equipo que hace SAFYBI!!!

Dr. Federico Montes de Oca
Presidente de SAFYBI



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

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

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

Catalent
CONSUMER HEALTH

**ALMACENAMIENTO,
TRANSPORTE Y DISTRIBUCIÓN
DE PRODUCTOS PARA LA SALUD****Coordinación:****Dra. Norma Amaya****Co-Coordinación:****Dr. Luis Moyano**

Dr. Pablo Álvarez
 Dra. Nélida Camussa
 Dr. Marcelo Claudio Feijoo
 Dra. Liliana Kuharo
 Dra. Julieta Morán
 Dra. Susana Muñoz
 Dr. Juan Rolandi
 Dra. Estela Torres

**ASEGURAMIENTO DE
LA CALIDAD****Coordinación:****Dra. Cecilia Sobrero****Co-Coordinación:****Farm. Hugo Calandriello,****Dr. Ronaldo Mayer**

Dr. Gustavo Hernán Aguirre
 Dra. Yael Cobresi
 Dr. Martín Dobovsek
 Dr. Guillermo Alberto Duda
 Dra. Jimena García
 Dra. Andrea Guida
 Dra. Mariela Mendoza
 Dr. Alejandro Meneghini
 Dra. Fabiana Nieto
 Dr. Sergio Oviedo
 Lic. Pablo Ponziani
 Dra. Sandra Rumiano
 Dr. Julio Salvadori

ASUNTOS REGULATORIOS**Coordinación:****Dra. Yanina Mariela Chinuri****Co-Coordinación:****Dra. Laura García del Busto,****Dra. Lorena Andrea Torrents**

Dra. Silvia Boni
 Dr. Ricardo Díaz
 Dra. Carla Di Verniero
 Dra. Rosana Hilal
 Dra. Verónica Ibarra
 Dr. Roberto Kuktosky
 Dra. Virginia Peluffo
 Dra. Carina Rismondo
 Dra. Carolina Sian
 Dra. Andrea Simanski

BIOTECNOLOGÍA**Coordinación:****Dra. María****Marta Teles****Co-Coordinación:****Dr. Augusto Pich Otero,****Dr. Esteban Fuentes**

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

GASES MEDICINALES**Coordinación:****Dr. Mauricio González****Co-Coordinación:****Dra. Marcela Arce**

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

HIGIENE, SEGURIDAD Y**GESTIÓN AMBIENTAL****Coordinación:****Ing. Jorge Vicente Fernández****Co-Coordinación:****Lic. Alberto Santos Capra**

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

INGENIERÍA FARMACÉUTICA**Coordinación:****Farm. Germán Fernández Otero****Co-Coordinación:****Farm. José María Pendas**

Ing. Esteban Álvarez
 Ing. Carlos Russo
 Ing. Mario De Luca
 Ing. Roberto Freijomil
 Ing. Rodolfo Díaz
 Ing. Cristian Muzzio

MATERIAL DE EMPAQUE**Coordinación:****Dra. María Gisela Bologna****Co-Coordinación:****Ing. Guillermo Javier Sessa**

Ing. Alberto Esteban Álvarez
 Ing. Gustavo Grobe
 Ing. Pablo Andrés Maiorana
 Ing. Horacio Nieco
 Ing. Roxana Palazzo
 Lic. Diego Alexis Szkvarka

MATERIAS PRIMAS**FARMACÉUTICAS****Coordinación:****Dr. Martín Alejandro Miceli****Co-Coordinación:****Dra. Viviana Marcela Boaglio**

Dr. Carlos Vicente Fernández
 Dr. Vicente Tarsia

MICROBIOLOGÍA**Coordinación:****Dra. Herminia Telli****Co-Coordinación:****Dr. Sergio Ricardo Iglesias**

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

PRODUCTOS MÉDICOS Y**ESTERILIZACIÓN****Coordinación:****Dra. Vanesa Martínez****Co-Coordinación:****Dra. Verónica Gerber**

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

QUÍMICA ANALÍTICA**Coordinación:****Dra. Nora Vizioli****Co-Coordinación:****Dra. Mariana Osorio**

Dra. Silvia Chiarelli
 Dra. María Emilia Giménez
 Dr. Bernardo Gutman
 Lic. Hernán Invenenato
 Lic. Andrés Jiménez del Pino
 Dra. Marcia Cecilia Rusjan

Dra. Adriana Segall**Dra. Magali Sáenz****Dr. Sebastián Pérez****SISTEMAS INFORMÁTICOS Y****AUTOMATIZACIÓN INDUSTRIAL****Coordinación:****Dr. Gustavo Lago****Co-Coordinación:****Dra. María Laura Borzone****Dr. Pablo Martín Koval****TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA****PARA DESARROLLO****Y PRODUCCIÓN DE****FORMULACIONES ESTÉRILES****Coordinación:****Farm. Eduardo Frydman****Co-Coordinación:****Bioing. Jessica Analia Royón****Farm. Hugo Salto****TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA****PARA DESARROLLO****Y PRODUCCIÓN DE****FORMULACIONES NO ESTÉRILES****Coordinación:****Dr. Víctor Morando****Co-Coordinación:****Dra. María Laura Maurizio****Dr. Javier Sebastián Barber****Dr. Gustavo Barzola****Dr. Jorge Budzicky****Dr. Fabián de Bonis****Dr. Jorge Ferrari****Dr. Arturo Hoya****Dr. Gabriel Monsalvo****Dra. Fabiana Nieto****Dr. Carlos Luis Scoccia Cestac****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.

	TPD4521	TPD4522	TPD4523	THD4520
Rango de Temperatura	-40/ +85°C	0/ +125°C	15 a 140°C	-20/ +85°C 0 a 100%H.R.
Resolución	0.5°C	0.5°C 0.0625°C	0.5°C	0.6% H.R. 0.04% H.R.
Exactitud	±/-1°C	+/-0.5°C entre 20°C y 90°C ; +/-1°C entre 100 y 110°C; +/-1.5°C a 24°C entre 115 y 125°C	+/-1.5°C entre 110 y 140°C +/-7°C fuera de (110°C a 140°C)	+/-0.5°C entre -10 y 65°C
Capacidad de datos a Registrar	2048	8192	8192	8192
Intervalo de toma de datos	1 a 255 min	1 a 255 min	1 a 255 min	1 seg a 273 hs
Material	Acero inoxidable			
Vida útil de batería	Hasta 10 años			
Alarmas configurables	Si			
Dimensiones	ø16mm x 0.6 de espesor			

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

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



info@akribis.info
 www.akribis.info

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

iButton®
 Authorized
 Solutions
 Developer

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

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

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

■ **Farmacéuticos**

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

■ **Dispositivos Médicos**

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

■ **Capacidad y respuesta en término**

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

■ **Certificación de planta y procesos**

ANMAT, IRAM
ISO 9001:2015
IQNet 9001: 2015

IONICS S.A.

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

www.ionics.com.ar



Confeccion de Guía de Orientación para la Industria Farmacéutica

SAFYBI con los profesionales de la salud que la componen han publicado el primer documento técnico de la institución: GUIA DE ORIENTACION SAFYBI-001 CUBRE NARIZ, BOCA Y MENTON - COVID-19.

El Comité de Expertos de Productos Médicos siguiendo la iniciativa institucional de SAFYBI de redactar documentos técnicos, logró plasmar un más que oportuno texto en el marco de la pandemia que estamos viviendo.

Conjuntamente con la Mesa Directiva de la Institución se realizó la revisión de la propuesta y dio formato al documento, en base a otros documentos conformados por la colega Laura Botta y el equipo de revisores integrado en ese momento que había avanzado para la redacción del primer Documento Técnico de Referencia sobre "CAPACITACIÓN TECNICA Y CONTINUA EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA".

Hemos logrado sumar el aporte de cada uno de los miembros de Safybi para materializar una contribución concreta a nuestra sociedad.

Este documento se realizó conjuntamente entre el Comité de Expertos de Productos Médicos y los integrantes de Mesa Directiva.

El trabajo en equipo liderado por los tres autores del documento: la licenciada Maria del Carmen Graziano, Doctora Monica Cameo y el Farmacéutico Walter Butkus, respaldado por la revisión y aporte profesional de todos los demás integrantes del Comité de Expertos de Productos Médicos y Esterilización, conjuntamente con Mesa Directiva, es un faro en el medio de la incertidumbre que genera la extraordinaria situación que estamos atravesando. Es un ejemplo a seguir y una manifestación certera de que aun en tiempos difíciles es posible hacer un aporte valioso desde nuestra institución.

Ustedes pueden acceder y leer el documento en el siguiente sitio ubicado en nuestra página: <http://www.safybi.info/go-safybi>



Se detalla a continuación los autores directos de la confección del documento Confeccionado por el Comité de Expertos en Productos Médicos y Esterilización de SAFYBI

Autores

María del Carmen Graziano. Licenciada en Ciencias Químicas. Farmacéutica. Bioquímica. Mónica Cameo.

Doctora en Ciencias Biológicas. Especialista en cultivos celulares.

Walter Butkus. Farmacéutico. Especialista en Farmacia Industrial con Orientación en Productos Médicos.

Revisores

Amira Majdalani. Farmacéutica. Especialista en Asuntos Regulatorios y aseguramiento de la calidad orientado a productos médicos y reactivos de diagnóstico para uso in vitro.

Cecilia Arnaboldi. Farmacéutica. Doctora en Farmacia, área Tecnología Farmacéutica.

Liliana Iervasi. Farmacéutica. Especialista en Esterilización.

María Celeste González. Farmacéutica. Especialista en Esterilización.

María Laura Lava. Farmacéutica. Especialista en Farmacia Industrial con Orientación en Productos Médicos.

Pablo Carbonell. Ingeniero Industrial. Especialista en Dispositivos Médicos.

Paula Cameo. Doctora en Ciencias Biológicas.

Paula Marotta. Bioquímica. Especialista en Calidad Industrial.

Romina Rodoni. Farmacéutica. Especialista en Farmacia Industrial con Orientación en Productos Médicos.

Roxana Albrecht. Farmacéutica.

Vanesa Martínez. Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Especialista en Farmacia Industrial con Orientación en Productos Médicos.

Verónica Gerber. Farmacéutica. Especialista en Farmacia Industrial con Orientación en Productos Médicos.

A continuación algunos extractos del detallado Documento de Orientación N° 1

Recomendaciones de uso de “cubre nariz, boca y mentón”

Se aconseja el uso de “cubre nariz, boca y mentón” sencillos para desacelerar la propagación del virus y ayudar a evitar que las personas que pudieran portarlo sin conocer su condición sean transmisores del virus a individuos sanos. Se considera entonces al uso de los “cubre nariz, boca y mentón” de tela elaborados con artículos de uso doméstico, confeccionados con materiales de bajo costo, como una medida de salud pública adicional.

No se deben colocar “cubre nariz, boca y mentón” a niños pequeños menores de 2 años, individuos inconscientes o discapacidades motrices, que no puedan quitárselos sin ayuda. Tampoco deben ser utilizados por personas con dificultades respiratorias.

Se recomienda su uso en ámbitos públicos, especialmente en áreas donde hay transmisión comunitaria.



Photo by Luiza Braun on Unsplash



Photo by Free To Use Sounds on Unsplash

Los “cubre nariz, boca y mentón” no son un sustituto de otras medidas de aislamiento, higiene, lavado de manos y distanciamiento social (siendo la distancia recomendada entre individuos de 2 metros).

Los “cubre nariz, boca y mentón” recomendados no son barbijos quirúrgicos ni del tipo N95 o similares. Estos últimos son Productos Médicos de venta exclusiva a profesionales e instituciones sanitarias según la reglamentación vigente en nuestro país. Por lo tanto, resultan en suministros esenciales que se deben reservar para los trabajador.

El “cubre nariz, boca y mentón” de tela para uso social (no médico) debe:

Ajustarse adecuadamente a toda la cara, manteniendo la comodidad que permita su uso. Un ajuste correcto es fundamental para que no escapen microgotas de fluido. Por lo tanto, es recomendable no usar barba.

Estar asegurado con cintas de tela o en su defecto bandas elásticas.

Poder ser lavado y secado sin sufrir significativos daños o cambios en la forma. ■

Reunión con el Administrador Nacional de ANMAT



El jueves 13 de febrero de 2020 **SAFYBI** mantuvo un primer encuentro con el recientemente designado Administrador Nacional de **ANMAT**, Dr. Manuel Limeres, con la finalidad de acordar la agenda de actividades a realizar en conjunto durante el corriente año entre ambas instituciones.

En un ámbito cordial se desarrolló una extensa reunión muy satisfactoria. Como resultado de la misma se consolidó un cronograma de trabajo muy nutrido en temas relacionados a la capacitación de nuestra industria.

Estuvieron presentes (de izq. a der.) el Dr. Federico Montes de Oca, Presidente de SAFYBI, la Dra. Silvia Boni,, Directora de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de ANMAT, el Dr. Manuel Limeres, Administrador Nacional de ANMAT, el Dr. Alejandro Meneghini, Vicepresidente de SAFYBI y la Dra. Viviana Boaglio, Secretaria de SAFYBI. ■

Currículo del Administrador Nacional del ANMAT, Manuel Limeres:

Farm. Manuel Rodolfo LIMERES. Farmacéutico de la Universidad de Buenos Aires. Académico titular de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica. Especialista en Sistemas de Salud y Seguridad Social (UNLZ).

Fue Presidente de la Academia Nacional de Farmacia Bioquímica (2014-2018), Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (2002-2008), Presidente de la Comisión Permanente de la Farmacopea Argentina (2002-2008),

Subsecretario de Regulación y Control de la Secretaría de Salud del Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación (1989-1990) y Director de Fiscalización Sanitaria del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires (1997-1999)

Es profesor Titular en la Universidad Isalud en la Maestría de Farmacopolíticas (2008) y Profesor adjunto en la Universidad Isalud - Departamento de Políticas Sociales (2000). Fue docente en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires y en la Facultad de Ciencias Agrarias de la Universidad Nacional de Lomas de Zamora.

LogTag Recorders

MONITOREO DE TEMPERATURA PARA PRODUCTOS CRÍTICOS

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

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

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



LOGTAGRECORDERS.COM

Be sure.

testo



Bluetooth +
aplicación gratuita
(iOS/Android)

Menos peso. Más precisión.

Testo 420

el nuevo estándar en balómetros

- Rectificador de flujo volumétrico para mediciones más exactas
- Medición del caudal volumétrico, la presión diferencial, temperatura y humedad relativa

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

Reunión Plenaria de Miembros de Comité de Expertos de SAFYBI

El lunes 9 de diciembre se realizó la tradicional **Reunión Plenaria de Comités de Expertos de SAFYBI**, donde se agasajó a los integrantes de los distintos comités.

El Presidente, Dr. Federico Montes de Oca y Vicepresidente, Dr. Alejandro Meneghini, de la Asociación disertaron sobre las actividades realizadas durante el 2019 y las acciones proyectadas para el 2020.

Asimismo, se realizó una actividad en la que participaron todos los miembros de los comités de expertos sobre de

los desafíos profesionales en el futuro cercano, cuáles son las áreas más impactadas de su organización, pacientes y organismos de salud, y qué acciones se plantean al respecto.

Cada comité expuso un resumen de las conclusiones sobre las actividades arriba mencionadas.

De esta manera cerramos el 2019 deseando un muy buen año para todos los profesionales que conforman la familia de **SAFYBI**. ■





HÖGNER

STERILIZATION SOLUTIONS



Esterilizadores por vapor de agua

Estufas de despirogenado Clase 100

Esterilizadores por óxido de etileno

Esterilizadores por lluvia de agua

Secadores de granulados

Destiladores de agua (WFI)

Generadores de vapor puro

Servicio integral de validación

Servicio técnico



División Representadas:



**Soluciones integrales
para la producción de estériles**



INDUSTRIAS HÖGNER S.A.

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

Nueva Planta Productiva de 6000 m² cubiertos



Invitación por parte de la firma Bausch a autoridades de SAFYBI

En el marco del relanzamiento de B&L en el mercado local Argentino, se realizó una reunión con médicos, asociaciones de la especialidad y otros actores de la industria. La empresa invitó especialmente para dicho evento a SAFYBI que participó con la representación de los Dres. Viviana Boaglio y Bernardo Gutman, Secretaria y pro-Tesorero de nuestra Institución.

Se presentaron los resultados globales de 2019, los principales proyectos globales (Pipeline de R&D) y también los lanzamientos programados localmente para el 2020. Los lanzamientos se realizan via webinar, acorde a los tiempos actuales pero demostrando el compromiso de la empresa en ser socio de confianza en la atención médica. Concurrieron mas de 200 personas y fue un honor poder compartir con la comunidad médica, farmacéutica y proveedores los proyectos de B&L. ■



En la foto el director técnico de B&L Dr. Daniel Ziegler y por SAFYBI los Dres. Viviana Boaglio y Bernardo Gutman.



PRODUCTOS DESTILADOS S.A.

IMPORTACION Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS QUIMICOS DESDES 1961

Excipientes
FARMA
&
materias primas
para COSMÉTICA

DUPONT Nutrition & Biosciences

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

VENATOR

DIÓXIDO DE TITANIO
HOMBITAN® AFDC101



DI-TAB™
Fosfato Dicálcico Dihidratado:



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



SAFIC-CARE T SP
Poliacrilato de sodio
 Agente texturizante.



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

Cursos y seminarios a dictarse en SAFYBI próximamente en modo streaming

Asistencia técnica en el desarrollo y evaluación de envases, embalajes y logística (cód. 668)

FECHA: 21 de mayo 2020 | 16:00 – 18:00

DISERTANTE: Ing. Pablo Maiorana

TEMARIO:

Desde el Centro INTI-Envases y Embalajes se trabaja para transmitir el concepto de optimización del envase/embalaje y logística, a través de la reducción de costos por daños, exceso de uso de materiales y logísticas inadecuadas. Para tal fin, se brinda asistencia técnica, capacitación, diseño y desarrollo de envases/embalajes y ensayos de simulación de la distribución física.

DIRIGIDO A:

- Ingeniería de Empaque.
- Desarrollo de Producto.
- Desarrollo Galénico.
- Logística.
- Aseguramiento de la Calidad.
- Control de Calidad.
- Operaciones.

DIRIGIDO A:

- Profesionales o estudiantes sin experiencia en Cosméticos.
- Personal que trabaja en áreas de
- Dirección Técnica.
- Aseguramiento de la Calidad.
- Desarrollo en contacto con áreas de Asuntos Regulatorios de Cosméticos.

Indicadores de Gestión (KPI) (cod. 668)

FECHA: 8 de junio 2020 | 18:00 – 21:00

DISERTANTE: Dr. Néstor Oscar Aversa

TEMARIO:

- Aspectos Regulatorios. Normas aplicables
- ¿Por qué debemos medir?
- Barreras para la medición: Evaluación y Gestión. hacer las cosas bien desde la primera vez como parte de un sistema de calidad
- ¿Cómo medir la eficacia de un sistema de calidad farmacéutico alineado con la ICH Q10?
- Obtención de resultados medibles y comparables en calidad, cantidad, tiempo y costos
- ¿Cómo calcular y reportar las mediciones?
- Indicadores claves de performance
- Ejemplos prácticos de medición

DIRIGIDO A:

Responsables de las siguientes áreas:

- Manufactura.
- Control de calidad.
- Aseguramiento de la calidad
- Mantenimiento.
- Depósitos.

Introducción a los Asuntos Regulatorios de Cosméticos y Cosmetovigilancia (cod. 678)

FECHA: 4 y 11 de junio 2020 | 18:00 – 21:00

DISERTANTES: Dr. Rubén Alfredo Benelbas y Dra. Virginia Alicia Peluffo

TEMARIO:

Clase 1: Normativa

- Habilitaciones
- Registros y su mantenimiento
- Buenas Prácticas de Fabricación
- Importación y tercerización de productos cosméticos

Clase 2: Cosmetovigilancia,

- Sistema de Cosmetovigilancia.
- Bases normativas.
- Procedimientos Normalizados de Trabajo.
- Gestión completa de casos de Cosmetovigilancia.
- Fuentes de información y manejo de las mismas.
- Base de datos Efecto no deseado "no grave".
- Efecto no deseado grave.
- Manejo de casos que no cumplen criterios para ser "efecto no deseado".
- Seguimiento de casos.
- Archivo de la documentación.
- Vigilancia del mercado

Análisis Térmico aplicado al estudio de Ingredientes Farmacéuticos Activos (Cod. 677)

FECHA: 16 y 18 de junio 2020 | 18:00 - 21:00 / 19 de junio 2020 | 18:00 - 20:00

DISERTANTE: Dra. Norma Sperandeo

TEMARIO:

Este curso presenta una introducción al Análisis Térmico, y en particular a la calorimetría diferencial de barrido (DSC), el análisis térmico diferencial (DTA) y la termogravimetría (TG), individualmente, combinadas o vinculadas a otras técnicas analíticas, y sus principales aplicaciones en el área farmacéutica.

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

ETICOR

hewlett

NUEVA GENERACIÓN DE SELLADORAS

hm 4000 DC-VI

Life Science 4.0

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

NUEVO

hd 650 D/DE/DC EcoPak

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

NUEVO



LÍNEA CLÁSICA

hm 850 DC-V

Selladora rotativa validable
Control automático de temperatura y presión
Impresora integrada

hd 260 MS

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

VP | steriCLIN

Pouches transparentes

En rollo
Con y sin fuelle



Pouches transparentes especiales

Para piezas grandes o pesadas
Film transparente con base de wrap

Pouches Línea Blanca

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

NUEVO



Wrap VP

3ra generación
Azul 59 g
Verde 52 g económico

Wrap Steriflex Super 77

3ra generación
No tejido
Azul 60 g



COVERIS

Test de control rutinario de selladora

hawo Seal Check

Stericlin Seal Test



Cinta adhesiva para control de esterilización

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



ETICOR S.A.

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

- Análisis Térmico (AT). Familia de métodos térmicos. Factores experimentales que afectan a los resultados experimentales.
- Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y Análisis Térmico Diferencial (DTA). Principios generales. Información proporcionada por la DSC y DTA. Optimización de los experimentos. Interpretación de los datos DSC y DTA. Su utilización para el análisis farmacéutico y de materiales: pureza, cristalinidad, polimorfismo, estabilidad, estudios de compatibilidad; contenido de solvente residual y agua/solvente de solvatación; optimización de procesos de liofilización. Limitaciones de las técnicas.
- Termogravimetría (TG) y Termogravimetría derivada (DTG). Principios generales. Optimización de los experimentos. Presentación e interpretación de los datos TG-DTG. Aplicaciones cualitativas y cuantitativas.
- Desarrollos recientes de la DSC y TG. Su utilización para el análisis farmacéutico.

DIRIGIDO A:

Profesionales que se desempeñen en la industria farmacéutica o que tengan interés en capacitarse en análisis térmico.

Podrán inscribirse también los estudiantes con estudios avanzados en las carreras de Farmacia, Bioquímica, Química, Ingeniería y carreras afines.

Introducción a la gestión en Asuntos Regulatorios (Cod. 676)

FECHA: 22 y 29 de junio 2020 | 18:00 – 21:00

DISERTANTE: Dra. Andrea Simanski y Dra. Virginia Alicia Peluffo

TEMARIO:

- Autoridad regulatoria nacional de medicamentos.
- Legislación vigente. Búsqueda bibliográfica.
- Habilitación de Plantas Farmacéuticas.
- Dirección Técnica: responsabilidades
- Inspecciones de autoridades sanitarias.
- Registro de especialidades medicinales: mantenimiento y modificaciones.
- Primer Lote.
- Sustancias bajo control especial. Renpre y Vitivinicultura.
- Nociones básicas de bioequivalencia y farmacovigilancia.

DIRIGIDO A:

- Profesionales o estudiantes sin experiencia en el sector.
- Personal que trabaja en áreas en contacto con áreas de Asuntos Regulatorios.:
- Dirección Técnica.
- Aseguramiento de la Calidad.
- Desarrollo.

Herramientas Estadísticas para validación de Métodos Analíticos (cod. 679)

FECHA: 23, 24 y 25 de junio 2020 | 17:30 – 20:30

DISERTANTE: Lic. Marcelo Befumo

Optimización del proceso Productivo a través de Sistemas Informáticos (cod. 698)

FECHA: 29 y 30 de junio 2020 | 18:00 – 21:00

DISERTANTE: Lic. Gustavo Lago

TEMARIO:

- Definición y categorización de sistemas dentro de la industria
- Nociones Básicas de sistemas ERP/MES/EBR/SCADA/WMS/LIMS
- Conceptos de OEE y Programación finita
- Elección del mejor sistema en función de las necesidades
- Importancia de la validación e Integridad de datos
- Demostración de 2 casos de sistemas en funcionamiento
- Sistemas MES trabajando en conjunto con SCADA y ERP
- Control de fecha de uso de producto en sus sucesivas etapas de proceso a través de M.E.S.

DIRIGIDO A:

- Profesionales de distintas carreras que quieren tener conceptos básicos de sistemas informáticos y sus aplicaciones
- Gerentes, jefes y/o Profesionales que están en etapa de decisión de adoptar algún tipo de sistema en su empresa o negocio para el área de producción.
- Personal de distintos Áreas en la industria Farmacéutica que desean conocer nociones básicas de sistemas en el piso de planta y sus aplicaciones:
- Garantía Calidad.
- Producción.
- Sistemas.
- Mantenimiento.
- Validaciones.
- Programación y control.

Gluten en materias primas: Planes de muestreo y análisis (Cod. 687)

FECHA: 30 de junio 2020 | 18:00 – 21:00

DISERTANTE: Bioq. Patricia Knass

TEMARIO:

- Marco regulatorio.
- Plan de muestreo.
- Toma de muestra y Detección.

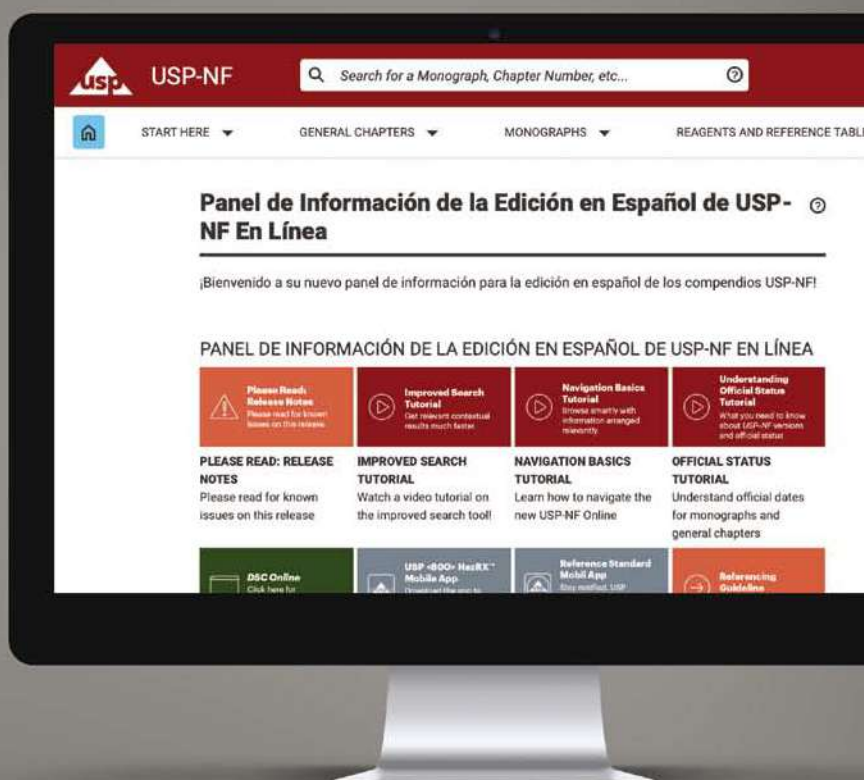
La USP se complace en anunciar el lanzamiento de la *Edición en Español de USP–NF En Línea* próximamente en 2020.

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

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

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

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



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



- Metodología Analítica.
- Limitaciones de las técnicas..

DIRIGIDO A:

Este curso está destinado a farmacéuticos, otros profesionales de la salud, estudiantes y personal vinculado a la temática del curso.

Uso del Nitrógeno en la Industria Farmacéutica (cod. 691)

FECHA: 2 de julio 2020 | 18:00 – 21:00

DISERTANTE: Farm Carlos Suárez

TEMARIO:

- Definiciones
- Exigencias de Farmacopea
- Usos del Nitrógeno en la industria Farmacéutica.
- Conceptos Básicos De Uso Seguro Y Correcto
- Riesgo en la incorrecta elección del insumo
- Experiencia en elección de producto, elaboración de inspecciones a proveedor y exigencias de autoridades regulatorias.

DIRIGIDO A:

Este curso está destinado a farmacéuticos, otros profesionales de la salud, estudiantes y personal vinculado a la temática del curso.

Desarrollo de métodos por HPLC.

FECHA: 6 y 7 de julio 2020 | 18:00 – 21:00

DISERTANTE: Lic. Andrés Jiménez del Pino

Droguerías I – De la teoría a la práctica. Aspectos regulatorios, gestión de calidad y funcionamiento de Droguerías (cod. 695).

FECHA: 14, 21 y 28 de julio 2020 | 18:00 – 21:00

DISERTANTE: Marcelo C. Feijóo; Nélida S Camussa y Pablo M. Alvarez

TEMARIO:

- Documentación y aspectos requeridos para gestionar habilitaciones a nivel provincial/nacional.
- Rol del farmacéutico en la empresa, Sistema de Gestión de Calidad, confección de Manual de calidad, de POEs y acciones que emergen de los mismos: evaluación de proveedores/clientes, reclamos de estos, áreas calificadas, validación de procesos, capacitaciones, sistemas de stock y trazabilidad de productos, registros, documentación a llevar, ejemplos. Comercialización, metodología, aspectos generales.

DIRIGIDO A:

- DT/Co DT de Droguerías que deseen tramitar tránsito interjurisdiccional de medicamentos y especialidades medicinales, productos médicos y sustancias controladas.
- Profesionales recién recibidos.
- Estudiantes del último año de la carrera de Farmacia.

Costos para la Gestión (cod. 703)

FECHA: 14, 16, 21 y 23 de julio 2020 | 18:00 – 21:00

DISERTANTE: Cr. Adrián Lambolia

TEMARIO:

- Los costos, naturaleza y utilidad. Concepto, terminología y clasificación.
- Elementos del costo de producción: materia prima, mano de obra y carga fabril.
- La importancia de medir correctamente los costos e implementar sistemas de información adecuados para la gestión sectorial y global de la actividad empresarial.
- Tipos de costos: directos, indirectos, fijos, variables y otros.
- Determinación y asignación de los costos de producción. Información para la toma de decisiones.

DIRIGIDO A:

Gerentes, jefes de departamento y sección, líderes de las distintas áreas de producción, calidad, etc. y aquellos que deban adoptar decisiones.

Diplomatura en Farmacia Industrial (cod. 684)

FECHA Y HORARIO:

Del sábado 30 de mayo al 28 de noviembre, cursada quincenal | 08:15 – 13:15

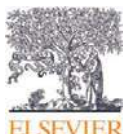
MODALIDAD:

Exclusivo modalidad online

INTRODUCCIÓN:

Los avances del conocimiento, la tecnología y las exigencias en la calidad, seguridad y eficacia que requieren los medicamentos y otros productos destinados a la prevención y cuidado de la salud hacen imprescindible una actualización constante en la formación científica técnica de los interesados en esta rama de la industria.

Esta Diplomatura ofrece una excelente oportunidad de capacitación interactuando con especialistas de la industria y de organismos oficiales en cada una de las áreas descritas en el programa.

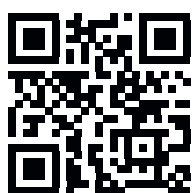


Embase

Mejore su investigación con Embase, la base de datos de bibliografía biomédica más completa del mundo

Para usuarios que buscan acontecimientos adversos por medicamentos, estudios sobre la eficacia de fármacos, información sobre investigación biomédica relacionada con enfermedades y dispositivos médicos, Embase ofrece acceso inmediato a una variedad de herramientas de búsqueda intuitivas que les ayudan a encontrar respuestas exactas a las preguntas de su investigación de manera rápida y fácil.

Más información:



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

OBJETIVOS DE LA ACTIVIDAD:

Aportar a los participantes los conocimientos y habilidades que le permitan alcanzar un mayor nivel de especialización en las distintas áreas de la fabricación industrial de medicamentos y productos afines.

Para ello se ha diseñado un temario que contempla una diversidad de temas que incluyen normativas legales y técnicas aplicables a la industria farmacéutica como son las Buenas Prácticas de Fabricación y Control, la Gestión de la Calidad, la Mejora Continua, el Diseño y Calificación de Áreas, Sistemas Críticos, Validaciones, Controles Estadísticos y Microbiológicos, etc.

En lo particular se abordarán temas enfocados a la elaboración de Productos Sólidos, Líquidos y Semisólidos con especial atención en los procesos, todos ellos apoyados con casos prácticos que serán tratados por expertos en cada uno de los temas.

Como complemento los alumnos podrán adquirir conocimientos sobre Gerenciamiento, Dirección de Operaciones, Cálculos Estadísticos y Costos en la industria farmacéutica.

DIRIGIDO A:

Profesionales que se desempeñen en la industria farmacéutica o que tengan interés en capacitarse en las distintas áreas de la industria farmacéutica. Podrán inscribirse también los estudiantes con estudios avanzados en las carreras de Farmacia, Bioquímica e Ingeniería.

DIRECCIÓN:

Dra. Mirta Fariña
Dr. Germán Fernández Otero

COORDINACIÓN:

Dra. Sandra Rumiano
Dra. Laura Maurizio
Dr. Víctor Morando

DISERTANTES:

Participación de autoridades sanitarias.
Representantes de la industria nacional y de Latinoamérica.
Representantes del Comité de expertos de SAFYBI de Aseguramiento de calidad, Asuntos regulatorios, Ingeniería farmacéutica, Microbiología, Tecnología farmacéutica para el desarrollo de formulaciones no estériles y estériles.

TEMARIO:

Introducción a la fabricación industrial de medicamentos. Regulación sobre registros sanitarios. Nor-

mas aplicadas a la BPF y solicitud de primer lote.

Gestión de calidad y mejora continua. Nociones de validación de limpieza y procesos. Vestimenta.

Ingeniería farmacéutica: diseño de áreas de fabricación. Sistemas críticos: tratamiento de aire, agua para uso farmacéutico. Aire comprimido. Vacío. Vapor puro. Gases farmacéuticos. Calificación de áreas. Microbiología ambiental.

Gestión de riesgos en la industria farmacéutica.

Buenas prácticas de fraccionamiento. Molienda y tamizado. Mezclado. Caracterización de polvos y granulados. Granulación vía seca (compresión, compactador por rodillos) humedad alto corte. Humedad bajo corte. Granulación por extrusión, esferonización, granulación en lecho fluido. Secado. Batch vs proceso continuo. Casos prácticos. dosificación unitaria: compresión, encapsulado, llenado de polvos. Encapsulado de cápsulas rígidas. Recubrimiento. Manufacturability Producción de líquidos y semisólidos no estériles. Conceptos farmacotécnicos. Formulación. Procesos de acondicionamiento primario y secundario. Casos prácticos.

Controles estadísticos aplicado a producción. Validación de limpieza: casos prácticos. Aspectos microbiológicos en producto farmacéutico.

Planificación vs capacidad de planta. Optimización y sistemas de análisis. Dirección de operaciones. ERP – BR aplicada a la producción. Gerenciamiento: estimación o cálculos de costo farmacéuticos.

CERTIFICACIÓN:

A quienes hayan asistido al 75% de las clases y aprobado las evaluaciones correspondientes se les otorgará una certificación en: DIPLOMATURA EN FARMACIA INDUSTRIAL

ARANCELES:**PAGO AL CONTADO**

SOCIOS – ARS 47.600
ESTUDIANTES SOCIOS – ARS 23.800
NO SOCIOS – ARS 95.200
ESTUDIANTES NO SOCIOS – ARS 47.600
(en un solo pago hasta el 22 de mayo)

PAGO EN CUOTAS

SOCIOS – 12 cuotas de ARS 4.760
ESTUDIANTES SOCIOS – 12 cuotas de ARS 2.380
NO SOCIOS – 12 cuotas de ARS 9.520
ESTUDIANTES NO SOCIOS – 12 cuotas de ARS 4.760
(pago en cuotas con tarjeta de crédito)

CIERRE DE INSCRIPCIONES:

29 de mayo 2020

IMAGINA

formatos de blisters termoformables con look aluminio
fabricados en su misma línea existente hechos con
alta performance y alta velocidad. Lo hicimos.

Pentapharm® kpSilver™ films

Recrea las características de
un blister de alu-alu pero en
**FORMATO DE BLISTER
DE MENOR TAMAÑO**

Otorga protección a la
LUZ UV Y VISIBLE



**AMPLIO RANGO DE
BARRERA DE PROTECCIÓN**

utiliza foil de aluminio
estándar sellable a PVC

Funciona con
**EQUIPOS Y MATRICERÍA
ESTÁNDAR DE
TERMOFORMADO**

Ofrece todos los beneficios
convencionales de los

FILMS TERMOFORMABLES

Solutions inspired by you.
www.kpfilms.com



klöckner pentaplast

Perspectiva (Farmacopeica) de la USP sobre Fabricación Continua de Medicamentos

Estímulo al proceso de revisión

Este artículo es la continuación de la primera parte publicada en REVISTA SAFYBI diciembre del 2019, páginas 30-40.

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

Panel de Expertos de la USP en Normas de Calidad para Fabricación Continua de Medicamentos: **Nuno Matos**,^{b,c,d} **Shaukat Ali**,^{b,c,e} **Ahmad Almaya**,^{b,f} **Edmond Biba**,^{b,g} **Brian Carlin**,^{b,c,h} **Celia Cruz**,^{b,i} **Douglas Hausner**,^{b,j} **Eric Jayjock**,^{b,k} **Keith Jensen**,^{b,l} **Johannes Khinast**,^{b,m} **Pramod Kotwal**,^{b,n} **Markus Krumme**,^{b,o} **Kimberly Lamey**,^{b,p} **Fernando Muzzio**,^{b,q} **Thomas O'Connor**,^{b,r} **Mark Schweitzer**,^{b,c,o} **Raymond Skwierczynski**,^{b,q} **Bernhardt Trout**,^{b,i} **Amy Walia**,^{b,r}
[Descargo de responsabilidad de la FDA: El presente artículo expresa las opiniones del autor y no debe interpretarse como representación de las opiniones o políticas de la FDA.]

3. Caracterización de las propiedades de los materiales para aplicaciones en fabricación continua de medicamentos

3.1 Introducción

Las características físicas de los materiales individuales (ingredientes/componentes) dentro de las mezclas cumplen un rol importante en el comportamiento global de estos sistemas. Esto es ampliamente conocido en la comunidad científica y de ingeniería, y las propiedades relevantes se usan en aplicaciones específicas como indicadores de la calidad del proceso y del producto en la industria de sustancias químicas finas o especiales. Si bien los productos farmacéuticos son químicamente similares a las sustancias químicas finas, su fabricación es con frecuencia bastante diferente, puesto que las sustancias químicas finas a menudo se fabrican de manera continua. Por otro lado, los productos farmacéuticos son fabricados en su mayoría usando técnicas por partidas (lotes). Si bien las partidas pueden ser ideales para la experimentación en las etapas iniciales, la eficiencia obtenida con las operaciones continuas las hace predominar en muchas industrias diferentes a la farmacéutica.

La predominancia de la fabricación continua en industrias diferentes a la farmacéutica está vinculada con su capacidad para utilizar las características del estado de control de los procesos continuos, como un medio para garantizar la calidad. Nuevamente, el ejemplo de las sustancias químicas finas viene a la mente. En este ejemplo, se conocen las relaciones entre la variabilidad de la entrada y el proceso y pueden usarse para controlar el proceso con el fin de garantizar la calidad deseada manteniendo un estado de control. Mientras más se conozca de la entrada, su

variabilidad y el efecto que tienen en el proceso, más podrá mantenerse el proceso en estado de control.

Por el contrario, cuando el producto se fabrica en una partida, la capacidad para controlar el proceso está dirigida por el control de la operación unitaria y la evaluación/muestreo estratificado. Típicamente, en un proceso por partidas, el producto se desarrolla de manera iterativa ejecutando, deteniendo y evaluando el proceso, y luego tomando una decisión sobre cómo proceder. Aunque es posible garantizar la calidad del producto por estos medios, por lo general es menos eficiente debido al tiempo que toma iniciar, detener, analizar, etc. La eficiencia también disminuye debido a la naturaleza «todo o nada» de la fabricación por partidas. La evaluación del producto final, aunque no es el único factor que debe considerarse en la producción por partidas (los controles de los materiales, controles durante el proceso, controles de parámetros del proceso, etc., también cumplen una función), confirma la calidad del producto y cumple un rol muy importante en la determinación de si se ha logrado o no la calidad deseada. Si no se cumplen los requisitos de liberación del producto, se debe fabricar una nueva partida basándose en la retroalimentación y decisiones de la partida anterior. Esto puede llevar a tiempos de desarrollo más extensos y un mayor uso de materias primas.

Como se indicó anteriormente, muchas industrias de fabricación a gran escala funcionan de manera continua. Esto es más frecuente en los sistemas con líquidos que en los sistemas con partículas secas debido a que las relaciones entre entradas y salidas están mucho mejor definidas para los sistemas con líquidos que para los sistemas con partículas secas. En pocas palabras, el conjunto de herramientas de ingeniería para trabajar con líquidos ha sido establecido y definido ampliamente.

Aunque la fabricación de excipientes y fármacos son aspectos muy importantes de la industria farmacéutica, en este debate sobre propiedades de materiales nos enfocamos solo en la fabricación de productos farmacéuticos, específicamente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas orales.

3.2. Caracterización de las Propiedades de los Materiales y Control en la Fabricación de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales

La fabricación de productos farmacéuticos sólidos puede implicar el procesamiento de líquidos, así como el de partículas secas. Aunque el conjunto de herramientas de ingeniería para trabajar con sistemas con partículas secas no está tan bien definido como para los sistemas con líquidos, no significa que las propiedades físicas y químicas no hayan sido vinculadas al desempeño del proceso. Desde hace mucho tiempo han existido estándares y métodos estándar para determinar las propiedades físicas de materiales como los atributos de calidad críticos (CQA, por sus siglas en inglés) para los materiales de entrada.

Quizás el mas familiar, que evalúa el producto final real, es la prueba de disolución.

De forma general, si la disolución está fallando, es necesario consultar otra información, tal como las condiciones de fabricación y las propiedades de los ingredientes. Si las condiciones de fabricación no se modificaron y el proceso funcionó bajo del control, en la medida en que esto pueda determinarse/confirmarse, entonces lo más frecuente es que la causa del problema sea la variabilidad o cambio de ingredientes.

Si es posible relacionar la variabilidad de las materias primas con el proceso de manera que permita la utilización de modelos que relacionen las propiedades de las materias primas y las mezclas, entonces existe la oportunidad de garantizar una mejor calidad antes de la fabricación. La fabricación continua es más robusta debido a que su diseño considera y permite la variabilidad de la materia prima debido a su capacidad de compensación mediante el control del proceso en tiempo real, y el desvío de material que está fuera de los valores de control establecidos. El estado de control mejorado en un proceso continuo equivale a la utilización de estrategias de control robustas y de calidad por diseño (QbD). El desafío se presenta en dos aspectos: ¿Cómo se miden las propiedades del material y qué propiedades se miden? ¿Deberán medirse los materiales a través de técnicas internas o es apropiado usar la información del certificado de análisis (CoA)?

3.3. Propiedades de los Materiales y su Contribución en los Modos de Falla de la Cadena de Producción de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales (Ilustrado para una Cadena de Producción por Compresión Directa).

Grupos de investigación en el sector académico e industrial han informado de la relación entre las propiedades físicas de los ingredientes en polvo y las mezclas y el desempeño en una línea de procesamiento continuo, y han con-

menzado a considerar estas relaciones más allá de lo que es habitual en la fabricación por partidas. En los procesos continuos, se miden los materiales de entrada y se monitorea la producción, generando así mucha más información y capacidad para el control que en un proceso por partidas. En los procesos continuos se pueden encontrar problemas relacionados con los materiales (es decir, posibles modo de falla) que serían una perturbación menor en la fabricación convencional por partidas (p. ej., adhesión a las superficies del equipo). Estos posibles modos de falla dependen en gran parte del diseño de la serie/cadena del proceso/equipos, las propiedades del material/formulación y las estrategia de control que se utilizan. La *Figura 4* muestra las relaciones entre las propiedades del material y posibles modos de falla para cada operación unitaria de una cadena representativa de producción continua por compresión directa.

Las entradas en la *Figura 4* se muestran en más detalle en la *Tabla 1*.

En la Sección 3.5 *Propiedades de los Materiales, Técnicas de Caracterización Respectivas y Disponibilidad en la USP-NF* se proporciona una lista más exhaustiva de propiedades de materiales y sus técnicas de caracterización respectivas, que pueden usarse en las cadenas de fabricación continua para formas farmacéuticas sólidas orales, compilada a partir de información pública. No pretende ser una lista exhaustiva, y no todas las



Maritato y Majdalani S.A.

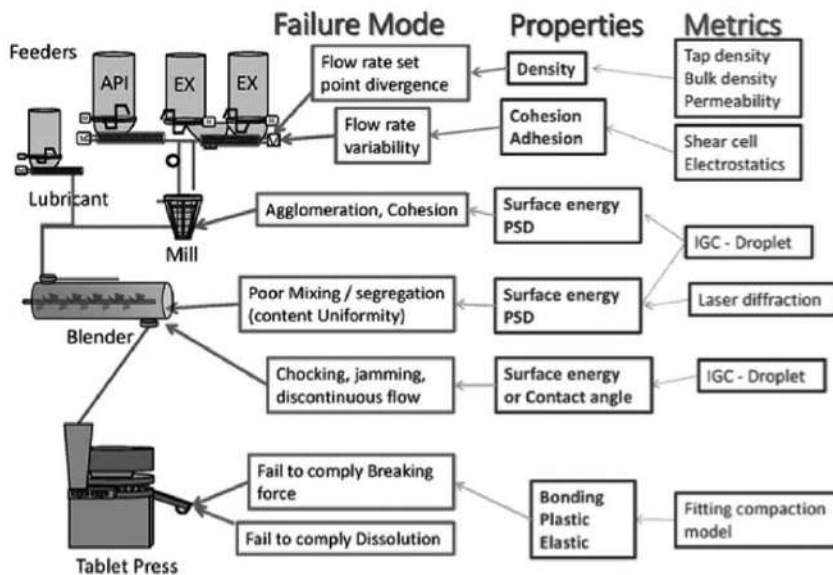
Inyección y soplado de envases para la industria farmacéutica



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

www.marma.com.ar

Figura 4. Ejemplo esquemático de cadena de producción por compresión directa y posibles modos de falla asociados, así como las propiedades de los materiales que los afectan y los respectivos métodos para su caracterización. IGC, cromatografía de gas inversa; PSD, distribución del tamaño de partícula.



propiedades son pertinentes para todos los procesos o todos los productos. También se pueden usar otras propiedades. Algunas de las propiedades de esa lista se usan como atributos críticos de materiales también en el proceso por partidas. En la [Tabla 2](#) también se indica si se dispone o no de una norma farmacopeica en la USP

evaluando el producto terminado. Las pruebas de calidad críticas de formas farmacéuticas sólidas orales se resumen en *Productos Farmacéuticos Orales — Pruebas de Calidad del Producto (2)*. En el capítulo se establece que las pruebas, procedimientos analíticos y criterios de aceptación de las monografías para evaluar productos farmacéuticos orales

(capítulo general) para caracterizar la propiedad respectiva,

3.4. Propiedades de los Materiales, Proceso de Fabricación y Atributos de Calidad del Producto

El objetivo es fabricar productos farmacéuticos de alta calidad que garanticen la pureza, seguridad y eficacia para el paciente. Se prevé que con un proceso adecuadamente controlado que use materiales bien caracterizados en todas sus etapas se obtenga un producto cuyos atributos de calidad críticos se encuentren siempre dentro de las especificaciones y se mantengan en estado de control. En la actualidad, para fines farmacopeicos, los atributos de calidad críticos de productos farmacéuticos se tratan mediante el cumplimiento con los requisitos USP-NF, que se incluyen en la monografía del producto farmacéutico, los capítulos generales, y las *Advertencias Generales*. Esto se logra

Tabla 1. Ejemplos de Posibles Modos de Falla, Propiedades de los Materiales Respectivas, y Técnicas de Caracterización para la Línea de Fabricación Mostrada en la Figura 4

Operación Unitaria	Modo de Falla	Propiedad del Material	Técnica de Caracterización
Alimentadores	Divergencia del valor establecido de velocidad de flujo	Densidad	Densidad por compactación Densidad aparente Permeabilidad
	Variabilidad de la velocidad de flujo	Cohesión Adhesión	Celda de corte Electrostática
Molino	Aglomeración Cohesión	Energía de superficie Distribución del tamaño de partícula (PSD)	Cromatografía de gas inversa (IGC) Análisis de gotitas Difracción láser
Mezcladora	Mal mezclado/segregación	Energía de superficie PSD	IGC Análisis de gotitas Difracción láser
	Flujo discontinuo, bloqueado, con interferencias	—	—
	Recubrimiento seco	Energía de superficie o Ángulo de contacto	IGC Análisis de gotitas
Prensa para tabletas	Recubrimiento seco	Energía de superficie o Ángulo de contacto	IGC Análisis de gotitas
	No cumple con Fuerza de ruptura	Unión Plástica Elástica	Modelo de compactación ajustado
	No cumple con Disolución	Unión Plástica Elástica	Modelo de compactación ajustado

se dividen en dos categorías: 1) aquellas que evalúan los atributos de calidad del producto en general; y 2) aquellas que evalúan el desempeño del producto, que es un atributo de calidad específico, por lo general vinculado a estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia. Las pruebas de calidad de productos farmacéuticos están destinadas a evaluar atributos tales como identificación, contenido (valoración), impurezas (pruebas universales), uniformidad de contenido de la dosis, pH, llenado mínimo, contenido de alcohol, contenido de sustancias volátiles, y contenido de microorganismos (pruebas específicas). Las pruebas de desempeño de productos farmacéuticos están diseñadas para evaluar la liberación de fármacos in vitro a partir de formas farmacéuticas (p. ejemplo, *Disolución* (711) y *Liberación de Fármacos* (724)).

Más adelante, en el capítulo se clasifican las pruebas de calidad del producto como pruebas universales (para todos los productos farmacéuticos orales) y pruebas específicas que aplican a las subcategorías de medicamentos orales [es decir, tabletas (recubiertas o no recubiertas, masticables, de desintegración oral, etc.), cápsulas, gránulos, polvos, líquidos]. Las pruebas universales incluyen Identificación, Valoración, e Impurezas. Las pruebas específicas listadas para tabletas incluyen Contenido de Sustancias Volátiles, Desintegración, Friabilidad de Tabletetas, Fuerza de Ruptura de Tabletetas, y Uniformidad de Unidades de Dosificación.

El producto farmacéutico terminado debe cumplir con los criterios de aceptación tanto para los atributos de calidad del producto como para su desempeño. Tal como se trata en la sección 5. *Consideraciones Reglamentarias y Adopción de la Fabricación Continua de Medicamentos por Parte de la Industria*, la fabricación continua de medicamentos representa un cambio de paradigma destinado a garantizar que se cumplan los atributos de calidad críticos de productos farmacéuticos mediante procesos y materiales de entrada, en procesos adecuadamente controlados. Por ello, es de vital importancia la correlación de los controles del proceso y de entrada de materiales con los atributos de calidad críticos del producto terminado.

3.5. Propiedades de los Materiales, Técnicas de Caracterización Respectivas y Disponibilidad en la USP-NF

Para propiedades de los materiales, técnicas de caracterización respectivas, y disponibilidad en la USP-NF, ver [Tabla 2](#).

4. Gestión de riesgos, tecnologías analíticas de procesos y herramientas estadísticas

4.1. Introducción

Los objetivos de los procesos por partidas y de fabricación continua son los mismos: fabricar productos farmacéuticos de alta calidad que garanticen la pureza, seguridad y eficacia para el paciente. Ambos procesos de fabricación utilizan múltiples operaciones unitarias para transformar las materias primas en un producto terminado. En el caso

específico de productos sólidos orales, los procesos por partidas y continuos también utilizan la misma operación unitaria básica para lograr la transformación, tal como mezclado, granulación, encapsulación, compresión y recubrimiento.

Dentro del modelo de fabricación por partidas, todo el material que se prevé tendrá calidad uniforme (es decir, la partida) se procesa completamente y se evalúan sus atributos de calidad. El método de fabricación continua se centra en controlar la calidad del flujo del proceso en el tiempo, a medida que se está fabricando el producto.

Esta distinción aparentemente pequeña conlleva a algunas diferencias profundas en el proceso de fabricación. Por ejemplo, debido a que la fabricación continua se centra en medir y controlar el flujo de producción en el tiempo, esto permite unir estrechamente múltiples operaciones unitarias. Esta unión estrecha permite que todo el proceso se ejecute al mismo tiempo, llevando a la posibilidad de vincular la estrategia de control de todas las operaciones unitarias de forma conjunta para optimizar la calidad del producto. Esto se diferencia del modelo por partidas en el que, una vez que una operación unitaria se completa, todo el material procesado puede, ya sea, rechazarse, aceptarse o bien volverse a trabajar antes de que pueda pasar a la siguiente operación unitaria. La capacidad para ajustar el proceso en tiempo real es limitada, puesto que aún no se conoce el desempeño de los procesos posteriores (*downstream*), que sí es posible en el modelo de fabricación continua.

Este énfasis en comprender y controlar el flujo del proceso en tiempo real conlleva a una mayor densidad de datos. En el modelo de fabricación por partidas, toda la partida se describe por lo general mediante la evaluación de unos pocos atributos de calidad. Por el contrario, la calidad combinada de la partida en la fabricación continua se puede construir en el tiempo, controlando aquellos mismos atributos de calidad en el tiempo. Esta sección del artículo incluye este entorno, monitoreado en el tiempo y con abundancia de datos, al tratar qué son las tecnologías analíticas de procesos (PAT), así como al describir cómo esta diferencia en perspectivas origina cambios en la capacidad.

4.2. Tecnologías Analíticas de Procesos (PAT) en Fabricación Continua de Medicamentos

4.2.1. Definición de PAT

Tal como se define en la Guía para la Industria sobre Tecnologías Analíticas de Procesos—Marco para el Desarrollo, Fabricación y Garantía de la Calidad de Productos Farmacéuticos Innovadores (*Guidance for Industry PAT—A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance*) de la FDA, se considera que las tecnologías analíticas de procesos son “un sistema para diseñar, analizar y controlar la fabricación a través de mediciones oportunas (es decir, durante el procesamiento) de atributos de desempeño y de calidad críticos de las materias primas y materiales en proceso y de los procesos, con el objetivo de garantizar la calidad del producto

Tabla 2

Propiedad del Material	Técnica de Caracterización	Capítulo de la USP-NF
Adhesión	Calculada a partir de una celda de corte	<i>Metodología de Celda de Corte para Pruebas de Fluidéz de Polvos</i> (1063)
Ángulo de fricción interna	—	(1063)
Ángulo de reposo	—	<i>Fluidéz de Polvos</i> (1174)
Composición y homogeneidad de la mezcla	Infrarrojo Cercano (NIR) o Raman	<i>Espectroscopía en el Infrarrojo Cercano</i> (1119) ^a ; <i>Espectroscopía Raman</i> (1120) ^a
Densidad aparente	—	<i>Densidad Aparente y Densidad por Asentamiento de los Polvos</i> (616)
Cohesión	—	(1063)
Compresibilidad	Compresibilidad del polvo	(616); (1174); <i>Caracterización de la Compresión de Tabletas</i> (1062)
Ángulo de contacto (energía de superficie)	Penetración de gotas	<i>Porosimetría por Intrusión de Mercurio</i> (267)
	Ascenso capilar en una placa vertical	
	Penetración capilar	
	Método para polvos y gránulos	
	IGC	
Cristalinidad	—	<i>Caracterización de Sólidos Cristalinos por Microcalorimetría y Calorimetría^a de Disolución</i> (696); (1120)
		<i>Cristalinidad</i> (695); <i>Caracterización de Sólidos Cristalinos y Parcialmente Cristalinos por Difracción de Rayos X sobre Polvo (DRXP)</i> (941)
Densidad	—	(616); <i>Densidad de Sólidos</i> (699)
Elasticidad (elástica)	Simulador de compactador	—
Electrostática (carga adquirida)	Medir carga adquirida o impedancia	—
Coefficiente de la función de flujo	A partir de la celda de corte	(1063)
Capacidad de fluir	Medición en reposo	(1174)
Friabilidad	—	<i>Friabilidad de las Tabletas</i> (1216)
Distribución del tamaño de gránulos	Cámara EYCON (20–30 a 300 µm)	—
Fuerza de ruptura	—	<i>Fuerza de Ruptura de las Tabletas</i> (1217)
Higroscopicidad	—	—
Resistencia del material	—	—
Contenido de humedad	Para material en proceso (por NIR)	(1119) ^a
Finura de polvos	Evaluated por la medición de PSD	<i>Finura de polvos</i> (811)
Fluidéz de polvos	—	(1174)
Forma de partículas	Microscopía	<i>Microscopía Óptica</i> (776)
Tamaño de partículas	Análisis de imágenes	
PSD	—	<i>Medición del Tamaño de Partícula por Difracción de Luz</i> (429); <i>Análisis del Tamaño de Partícula por Dispersión Dinámica de la Luz</i> (430) (en desarrollo); <i>Estimación de la Distribución del Tamaño de Partícula por Tamizado Analítico</i> (786)

Tabla 2 (cont.)

Propiedad del Material	Técnica de Caracterización	Capítulo de la USP-NF
Permeabilidad	Medida de la fluidez de polvos	—
Plástica	Ver <i>Elasticidad</i>	—
Volumen de poro	—	<i>Porosidad mediante Adsorción-Desorción de Nitrógeno (268); Porosidad por Intrusión de Mercurio (267)</i>
Porosidad	Evaluada a partir de las mediciones del área superficial	(267) (268)
Contenido de humedad residual	NIR o Raman	(1119) ^a (1120) ^a
Rugosidad	Ver <i>Elasticidad</i>	—
Área superficial específica		<i>Área Superficial Específica (846)</i>
Energía de superficie	IGC Análisis de gotitas Ángulo de contacto	—
Respuesta a la temperatura	—	—
Humectación	Ángulo de contacto	—

^a En revisión.



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

final. Resulta importante indicar que el término 'analíticas' en las PAT se considera de manera amplia para incluir análisis químicos, físicos, microbiológicos, matemáticos y de riesgos, realizados de manera integrada". Aunque no son químicamente específicos (es decir, no miden los atributos de calidad directamente), los datos no espectroscópicos del proceso y los modelos relacionados con frecuencia pueden adquirir y analizar información en una escala de tiempo más rápida, a la vez que son más robustos y se interpretan más fácilmente que los datos espectroscópicos. Asimismo, cuando se combinan adecuadamente con otros datos, la información no espectroscópica puede proporcionar una caracterización más amplia y completa del estado del sistema.

A continuación se muestran algunos ejemplos de las aplicaciones de las PAT para la producción continua.

4.2.2. Ejemplos de tecnologías analíticas de procesos aplicadas a la fabricación continua

En esta sección se proporcionan dos ejemplos de aplicación de las PAT a un proceso de fabricación continua. El primer ejemplo es el de una aplicación de las PAT no espectroscópicas en la que se usan datos del alimentador para predecir la concentración del IFA en la alimentación. El segundo ejemplo se refiere al uso de espectroscopía en el proceso para evaluar la uniformidad de contenido.

Predicción de las concentraciones del producto a partir de datos del alimentador/proceso: El primer principio para aumentar el conocimiento y seguir avanzando en la predicción de las concentraciones del producto a partir de datos del alimentador/proceso es caracterizar y controlar fielmente el ingreso de materias primas. Es posible que exista variabilidad adicional si se realiza la alimentación del IFA de manera separada en comparación con materiales premezclados, y esto debe tenerse en cuenta al seleccionar el tipo de tornillo, indicar la velocidad del tornillo y entender la geometría del alimentador. En materiales premezclados, que pueden presentar alteraciones en la concentración del IFA, se debe considerar elaborar modelos de Distribución de Tiempos de Residencia (RTD, por sus siglas en inglés). Es posible que se deba caracterizar y comparar la fluidez de polvos, el tamaño de partículas y las propiedades electrostáticas con las propiedades de materiales conocidos, para evaluar el efecto en la variabilidad del alimentador y las siguientes operaciones de procesamiento continuo.

Los procesos continuos generan un volumen mucho mayor de datos que los típicamente registrados en procesos por partidas. Existen muchos parámetros univariantes y otros flujos de datos que son registrados continua y simultáneamente por el sistema. Para ayudar a predecir las concentraciones de alimentación, la adquisición de datos en tiempo real a partir de alimentadores gravimétricos, la entrada de materias primas para la recarga y los métodos quimiométricos/de modelado matemático relacionados con una configuración específica de tornillo/tipo de alimentador, permitirán que el monitoreo del proceso y las técnicas de control apropiadas logren la interpretación rápida y

efectiva de los datos. La adquisición de datos y validación de modelos guiarán las decisiones sobre el desempeño del alimentador, los intervalos operativos de la velocidad del alimentador y la estrategia de recarga.

Predicción de la valoración o uniformidad a partir de herramientas espectroscópicas en la línea de producción: Con la finalidad de recolectar datos espectroscópicos significativos en tiempo real y vincularlos con el desempeño del producto, se deben considerar sondas NIR (u otras técnicas espectroscópicas como Raman) para la integración en línea (in line) o con muestreo y análisis en laboratorio de planta (at-line) en ubicaciones apropiadas para registrar las mediciones durante el mezclado y/o el proceso continuo en el marco de la alimentación de la prensa para tabletas (5). Si se realiza la evaluación espectroscópica después de la compresión, se deben desarrollar planes para establecer la frecuencia de muestreo del producto y la adquisición de datos correspondiente que sean adecuados para vincularlos retrospectivamente con el desempeño del proceso. El modelado matemático y la correlación estadística entre los conjuntos de datos pueden entonces utilizarse para definir la estrategia de control, para lograr la uniformidad de contenido o cumplir con otros atributos de calidad críticos dentro de los intervalos de especificaciones para el producto.

4.3. Qué no cambia en la fabricación continua de medicamentos

Un proceso que se basa en la fabricación continua o tiene elementos de ella está sujeto a los mismos requisitos con respecto al cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación vigentes, y a la necesidad de demostrar capacidad de fabricación comercial reproducible. Durante la validación del proceso, aún se espera que el fabricante pueda demostrar el desempeño del proceso mediante controles relevantes y con fundamentos científicos sólidos. Se debe establecer una estrategia de control basada en un buen conocimiento del proceso que relacione las propiedades de las materias primas y los parámetros del proceso con los atributos de calidad críticos. Dicha estrategia debe incluir un plan de muestreo bien concebido y criterios de aceptación pertinentes, así como procedimientos definidos para tratar desviaciones de los resultados previstos. La capacidad del proceso de fabricación continua de ejecutarse en un estado controlado debe garantizarse en todo su ciclo de vida mediante la verificación continua del desempeño del proceso.

Los controles establecidos para un proceso de fabricación continua deben ser el resultado de realizar evaluaciones de riesgo estructuradas y definir estrategias de control de riesgos. Dicho enfoque debe incluir el ciclo de vida del producto con una apropiada revisión formal de los riesgos. La gestión de riesgos, según se describe en la guía Q9 del ICH, Gestión de Riesgos para la Calidad (*Quality Risk Management*) (6), aplica de igual manera a procesos continuos y a procesos por partidas. El análisis de riesgos y la evaluación deben considerar cómo afectan el proceso y el producto, así como la capacidad del proceso. Un umbral de riesgos predefinido debe entonces aplicarse para

señalar riesgos inadecuados y proporcionar controles de reducción de riesgos para llevarlos a niveles adecuados. Cada empresa seleccionará umbrales de aceptación de riesgos para un nivel óptimo de control de riesgos usando, por ejemplo, el análisis de costos y beneficios. Este procedimiento no debe diferir entre los procesos continuos y por partidas.

Aparte de la necesidad de obtener de manera constante productos dentro de los límites especificados de los atributos de calidad críticos, la definición de las especificaciones tampoco depende de la naturaleza del proceso. Las especificaciones establecidas basadas en datos toxicológicos y clínicos, y a partir de estándares farmacopeicos, deben cumplirse independientemente de que el proceso sea continuo, por partidas o tenga elementos de ambos.

4.4. Qué cambia en la fabricación continua de medicamentos

En el modelo de fabricación por partidas, la calidad se define y mide a escala de la partida. El análisis del producto final (análisis de la partida después de la fabricación y aplicación de criterios estadísticos a la población muestreada), aunque no es el único factor para evaluar la calidad, cumple una función importante en la decisión de aceptar o rechazar una partida. Uno de los principales motivos por los que esto se considera necesario es que la calidad del producto de cualquier operación unitaria en particular no puede evaluarse hasta que el material se haya procesado completamente. En una operación unitaria de la partida, todo el material se está procesando simultáneamente. Los controles durante el proceso se usan para evaluar la calidad intermedia y garantizar el control adecuado para lograr la calidad del producto.

El proceso de fabricación continua es fundamentalmente diferente. Cómo se describió anteriormente, las operaciones unitarias continuas procesan un flujo continuo de material. El material sin procesar ingresa a la operación unitaria a la vez que el material transformado sale por el otro extremo. Esto significa que materiales sin procesar, en proceso y totalmente procesados se encuentran todos en el proceso al mismo tiempo. Debido a que el material final de la operación unitaria está presente, es posible concebir métodos para evaluar la calidad del flujo de producción en tiempo real. La medición en tiempo real del flujo de proceso significa que la calidad del proceso se puede evaluar en un periodo significativamente más corto, que el tiempo de procesamiento del material (es decir, tiempo promedio de residencia).

Con conocimiento adecuado de la dinámica del proceso, la información que proviene del proceso se puede relacionar con un segmento determinado del flujo de proceso. Por ejemplo, si alguna condición de un alimentador gravimétrico (LIW) del proceso ha sido alterada y no se ha alimentado ningún material durante 10 segundos, y luego se reanuda la alimentación normal, la concentración de ese componente disminuirá temporalmente en el flujo de proceso antes de regresar a lo normal. Con el conocimiento adecuado del proceso, el tamaño y efecto de este estado transitorio se puede rastrear a través del sistema. Si se de-

TODAS LAS MARCAS. UNA SOLA EMPRESA.



QUIMICA

Fenix s.a.

PROVISION INTEGRAL PARA LABORATORIOS

Autorizado por la Dirección de
Productos Veterinarios de la Red



CERTIFICADO ISO 9001

BUREAU VERITAS
Certification



REPRESENTANTE EXCLUSIVO



ALWSCI
Technologies

labfil



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

NUEVO!

REPRESENTANTE OFICIAL

Kartell LABWARE



MATERIAL
VOLUMETRICO

MANEJO DE
LIQUIDOS

DESCARTABLES DE
LABORATORIO

BOTELLAS
Y ACCESORIOS

PRODUCTOS IDÓNEOS AL CONTACTO CON ALIMENTOS ISO 9001/14001

DISTRIBUIDOR AUTORIZADO



MATERIAL DE VIDRIO



REACTIVOS Y
SOLVENTES

IMPORTADOR
DIRECTO > SOLICITE
CATÁLOGO

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

termina que el grado de desviación es grande, entonces esta fracción de material puede rechazarse y se puede regresar a la producción normal después de que ha pasado el estado transitorio. De manera alternativa, se puede usar la medida directa de la concentración del fármaco (por ejemplo, usando NIR en línea) para estas decisiones de recolección/rechazo con el fin de considerar posibles alteraciones del proceso. Esto supone un contraste directo con el procesamiento por partidas, en el cual, de existir alteración en la condición del proceso, la calidad de toda la partida se pondrá en entredicho.

El entorno rico en datos, junto con la capacidad para asociar el desempeño del proceso en el tiempo con los atributos del material y del producto, llevan a la capacidad de desarrollar un conocimiento más profundo del proceso. Este conocimiento se puede obtener a través de una investigación enfocada en el desempeño del proceso de producción continua en un entorno de I+D, así como del análisis a posteriori de datos tomados a partir de la fabricación del producto comercial. Un resultado natural de un conocimiento más profundo del proceso es la capacidad de predecir matemáticamente el comportamiento del sistema de fabricación usando modelos matemáticos. Una vez validados, estos modelos pueden utilizarse para predecir la calidad del proceso.

5. Consideraciones reglamentarias y adopción de la fabricación continua de medicamentos por parte de la industria

5.1. Adopción de la Fabricación Continua

La producción continua de productos farmacéuticos se ha convertido en objeto de gran interés y debate para la industria farmacéutica por más de un decenio. Si bien parte del equipo de fabricación es intrínsecamente continuo, y se pueden atribuir ejemplos de producción continua a lanzamientos comerciales anteriores, es solo en los últimos años que la implementación comercial de procesos de fabricación continua ha sido más prevalente y se ha vinculado a la aprobación reglamentaria de productos farmacéuticos sólidos orales. Desde algunas perspectivas, la adopción de la producción continua para productos farmacéuticos ha sido y sigue siendo un proceso lento. Considerando el nivel de interés en la industria en el último decenio, muchas personas pueden estar de acuerdo y preguntarse por qué es así.

La fabricación continua constituye un medio para fabricar los mismos productos suministrados al mercado en la actualidad o puede usarse para nuevos productos en desarrollo. Las ventajas de la producción continua incluyen eficiencia en la fabricación y costos, así como una oportunidad para lograr un mayor grado de control y automatización en el proceso. Posiblemente, el mayor impacto de la fabricación continua recae en la oportunidad de tener un sistema de gestión de la calidad exhaustivo que supere las limitaciones de un enfoque estadístico de «muestra representativa y análisis». Este nuevo modelo permite

la detección en tiempo real de todas las desviaciones del proceso y garantiza la calidad del producto mediante controles analíticos del proceso y/o controles paramétricos mejorados. En realidad, existen series de vías de síntesis química y diseños de formulación que son posibles con la fabricación continua y que plantean desafíos considerables si se usan los enfoques tradicionales por partidas. Por ello, sigue habiendo gran interés en la tecnología de producción continua y actividad en los grupos de I+D para desarrollar y transferir esta tecnología; sin embargo, los casos de implementación comercial son limitados.

Las aprobaciones en los EE. UU. y la UE de ORKAMBI y SYMDEKO de Vertex y de PREZISTA de Janssen, así como la aprobación de Verzenio de Lilly en EE. UU. y Japón, demuestran qué se pueden aprobar productos fabricados por cadena corta de fabricación continua en el marco de las guías reglamentarias existentes. A medida que otros productos fabricados por producción continua sean aprobados y exista más confianza en los procesos continuos, el número de solicitudes seguirá aumentando.

Debido a importantes esfuerzos en investigación de dominio público, así como a debates en diversos foros industriales, académicos y reglamentarios, muchos de los aspectos técnicos de la tecnología de fabricación continua están fácilmente disponibles para los usuarios. Sin embargo, existen múltiples vías en las que se puede desarrollar un proceso/producción continua, y los enfoques para la estrategia de control asociada pueden ser bastante variables. La versatilidad en los enfoques permite la flexibilidad necesaria dependiendo del perfil de riesgo del producto/proceso específico involucrado. No obstante, estos pueden percibirse como impedimento para la adopción por parte de las empresas que prefieren guías prescriptivas para el desarrollo y registro de procesos de productos farmacéuticos. Debido a que la mayoría de las empresas farmacéuticas son internacionales y presentan solicitudes en diversos mercados, diferentes enfoques pueden dar lugar a requisitos variables por parte de diferentes autoridades reglamentarias que deben cumplirse para recibir las aprobaciones. Esta incertidumbre aumenta la complejidad e influye considerablemente en los casos comerciales con respecto a los cronogramas y al riesgo global.

Las agencias reglamentarias de todo el mundo han fomentado las tecnologías de fabricación continua y, aunque aún no han proporcionado guías exhaustivas, han reconocido y tratado la necesidad de trabajar de manera colaborativa con el sector académico y la industria para establecer un marco alineado con el diseño, desarrollo y comercialización de productos. En la mayoría de los casos, las agencias reglamentarias se han posicionado de manera que los procesos de producción continua pueden tratarse con mucha más anticipación que los habituales, mucho antes que cualquier solicitud. Por ejemplo, la FDA creó el Equipo de Tecnologías Emergentes (ETT, por sus siglas en inglés), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) encargó la tarea al grupo para Tecnologías Analíticas de Procesos (PAT, por sus siglas en inglés), y la Agencia de

Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos de Japón (PMDA) creó el Grupo de Trabajo en Tecnologías de Fabricación Innovadoras (IMT-WG, por sus siglas en inglés). Este enfoque “abierto” ha permitido que sea más fácil la tarea para aquellos interesados en la tecnología; sin embargo, no ha proporcionado la claridad o guías necesarias para mitigar la incertidumbre para lograr un aumento de las tasas de adopción de la fabricación continua de medicamentos. La Asamblea del ICH respalda la fabricación continua como tema nuevo y ha aceptado comenzar a trabajar en este tipo de producción (Q13), dedicándose primero al desarrollo de documentos preliminares formales y planes de trabajo (7). Si bien es posible que pasen muchos años hasta contar con las guías, muchos reguladores y usuarios de la industria han recibido favorablemente esta iniciativa.

5.2. Fabricación Continua en el Marco Reglamentario Existente

Si bien en la actualidad no se dispone de un documento guía específico de un organismo reglamentario internacional individual o una farmacopea, diversas organizaciones han realizado esfuerzos para el desarrollo y recopilación de elementos de guía y de mejores prácticas. La FDA, la EMA y la PMDA han indicado que la fabricación continua puede implementarse de conformidad con el marco reglamentario y guías vigentes, tales como las Q8, Q9 y Q10 del ICH (4,6,8). Las aprobaciones de varios productos en la UE, EE. UU. y Japón demuestran que no existen obstáculos reglamentarios mayores para cadenas cortas de procesos de producción continua. También son aplicables a la fabricación continua el enfoque de utilizar metodologías de análisis de riesgos y/o herramientas de modelado que se empleen para el procesamiento por partidas, para comprender completamente el proceso y el efecto en la calidad del producto, y también el desarrollo posterior de una estrategia de control. Esto también aplica para las reglamentaciones de las buenas prácticas de fabricación vigentes que incluyen flexibilidad para incorporar procesos y tecnologías de fabricación continua.

Las expectativas reglamentarias para garantizar la calidad del producto, así como para el procesamiento confiable y predictivo, son las mismas para los procesos continuos y por partidas. La fabricación continua da un paso más para garantizar la calidad del producto al incorporar controles avanzados en el sistema de fabricación, los cuales proporcionan la flexibilidad de usar análisis en línea para liberar el producto. El valor real de la producción continua recae en la capacidad de analizar y manipular el proceso a un nivel mucho más alto de escrutinio. El grado de detalle de conocimiento de los procesos de fabricación continua es de órdenes de magnitud mayores.

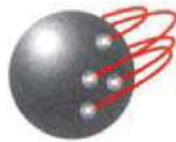
5.3. Fuentes de Información para el Desarrollo e Implementación de la Fabricación Continua

En 2015, ASTM publicó una norma, E2968-14 (9), que incluyó de manera amplia la producción continua tanto para productos farmacéuticos como para fármacos. Si bien in-

cluye una amplia gama de temas, este documento trata en su mayor parte de definiciones y no entra en muchos detalles. Este documento sirve como introducción a la fabricación continua de medicamentos y tiene una sección descriptiva que incluye explicaciones de cómo difieren los procesos continuos y por partidas, así como un debate general sobre las repercusiones de dichas diferencias. Este documento está siendo sometido a más revisiones para que incluya detalles adicionales sobre las estrategias de control.

Existen diversos consorcios universitarios y/o industriales que han guiado los esfuerzos para registrar el conocimiento científico y reglamentario actual.

En el Simposio Internacional sobre Fabricación Continua de Productos Farmacéuticos (ISCMP, por sus siglas en inglés) se publicaron dos artículos: “Consideraciones Reglamentarias y de Calidad para la Fabricación Continua”, que se trató durante el primer simposio realizado en mayo de 2014 (10), y “Perspectivas Reglamentarias sobre Fabricación Continua de Productos Farmacéuticos: “De la Teoría a la Práctica”(3), que se basa en el resultado del segundo simposio de los grupos realizado en setiembre de 2016. Asimismo, el Grupo de Trabajo en Reglamentación del Centro para Sistemas Estructurados de Partículas Orgánicas (Center for Structured Organic Particulate Systems o C-SOPS, por sus siglas en inglés) compiló las



EDYAFE
Tecnología y experiencia a su servicio

**ENSAYOS EN HUMANOS:
IRRITACIÓN DÉRMICA**

**ESTUDIO, DISEÑO Y ANÁLISIS
FARMACOLÓGICO EXPERIMENTAL.**

DR. DAVID SAPOZNIKOW

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

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

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

"Recomendaciones Actuales para Implementar y Desarrollar la Producción Continua de Productos Farmacéuticos Sólidos en la Fabricación Farmacéutica"(11) (Current Recommendations for Implementing and Developing Continuous Manufacturing of Solid Dosage Drug Products in Pharmaceutical Manufacturing), que fue presentado a la FDA en junio de 2016 en respuesta a una invitación de la Dra. Janet Woodcock tras un taller en la Universidad Rutgers el 7 de mayo de 2015. Estos documentos abarcan aspectos reglamentarios clave de la fabricación continua, puesto que guardan relación con el asesoramiento guía existente. El documento del C-SOPS se enfoca solo en productos farmacéuticos, mientras que en el ISCMP también se trató el bioprocesamiento continuo, el procesamiento "end-to-end" y fármacos. Sin embargo, las partes más específicas y ejemplos se centran principalmente en productos farmacéuticos. De manera similar, la Sociedad Internacional de Ingenieros Farmacéuticos (International Society of Pharmaceutical Engineers o ISPE, por sus siglas en inglés) publicó un resumen de su conferencia de 2016 sobre fabricación continua (12). Este incluye muchas de las mismas áreas de interés aunque entra en más detalle en las PAT y el control que los documentos mencionados anteriormente. También proporciona algunas perspectivas adicionales sobre el desarrollo de parte de los primeros usuarios que adoptaron este proceso. El apoyo continuo de la FDA a los esfuerzos para modernizar la fabricación farmacéutica, específicamente de fabricación por partidas a fabricación continua, se recoge en un artículo publicado en *Journal of Pharmaceutical Innovation* (13). El artículo de la PMDA, publicado como proyecto provisorio, "Opiniones

de la PMDA para la Industria sobre la Aplicación de Fabricación Continua para Productos Farmacéuticos" (14) es similar a otros documentos, en particular a los documentos de ASTM y C-SOPS. Este artículo entra en más detalle en temas no tratados por los documentos mencionados hasta ahora, tales como validación y pruebas de estabilidad. En una presentación de la EMA en la tercera conferencia del Instituto de Investigación de la Calidad de Productos (Product Quality Research Institute o PQRI, por sus siglas en inglés)/FDA sobre Avances en la Calidad de Productos también se proporcionan perspectivas de la EMA respecto de la producción continua (15). Una publicación reciente del consorcio IQ (Consortio Internacional para la Innovación y Calidad en el Desarrollo de Productos Farmacéuticos) proporciona un excelente panorama del pensamiento actual sobre el control e implementación de la fabricación continua (5). Los esfuerzos para implementar el proceso continuo también se extienden a la fabricación de fármacos (16).

En resumen, en los 2 últimos años, diversos grupos han intentado aclarar y explicar la fabricación continua y respaldar la postura de que puede ser ejecutada de manera eficaz en el marco reglamentario existente. Muchos de los esfuerzos de estos grupos incluyen resultados de conferencias donde los reguladores eran participantes, y existe un mensaje general de fomento hacia la adopción de la tecnología. Dicho esto, todos estos esfuerzos carecen de la especificidad que los usuarios pueden estar buscando al considerar los aspectos reglamentarios de la fabricación continua. A excepción de la norma E2968-14, que no es habilitadora, ninguna autoridad reglamentaria

o de establecimiento de normas ha aprobado formalmente elementos específicos de la fabricación continua. De esta manera, hasta ahora sigue habiendo una necesidad imperiosa de recoger y armonizar las definiciones que están siendo presentadas y proporcionar metodologías estándar para ayudar a la adopción de aspectos nuevos y poco familiares de la tecnología, incluidas las PAT en tiempo real, sistemas avanzados de control y formas de validar y manipular sistemas que produzcan flujos de datos con el potencial para obtener nuevos niveles de conocimiento sobre el proceso y la evaluación estadística.

5.4.. Aspectos Reglamentarios Clave que Deben Tratar para Implementar la Fabricación Continua

Debido a la utilización actual y creciente de la producción continua, existe una oportunidad de crear expectativas estandarizadas para los elementos pertinentes a un proceso



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

Laboratorio de Control S.A.

NUESTROS SERVICIOS

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

**NUEVO EQUIPO
ICP-OES
PRECIO PROMOCIONAL**

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

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

HABILITACIONES
CERTIFICACIONES





(Disp. N°0688)

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

Tabla 3. Elementos Clave de un Proceso de Fabricación Continua de Medicamentos y sus Descripciones

Elemento	Descripción
1. Atributos de las materias primas	Deben vincularse con el conocimiento sobre el proceso y su sensibilidad a los atributos (p. ej., distribución del tamaño de partícula). Los atributos de los materiales que impiden la fluidez pueden afectar los alimentadores y mezcladoras. Estos pueden afectar los atributos de calidad críticos, tales como concentración y uniformidad de contenido.
2. Comprender las relaciones entre las condiciones de procesamiento y los atributos de calidad críticos de conformidad con las guías Q8, Q9 y Q10 del ICH.	Es posible que sea necesario un enfoque científico/QbD mejorado para obtener conocimientos sobre el proceso de fabricación continua (es decir, definir relaciones entre parámetros del proceso, atributos del material críticos/atributos de calidad críticos) del producto.
3. Caracterización de la dinámica del proceso en el sistema	Impacto e interacciones de los parámetros dentro de un paso del proceso y entre procesos (p. ej., impacto de la tasa de rendimiento, retromezclado, tiempo de residencia y distribución de tiempos de residencia). Dependiendo de la estrategia de control utilizada para un producto determinado, es posible que se deban conocer las distribuciones de tiempos de residencia para gestionar el desvío del material no conforme.
4. Monitoreo del proceso, PAT, alarmas de equipos u otros controles de proceso avanzados para monitoreo del proceso y definición del estado de control	Se puede usar monitoreo del proceso, PAT, circuitos de controles de prealimentación/retroalimentación, controles basados en modelos o controles multivariados como algunos de los elementos para garantizar que el proceso esté funcionando en un estado de control (p. ej., datos del alimentador LIW, datos NIR en línea o con muestreo y análisis en laboratorio de planta, sensores virtuales o “suaves” para pérdida por secado (LOD) para secado en lecho fluido, torque del rotor para el punto final de la granulación, parámetros de recubrimiento con película para recubrimientos cosméticos). Con el fin de fabricar productos de calidad adecuada, el proceso debe encontrarse en un estado de control, que puede definirse como una condición en la que un conjunto de controles (reglamentarios) constantemente aseguran del desempeño continuo del proceso y la calidad del producto (4).
5. Tratamiento de las desviaciones y alteraciones y la estrategia de desvío de materiales no conforme	Garantizar que el material no conforme sea eliminado de la partida. La estrategia de desvío puede incluir la capacidad de detección y la capacidad de eliminación (p. ej., utilizando conocimientos de la RTD, metodologías de las PAT u otros medios de detección) para garantizar que el material no conforme sea eliminado de la partida. La separación de partidas en sublotos puede usarse especialmente para el análisis en el laboratorio fuera de la línea.
6. Trazabilidad del material (origen de las materias primas y dentro un proceso de fabricación continua—vínculo al ciclo de vida y la calidad del producto)	La vinculación de los materiales entrantes con el flujo de material a través del sistema se puede hacer de diversas formas para monitorear el proceso y los desvíos (p. ej., debido a la adición de un lote de ingrediente defectuoso).
7. Estrategia de definición de partida	Existen muchas formas de definir una partida, entre ellas: tasa de rendimiento/tiempo de ejecución, consumo de un lote de materia prima, por eventos predefinidos, masa del producto producido, etc.
8. Mantenimiento del modelo	Los modelos del proceso y de las PAT quimiométricos usados en la fabricación continua pueden necesitar un plan de mantenimiento. Los procedimientos para actualizar los modelos pueden identificarse de manera específica.
9. Transición de la fabricación por partidas a la fabricación continua	Para conversiones de productos de un proceso por partidas a uno de fabricación continua, utilizar un enfoque basado en riesgos que identifique cualquier factor que pueda afectar la demostración del producto con calidad y desempeño equivalentes (p. ej., cumplir los mismos atributos de calidad críticos, tales como estabilidad, aspectos biofarmacéuticos, etc.).
10. Estrategia de validación del proceso [validación en 3 etapas (EE, UU., EMA), 3 partidas (Japón), o concurrente (tamaños pequeños)] y demostrar conocimiento de los conceptos de inicio, finalización/cierre e interrupciones	Las opciones para realizar la validación del proceso deben basarse en riesgos y pueden ser diferentes al enfoque tradicional de 3 partidas con una alta frecuencia de herramientas de monitoreo del proceso que garanticen el estado de control en toda la producción para cada partida.
11. Control de la calidad del producto	Las expectativas reglamentarias para garantizar la calidad y fabricación confiable son iguales para los procesos por partidas y continuos. La producción continua, mediante su naturaleza dependiente del tiempo del proceso, puede proporcionar una mejor gestión de la calidad con la utilización de herramientas relevantes de control en línea y puede conducir a pruebas de liberación en tiempo real.
12. Estrategias de muestreo, planes de contingencia y proceso de decisión sobre la calidad	La operación de la fabricación continua puede incluir el análisis de un gran número de muestras. Así, pueden necesitarse procedimientos escritos que permitan que pueda rescatarse una partida demostrando que cumple con todos los criterios de garantía de la calidad en caso de que ocurra una falla de las PAT durante la fabricación. Se debe disponer de procedimientos escritos para describir cómo se manipulan grandes cantidades de datos, tendencias, interrupciones y fallas.

de fabricación continua. Al hacerlo, las expectativas estandarizadas crean una oportunidad importante para aclarar cómo revisarán los agentes reguladores las solicitudes de registro relacionadas a la producción continua, a la vez que permiten a las empresas elaborar sus propias vías de desarrollo y validación, de esta manera utilizando plenamente los beneficios y flexibilidad de la fabricación continua. Una descripción del proceso por partidas supone la homogeneidad de toda la partida y describe los parámetros del proceso y los atributos de calidad siempre integrales para todo el material, mientras que el proceso de fabricación continua describe lo mismo en función del tiempo. La adición de la variable tiempo exige que se consideren dos

temas adicionales cuando se compara con la descripción del proceso por partida: la dinámica del sistema y la trazabilidad del material. Puede ser perfectamente adecuado proyectar todo el proceso de fabricación continua a lo largo del eje del tiempo en su presentación paramétrica y describir la totalidad del material como una partida del material.

Los elementos de importancia reglamentaria que pueden ser evaluados, revisados y documentados para un proceso de fabricación continua se indican en la [Tabla 3](#). Esta lista no pretende ser exhaustiva; sin embargo, brindar detalles de estos elementos puede proporcionar una base sólida para describir el proceso y los controles implementados para garantizar la calidad del producto. ■

A continuación, se indican los conflictos de intereses de los autores mencionados en este artículo:

Brian Carlin es miembro del Grupo de Trabajo del ICH Q13 sobre Fabricación Continua y miembro del Comité de Composición/Calidad por Diseño del IPEC.

Douglas Hausner es Director Adjunto de C-SOPS, Universidad Rutgers, y sus intereses están relacionados con asesoría en este ámbito.

Fernando Muzzio tiene intereses relacionados con asesoría en este ámbito.

Mark Schweitzer tiene intereses económicos en las siguientes empresas farmacéuticas adicionales: Abbott, AbbVie y Pfizer.

Bernhardt Trout es Director del Centro para Producción Continua de Novartis-MIT; Copresidente del Simposio Internacional sobre Fabricación Continua de Productos Farmacéuticos; director/accionista de la empresa emergente Continuus; y sus intereses están relacionados con asesoría en este ámbito.

Referencias

The 21st Century Cures Act. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-114publ255/pdf/PLAW-114publ255.pdf>. Accessed July 24, 2018.

1. US Food and Drug Administration. Guidance for industry. PAT—a framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance. 2004. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070305.pdf>. Accessed July 24, 2018.
2. Nasr MM, Krumme M, Matsuda Y, Trout BL, Badman C, Mascia S, et al. Regulatory perspectives on continuous pharmaceutical manufacturing: moving from theory to practice: September 26–27, 2016, International Symposium on the Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals. *J Pharm Sci*. 2017; 106(11):3199–3206.
3. International Council for Harmonisation. ICH Q10: pharmaceutical quality system. 2008. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf. Accessed July 24, 2018.
4. Almaya A, De Belder L, Meyer R, Nagapudi K, Lin HH-R, Leavesley I, et al. Control strategies for drug product continuous direct compression—state of control, product collection strategies, and startup/shutdown operations for the production of clinical trial materials and commercial products. *J Pharm Sci*. 2017; 106(4):930–943.
5. International Council for Harmonisation. Q9: quality risk management. 2005. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf. Accessed July 24, 2018.
6. International Council for Harmonisation. ICH continues membership expansion, and advances harmonisation work in electronic standards and pharmaceutical quality. June 22, 2018. <http://www.ich.org/ichnews/press-releases/view/article/ich-assembly-kobe-japan-june-2018.html>. Accessed July 24, 2018.
7. International Council for Harmonisation. ICH Q8(R2): pharmaceutical development. 2009. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf. Accessed July 24, 2018.
1. ASTM International. ASTM E2968-14. Standard guide for application of continuous processing in the pharmaceutical industry. West Conshohocken, PA: ASTM International; 2014.
2. Gretchen A, Cain YT, Cooney C, Garcia T, Bizjak TG, Oyvind Holte H, et al. Regulatory and quality considerations for continuous manufacturing. May 20–21, 2014, Continuous Manufacturing Symposium. *J Pharm Sci*. 2015; 104(3):803–812.
3. US Food and Drug Administration. FDA Docket No. FDA-2017-N-2697-0001. Submission of proposed recommendations for industry on developing continuous manufacturing of solid dosage drug products in pharmaceutical manufacturing; establishment of a public docket. June 23, 2017. <https://www.regulations.gov/docket?D=FDA-2017-N-2697>. Accessed July 25, 2018.

1. International Society for Pharmaceutical Engineering. ISPE 2016 Continuous Manufacturing Conference highlights. *Pharmaceutical Engineering*. 2017; 37(3).
1. Lee SL, O'Connor TF, Yang X, Cruz CN, Chatterjee S, Madurawe RD, et al. Modernizing pharmaceutical manufacturing: from batch to continuous product. *J Pharm Innovation*. 2015; 10(3):191–199.
2. PMDA. PMDA views on applying continuous manufacturing to pharmaceutical products for industry. March 30, 2018. <https://www.pmda.go.jp/files/000223712.pdf>. Accessed July 24, 2018.
8. Continuous manufacturing: challenges and opportunities. EMA Perspectives. March 2017. <http://pqri.org/wp-content/uploads/2017/02/3-DHernan.pdf>. Accessed July 24, 2018.
1. Cole KP, Groh JM, Johnson MD, Burcham CL, Campbell BM, Diserod WD. Kilogram-scale prexasertib monolactate monohydrate synthesis under continuous-flow cGMP conditions. *Science*. 2017; 356(6343):1144–1150.

^a Las opiniones que se presentan en este artículo no representan necesariamente aquellas de las organizaciones para las que trabajan los autores.

^b USP Quality Standards for Pharmaceutical Continuous Manufacturing (PCM) Expert Panel Member.

^c USP Expert Committee Member. d Hovione, East Windsor, NJ, USA. e BASF, Florham Park, NJ, USA.

^f Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA.

^g Enviar toda correspondencia a: Edmond Biba, Scientific Liaison, US Pharmacopeial Convention, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852-1790; tel +1.301.230.3270; e-mail exb@usp.org.

^h DFE Pharma, Paramus, NJ, USA.

ⁱ CDER, FDA, Silver Spring, MD, USA.

^j C-SOPS, Rutgers University, Piscataway, NJ, USA.

^k Patheon, ThermoFisher Scientific Inc., Greenville, NC, USA.

^l MIT, Cambridge, MA, USA.

^m Graz University of Technology, Graz, Austria.

ⁿ Merck and Co., Inc., West Point, PA, USA.

^o Novartis Inc., Basel, Switzerland.

^p GlaxoSmithKline Inc., Collegeville, PA, USA.

^q Colucid Pharmaceuticals, Inc., Andover, MA, USA.

^r Vertex Pharmaceuticals, Boston, MA, USA.

VAISALA

VIEWLINC DE VAISALA BY AKRIBIS.

SISTEMA DE MONITOREO CONTINUO Y ALARMA 21 CFR PART 11

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



EL SISTEMA DE MONITOREO DE VAISALA PROPORCIONA:

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



www.akribis.info

+54 11 5365 7955

INFO@AKRIBIS.INFO

WWW.AKRIBIS.INFO



akribis
sinergizando conocimiento y tecnología

Buenas Prácticas de laboratorios de microbiología-Disposición ANMAT N° 3602/2018 (Texto ordenado por Disposición 3827/18)

Bioq. Inés Rizzo

Inspector Senior de Buenas Prácticas de Fabricación - ANMAT-INAME

La Disposición ANMAT N° 3602/2018 (*Texto ordenado por Disposición 3827/18*) aplica a los aspectos relativos a condiciones de funcionamiento y sistemas de control de calidad utilizados por los establecimientos regulados por ANMAT. En relación a CONTROL DE CALIDAD queda claramente establecido que:

- Cada titular de una autorización de funcionamiento debe tener un departamento de control de calidad con los recursos necesarios, que actúe en forma independiente de los departamentos de producción y garantía de calidad.
- Los laboratorios de Control de Calidad deberán cumplir los lineamientos de ISO 17025:2017 (*General requirements for the competence of testing and calibration laboratories*).

Las exigencias para los laboratorios de control están relacionadas con el diseño de las áreas, con los recursos humanos, el equipamiento, el manejo seguro de las muestras y de la documentación. En particular para los Laboratorios de Microbiología se establece que deben estar separados, provistos de unidades manejadoras de aire propias y con suficiente espacio para evitar confusiones y contaminación cruzada.

Es importante mantener en perspectiva la naturaleza de los materiales a analizar y de los posibles microorganismos presentes, la potencial fuente de contaminación cruzada, así como los requerimientos regulatorios de los productos manufacturados por la empresa farmacéutica. La generación, registro y trazabilidad de datos es la clave para garantizar la seguridad de los resultados.

Personal

De acuerdo a las actividades específicas que se deben desarrollar en el laboratorio de microbiología es importante considerar que los test microbiológicos, la validación de los métodos, el monitoreo microbiológico ambiental y la preparación, manejo y mantenimiento de las cepas de referencia entre otras actividades, deben ser realizados y supervisados por personal con experiencia, cualificados en microbiología o ciencias equivalentes. El personal debe recibir entrenamiento básico y experiencia práctica relevante, antes de estar autorizado a realizar los test correspondientes. El laboratorio debe mantener registros de todo el personal técnico, describiendo su cualificación, entrenamiento y experiencia.

La eficacia de cada técnico debe estar demostrada con

Requerimientos según productos manufacturados

- Test de esterilidad
- Detección, aislamiento, enumeración e identificación de microorganismos (bacteria, hongos y levaduras)
- Control de endotoxinas bacterianas en diferentes materiales (por ejemplo materia prima, agua, productos)
- Control de productos, superficies, vestimenta y medio ambiente
- Ensayos con microorganismos como parte del sistema de control de medios y de métodos

evaluaciones periódicas, se debe realizar una supervisión de la conducta de trabajo para asegurar la eficacia de la formación y el cumplimiento con los controles procedimentales pertinentes. Esta exigencia se basa en el requerimiento de que, además de la formación básica en el sistema de gestión de calidad y en las normas de correcta fabricación, también debe proporcionarse formación continua y debe evaluarse su eficacia práctica. Los programas de formación deben estar disponibles y deben conservarse registros.

Para determinar la **eficacia del analista** podría ser útil generar una matriz de análisis de los resultados obtenidos por cada uno de ellos, con un determinado índice de aceptación (por ejemplo criterios de evaluación puntuados de 1 al 10). De acuerdo a la responsabilidad de su puesto se pueden establecer criterios de evaluación para técnicas básicas como: preparación de placas, técnicas asépticas, preparación de medios, diluciones seriales e identificación, detección de resultados fuera de tendencia o especificación.

El personal solo puede realizar análisis sobre muestras si se evaluó su competencia o si se realizan los controles con adecuada supervisión.

Áreas

Las áreas destinadas a Microbiología deben estar diseñadas con materiales de fácil limpieza y desinfección, con ventanas selladas y herméticas que permitan observar las actividades desde el exterior, puertas interbloqueadas y terminaciones sanitarias. Deben estar diseñadas con suficiente espacio para cada una de las actividades, a fin de evitar mezcla, contaminación, contaminación cruzada y

obtención de resultados falsos positivos o negativos. Deben estar dedicadas y poseer un sistema de tratamiento de aire independiente y separado de las otras áreas, especialmente de las de producción. Los diferentes sectores deben estar Calificados, acorde a las actividades que se realizan (Tabla 1).

Debido a la naturaleza de algunos materiales (p.e. medios estériles vs. organismos de referencia o incubación de cultivos) deben diseñarse espacios de trabajo separados para:

- Lavado y desinfección de manos.
- Manejo de muestras
- Manejo de cepas de referencia
- Preparación y dispensación de medios (con área de enfriamiento)
- Tipo de análisis (control higiénico, esterilidad)
- Registros.

Acceso al laboratorio: Los accesos deben ser restrictos sólo a personal autorizado. El personal debe conocer y estar entrenado en los procedimientos de entrada y salida incluyendo la vestimenta a utilizar, uso particular de cada área/sector, restricciones impuestas de trabajo en cada área, las razones para la imposición de cada restricción y los niveles de contención apropiados. Las esclusas para el cambio de vestimenta deben tener un tamaño adecuado para facilitar la operación.

En caso de que el diseño no permita realizar las actividades en espacios segregados y dedicados debe aplicarse un análisis de riesgo para fundamentar la contención. En esos

casos deben aplicar métodos de descontaminación apropiados y verificados.

La clasificación de las áreas debe basarse en la criticidad de los productos y las operaciones que deben llevarse a cabo en las áreas. Los test de esterilidad deben realizarse en áreas dedicadas con la misma clasificación utilizada para la manufactura de estériles/asépticos (Grado A/B). Debe instalarse un sistema de alarma para poder controlar en todo momento el correcto funcionamiento del sistema de tratamiento de aire. La etapa final de ingreso del personal y de los materiales debe cumplir "at rest" la misma condición de limpieza que el área a la que se ingresa.

Las actividades como preparación de medios, de muestras, recuento de microorganismos deben estar segregadas por espacio o al menos por tiempo. Como ejemplo de actividades separadas por tiempo se puede considerar el manejo del cepario y el control higiénico de los productos que podrían ser realizados en la misma área clasificada aplicando los principios de Análisis de Riesgo, programas de limpieza y descontaminación seguidos de una verificación de la limpieza.

Deben estar instalados manómetros de diferencial de presión en todos los accesos. Deben registrarse las lecturas de los manómetros entre áreas, salvo que posean instalado un sistema de monitoreo continuo validado. Como mínimo las lecturas se deben realizar antes de que el operador ingrese a los vestuarios y al finalizar la actividad. También se debe registrar el diferencial de presión de los filtros del Flujo laminar. Los manómetros deben estar rotulados con indicación del sentido de flujo y la especificación de aceptación.

Equipamiento

Los equipos usados en el laboratorio de microbiología no deben ser utilizados fuera de las áreas del Laboratorio y no deben moverse entre áreas de diferente grado de limpieza, para evitar accidentes no deseados. El laboratorio de microbiología debe organizarse de modo que se minimicen los riesgos de contaminación cruzada. De ser necesario deben estar especificadas las precauciones a tomar.

Como parte del sistema de calidad, deben implementarse programas de calificación, calibración, verificación de funcionamiento, mantenimiento y un sistema de monitoreo de uso de cada equipo e instrumento.

La calificación de **equipos térmicos**, como incubadoras, baños de agua y hornos, cámaras de temperatura controlada, debe demostrar la estabilidad y la uniformidad de la distribución de la temperatura, y debe determinar el tiempo requerido para alcanzar las condiciones de equilibrio tanto inicialmente como en operación, en particular con respecto a los usos típicos, incluyendo posición de elementos en la cámara, altura y espacio entre las pilas de placas de Petri, por ejemplo. Se debe implementar el monitoreo continuo de la temperatura (parámetro crítico de control), su control y registro.

En el caso particular de **Autoclaves**, se requiere que posean registro del ciclo y que las actividades de esterilización y de descontaminación se realicen en equipos separados. Sin embargo, en casos excepcionales, un solo autoclave

Tabla 1: Clasificación de áreas del laboratorio de Microbiología

Zonas	Grado	Propuesto
Recepción de muestras- Preparación de medios- Descarga de autoclaves- Estufas Decontaminación	No clasificadas	Controladas
Descarga autoclave dentro del área de Control de esterilidad	Grado B	ISO 5 (turbulento) <10 ufc/m ³
Control de esterilidad – Flujo laminar	Grado A	ISO 5 (laminar) <1 ufc/m ³
Control de esterilidad – background	Grado B	ISO 5 (turbulento) <10 ufc/m ³
Control Microbiológico – Flujo Laminar	Grado A	ISO 5 (laminar) <1 ufc/m ³
Control Microbiológico – background	Grado C	ISO 7 ≤100 ufc/m ³
Manejo de cepario - Test de promoción de crecimiento – Recuento - Distribución de medios estériles en placas o tubos-Flujo Laminar	Grado A	ISO 5 (laminar) y <1 ufc/m ³

puede ser aceptable, siempre que se tomen precauciones para separar las cargas de descontaminación y esterilización, y que exista un programa de limpieza documentado que aborde el entorno interno y externo de la autoclave. Las autoclaves se deben calificar, acorde al tipo y cantidad de carga, con frecuencia anual. La eficacia de su funcionamiento durante cada ciclo puede verificarse mediante el uso de indicadores químicos o biológicos para fines de esterilización o descontaminación. Las tiras indicadoras deben usarse sólo para demostrar que se ha procesado una carga, no son adecuadas para demostrar que un ciclo se cumplió en forma aceptable.

Para el **equipamiento volumétrico**, como dispensador automático, pipetas mecánicas o dispensadores de medio, se debe realizar y registrar la verificación inicial y programar chequeos regulares para asegurar que funcionan dentro de la especificación requerida. Después de la calificación inicial, se recomienda realizar verificaciones aleatorias de la precisión del volumen entregado por el equipo contra el volumen establecido (en el caso de instrumentos de volumen variable para varios ajustes diferentes). Para el **materi al de vidrio** certificado no se requiere la verificación inicial. Si el proveedor no tiene un sistema de calidad reconocido, los laboratorios deben verificar la idoneidad de cada lote recibido. Los equipos volumétricos desechables de "un solo uso", deben ser adquiridos de empresas con un sistema de calidad reconocido y relevante.

Muestras

Las muestras deben ser representativas del lote que se intenta controlar. El plan de muestreo usado debe justificarse y fundamentarse en una aproximación basada en la gestión de riesgos. Se debe especificar el lugar donde se realiza el muestreo (área clasificada), la cantidad a muestrear, la forma de realizar el muestreo (técnica, utensilios a utilizar, operarios autorizados, vestimenta), el envase a utilizar, la rotulación, el transporte y las personas calificadas para realizar la operación. Las muestras deben manejarse de manera que se minimicen los riesgos de confusión y protegerlas de condiciones de almacenamiento adversas. Deben existir instrucciones del lugar de almacenamiento y del tiempo máximo para realizar el control correspondiente. Las condiciones del almacenamiento deben especificarse, monitorearse y registrarse, para minimizar los cambios de la calidad microbiológica inicial de las muestras.

Los reactivos de laboratorio, las soluciones, los patrones de referencia y los medios de cultivo se rotularán con la fecha de preparación, de apertura, fecha de caducidad y la firma de la persona que los haya preparado.

Cepas de referencia

Los cultivos de referencia se utilizan para la promoción de crecimiento de los medios de cultivos, para validación de métodos, verificación de la idoneidad de los test aplicados y para evaluar el desempeño continuo. Los laboratorios deben usar cepas de referencia obtenidas de colecciones internacionales reconocidas. La colección de cepas de referencia debe estar conformada por las indicadas en

la Farmacopea Argentina VII Ed. Las cepas de referencia pueden ser subcultivadas una vez para generar el stock. Se deben realizar ensayos de pureza y pruebas bioquímicas. Se recomienda el almacenamiento de las cepas stock en freezer o liofilizadas. Los cultivos de trabajo para la rutina deben ser obtenidos de las cepas stock. Si el stock se descongeló no puede ser almacenado nuevamente y reusado. Sólo se permite utilizar las cepas hasta el quinto repique o pasajes de la cepa original. El laboratorio debe demostrar que no se han originado cambios relevantes en las propiedades de la cepa. Se pueden adquirir cepas comerciales con identificación del número de repiques, las que solo pueden ser usadas como cultivos de trabajo.

Medios de Cultivo

Los medios pueden prepararse internamente o adquirirse parcial o totalmente preparados. Los fabricantes/proveedores deben estar aprobados y calificados. El proveedor calificado puede certificar algunos de los parámetros de calidad. Es importante que se tenga en consideración los requerimientos de que: la promoción del crecimiento debe realizarse en todos los medios en cada lote y en cada envío y la idoneidad de todos los medios de cultivo debe verificarse antes de su uso. Cuando el proveedor de medios proporciona certificación de promoción de crecimiento por lote de medios y las condiciones de transporte han sido calificadas, el usuario puede confiar en el certificado del Fabricante, realizando promoción de crecimiento, programadas, por ejemplo por envase/lote recibido.

Se debe seguir las instrucciones del proveedor para la preparación de los medios. Los microondas no deben usarse para la fusión de medios debido a la distribución inconsistente del proceso de calentamiento.

El uso adecuado de los medios de cultivo, diluyentes y otros líquidos de suspensión debe verificarse, cuando corresponda, con respecto al porcentaje de recuperación de organismos. Debe demostrarse una recuperación del 50-200% (después de la inoculación de no más de 100 unidades formadoras de colonias (ufc); Inhibición de organismos no diana; Propiedades bioquímicas (diferenciales y de diagnóstico); y otras propiedades apropiadas (por ejemplo pH, volumen y esterilidad).

La distribución de los medios después de la esterilización debe realizarse bajo flujo de aire unidireccional para minimizar el potencial de contaminación ambiental. Esto debe considerarse un requisito mínimo para que los medios se utilicen en los ensayos, tanto de productos estériles como no estériles. También se debe realizar bajo flujo laminar el enfriamiento de los medios, ya que las tapas de los contenedores deberán retirarse para evitar la acumulación de condensación.

Monitoreo ambiental de partículas viables

El monitoreo microbiológico de las áreas destinadas a realizar el Test de Esterilidad debe llevarse a cabo durante cada sesión en condición dinámica - de operación (Tabla 2). Deben establecerse los límites de aceptación incluyendo límites de alerta y acción para la contaminación micro-

Tabla 2 Límites recomendados de a contaminación microbiana(a)

Grado	Muestra de aire ufc/m3	placas de sedimentación ufc/4 horas ^(b)	placas de contacto ufc/placa	impresión de guantes 5 dedos ufc/guante
A ^(c)	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Notas: (a) Se trata de valores medios.

(b) Cuando las placas de sedimentación individuales se expongan durante menos de 4 horas, deberán definir los límites de alerta y acción propios.

(c) El valor esperado es "0" ufc, cualquier recuperación de 1 ufc o mayor debe ser investigada

biológica. Se deben realizar estudios de tendencias de los resultados obtenidos.

Se debe realizar el monitoreo en cada operación utilizando muestreo de aire por impacto, placas de contacto, placas de exposición. Además debe realizarse el control de guantes del personal asignado.

Para el monitoreo con placas de exposición para Hongos y Levaduras pueden seleccionarse medios selectivos como OGY- Oxytetracycline Glucose Yeast Extract Agar o SGA - Sabouraud Glucose Agar e incubarse a 20-25°C al mínimo por 5 días. Para Bacterias se pueden utilizar PCA -Plate Count Agar o TSA- Tryptic Soya Agar con una incubación a 30-35°C por 48 horas. La ubicación de los puntos de muestreo para el monitoreo de rutina debe estar documentado, así como la duración de la exposición o toma de muestra y la frecuencia de cada uno de los métodos empleados para realizarlo.

Cualquier modificación de la metodología implica realizar ensayos preliminares de Efectividad de los medios de cultivo y validez del método con microorganismos de referencia y con cepas salvajes (cepario propio).

Documentación

El manejo de la documentación, como parte del sistema de calidad farmacéutica, es crítico. Deben existir procedimientos relacionados con muestreo, manejo de muestras, descripción de métodos, manejo de equipos e instrumentos, asignación de tareas acorde a la cantidad y capacitación de los analistas, registros de datos y emisión del certificado de análisis. Deben redactarse y aplicarse, entre otros, Procedimientos y Programas que abarquen: ensayos de los materiales y productos en las diferentes fases de la fabricación, describiendo los métodos y equipos que deben utilizarse; Monitoreo de aire por impacto, por placas de sedimentación y/o de contacto; Control de temperatura y diferenciales de presión, con sus límites de alerta y acción definidos, Análisis de tendencias de los resultados del monitoreo ambiental con frecuencia definida, Análisis de resultados fuera de especificación o de tendencia, Limpieza,

desinfección e higiene acorde a los programas de limpieza y sanitización establecidos, tratamiento de derrames.

Validación de métodos: Los métodos incluidos en Farmacopea Argentina o internacionales reconocidas se consideran validados. Los métodos no incluidos en Farmacopeas deben ser validados antes de su uso determinando precisión, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, linealidad y robustez. Se deben aplicar para el análisis de los resultados métodos estadísticos.

Para los métodos seleccionados se debe verificar la adecuación de los mismos para los productos específicos a evaluar. Los efectos potencialmente inhibitorios de las muestras deben ser tenidos en cuenta determinando la recuperación de bacterias, hongos y levaduras y de corresponder microorganismos patógenos. El laboratorio debe realizar la verificación de idoneidad incluyendo controles positivos y negativos antes de incluirlos como métodos de rutina.

Expresión de resultados

Los resultados de las pruebas cualitativas deben informarse como "detectados / no detectados en una cantidad o volumen definido". También se pueden expresar como "menos de un número especificado de organismos para una unidad definida" donde el número especificado de organismos excede el límite de detección del método y esto ha sido verificado.

En los datos en bruto, el resultado no debe darse como cero para una unidad definida a menos que sea un requisito reglamentario. Sólo se puede usar un valor reportado de "0" para la entrada de datos y cálculos o análisis de tendencias en bases de datos electrónicas.

La implementación de Buenas Prácticas de Laboratorio y de documentación, deben permitir verificar la trazabilidad de todas las operaciones realizadas a partir de una evaluación de un certificado de calidad emitido. Las muestras analizadas, los medios de cultivos empleados, los ciclos de autoclavado y la verificación de su idoneidad, las cepas utilizadas con el número de repique correspondiente, las temperaturas y tiempos de incubación, fecha del análisis y de la emisión del resultado, quienes participaron y quienes verificaron cada una de las actividades. Finalmente quien fue el responsable de evaluar y emitir el certificado con el resultado final. ■

Referencias

1. BPF Disposición ANMAT N° 3602/18 (Texto ordenado por Disposición 3827/18)
2. ISO 17025:2017 (General requirements for the competence of testing and calibration laboratories).
3. WHO Technical Report Series, No. 961, 2011
4. Farmacopea Argentina VII Ed.

La pandemia es una buena oportunidad para aprender a liderar de forma remota y realmente delegar

Lic. Claudia Roitman, Consultora Ziel,
consultoraziel@gmail.com, Tel. (11) 6573-2577

En los distintos procesos de coaching a ejecutivos que se presentan en estos momentos se repite la dificultad que surge en estos momentos de cuarentena, en cuanto a lo que significa liderar a un equipo de colaboradores que están remotos y las dificultades que van surgiendo en la delegación de tareas, y en el liderazgo a la distancia.

Los reclamos más frecuentes de los líderes son

- Tardan más que lo habitual.
- Los resultados no son los esperados.
- No me entendieron, no me consultaron a pesar de que está claro que no comprendieron.
- Llamo y no los ubico, están haciendo tareas personales.
- No se pueden concentrar, son muchas las faltas u observaciones.
- Se enfría el vínculo, sólo hablamos de trabajo.
- Y otros similares.

De parte de los colaboradores las quejas son

- Me cuesta encontrar la tranquilidad para enfocarme en las tareas encomendadas.

- Tengo poca dedicación por parte de mi jefe.
- No tengo los objetivos claros, todas las herramientas que preciso.
- Los plazos no los puedo cumplir, surgen temas personales.
- Mi día es más largo, me contactan a cualquier hora.
- Otras quejas similares.

Está claro que en este contexto las competencias que el líder debe implementar no son las mismas si el colaborador es remoto. Claramente el liderazgo a ejercer debe modificarse.

En nuestra experiencia; consideramos fundamental tener en cuenta que el contacto es puntual y es fundamental que éste sea óptimo. Esta debería ser la premisa fundamental. No podemos darnos el lujo de desorientar o desmotivar en este contexto, ya que necesitamos que el colaborador pueda dar lo mejor de sí mismo, y es aquí donde empiezan a surgir las preguntas, que para nosotros, los profesionales de recursos humanos son basales: ¿Cuánto conozco a mi reporte y sus necesidades? ¿Lo estoy liderando desde el conocimiento personal, o desde un frío resultado? Es un

La matriz de administración del tiempo



dilema más que interesante y útil poder desarrollar, pero deberíamos ocuparnos en otro artículo.

En general cuando consulto a los líderes si delegan correctamente, podemos decir que un 90% nos confirman que así es, pero a la su vez suelen comentar que el día no les alcanza. Entonces, y aquí surge otro interrogante, si realmente delegan eficientemente ¿Porqué el día debería ser más largo?

Si están dentro de grupo de líderes, nos gustaría compartirlas algunas claves que han ayudado a muchos ejecutivos a lo largo de los años.

Tener en cuenta la matriz de delegación que adjuntamos en el cuadro siguiente, para ser efectivos en ese proceso. No olvidarse que el grado de profesionalidad y la carga de trabajo que cada uno de los colaboradores tiene son las otras variables a considerar, a la hora de distribuir objetivos a cumplir.

Una vez que la tarea está bien repartida entre los colaboradores, es fundamental aceptar que cada uno resuelve el problema de acuerdo a sus propias estrategias, que la forma de quien delega no es la única aceptable o correcta, que hay muchos caminos que llevan a la meta, y que lo importante es llegar eficientemente.

Por lo tanto la tarea como líder con colaboradores remotos debería ser la de dar los lineamientos y definir los resultados deseados, incluyendo el plazo y asegurarme que fueron comprendidos. Una buena forma es preguntar o pedir que confirmen lo que comprendieron o interpretaron.

Luego, según la complejidad del objetivo, puedo solicitar ir comprobando el avance del mismo coordinando encuentros virtuales para ir chequeando el buen rumbo del mismo.

Al estar cerca del plazo, chequear que el mismo se va a poder respetar.

Asimismo, deben considerar que dado que contexto actual en el que el colaborador se está desempeñando y los recursos que tiene a mano, pueden no ser los ideales, en-

tonces, debo considerarlos a la hora de acordar el plazo de entrega de lo solicitado.

Es fundamental trabajar en cada contacto con mi colaborador un tiempo para entender en que contexto trabaja, y que facilitadores u obstáculos podría tener para cumplir la tarea (los hijos a cargo, las tareas del hogar, los padres, la falta de concentración, internet que no está disponible, etc.).

Siempre, y en todo momento, tener escucha activa empática para poder ir regulando las exigencias.

Nunca deben contactarse fuera del horario de trabajo, a no ser que se trate realmente de una emergencia.

Entender que esta pandemia a todos nos afecta, pero que reaccionamos de distinto modo y que las circunstancias en las que la atravesamos pueden ser diferentes. Uno puede disponer de una computadora y un espacio de oficina mientras que otro no, ya que quizás podría tener que compartirla, o mismo trabajar en un lugar común de su hogar, la mesa de la cocina, donde la conexión podría ser más veloz allí.

Muchas situaciones se dan en simultáneo, por ejemplo el jefe puede estar preocupado por sus hijos, el colaborador por sus padres, para el caso puede estar pensando en hacer la lista del supermercado, mientras que el otro como llega a fin de mes, y así se puede dar muchas situaciones por todas conocidas.

Esta pandemia pasará pero seguramente el trabajo en forma remota vino para quedarse, cada vez más habrá casos donde nuestros colaboradores no estarán presencialmente y tendremos que liderarlos desde la distancia, ¿Que buena oportunidad para entrenarnos, no les parece? ■

Lic. Claudia Roitman: cuenta con más de 30 años de experiencia en la industria farmacéutica, cumpliendo roles en Recursos Humanos dentro de organizaciones Multinacionales y Nacionales. Desde hace tres años lidera la Consultora ZIEL colaborando con un gran número de Laboratorios en el país y LATAM.

Junto a la Industria Farmacéutica para lograr una óptima comunicación

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

almazen
de medios

Diseño de Imagen Corporativa y
Gestión Integral de Medios

www.almazendemedios.com.ar

(011) 4790-9834

Mejora de los procesos - Capacidad de procesos

Dr. Néstor Oscar Aversa
Director Espiral de Calidad



Introducción

En la disposición ANMAT 3602-2018 modificada por la disposición ANMAT 3827-2018 (denominada como Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos de Uso Humano) se menciona en diversos párrafos las palabras “**mejora continua**”, como se detalla en el capítulo 1 “Sistema de Calidad Farmacéutico” y en el anexo 8 “Gestión de riesgos para la calidad”.

En ambos se destaca la importancia de la implementación de la mejora continua como innovación que debe formar parte a lo largo del ciclo de vida del producto.

Quien introdujo por primera vez el concepto de “**mejora continua**” fue Joseph Juran a mediados del siglo XX con la trilogía planear, controlar y mejorar la calidad mediante la participación del personal de todos los sectores de la empresa.

Para poder conocer si se mejora o no un proceso es imprescindible la **medición del mismo** y para ello baste recordar el siguiente concepto:

Cuando “algo” se puede medir estamos queriendo expresar en números lo que sabemos sobre ese “algo”. Cuando lo que sabemos de ese “algo” no lo podemos expresar en números, nuestro conocimiento es magro e insatisfactorio. Lord Kelvin (1883)

Más allá de la herramienta de medición elegida, es fundamental la medición inicial y luego de las diferentes propuestas, volver a medir y comparar los resultados.

Para el personal de planta esa mejora será un índice o factor determinado. Para la alta dirección (además del cumplimiento de los aspectos regulatorios) esa mejora debe traducirse en reducción de costos (\$).

Una herramienta muy empleada que será detallada en este artículo es la **Capacidad de Procesos**.

1) Conceptos generales

- Un proceso es capaz cuando produce productos o servicios (de ahora en más productos) que se hallan dentro de las especificaciones establecidas por el cliente (*laboratorio*) o ente regulador.
- Su cálculo permite determinar el nivel de porcentaje/partes por millón de unidades defectuosas en la **población** bajo control, aunque en las **muestras** no se hallan detectado unidades defectuosas.

- Un proceso puede hallarse dentro de control aún con variaciones aleatorias, por ejemplo, en el diseño de la máquina, en su mantenimiento preventivo, los equipos de medición, personal involucrado, **pero no necesariamente significa que su capacidad del proceso sea satisfactoria**.
- Solo puede medirse y *evaluarse* cuando la variable en estudio (no atributos) y sus datos se distribuyan **normalmente**.
- Requiere para su cálculo datos relativos a la tendencia central (promedio) y dispersión (rango o desviación estándar) con no menos de 20-25 pares de datos (**muestras**).
- Las especificaciones están relacionadas con **aspectos legales o requisitos establecidos por los clientes**.
- Los límites de control están asociados con las **variaciones del proceso**.
- La estimación a través de la **tendencia central** (promedios) nos entrega la variación **entre** subgrupos durante el *tiempo analizado*.
- La estimación a través de la **dispersión** (rango o desviación estándar) da la variación **dentro** de los subgrupos durante el *tiempo analizado*.
- Los límites de control son **experimentales y no especificaciones: (promedio $\pm$ 2 y 3 desviaciones estándar)**, salvo cuando en la tendencia central se expresen **datos individuales**.
- Las **especificaciones** se determinan en un “**papel**” (límites regulatorios o de clientes).
- La relación entre las especificaciones (**teoría**) y el proceso (**práctica**) constituye, con su cálculo, la **capacidad de procesos**.

Notas importantes:

- 1) Habitual y erróneamente se grafica solo el promedio, por lo tanto, es necesario previamente modificar las cartas de control e incluir el rango o desviación estándar además de los promedios. **No debe emplearse uno solo de dichos gráficos.**
- 2) Para construir los límites de control para cualquier variable bajo control (tanto para el promedio como rango o desviación estándar) hay que acudir a las cartas correspondientes donde se debe tener en cuenta los grados de libertad teniendo en cuenta el tamaño de la muestra **n** y según se observa a continuación:

n	A	A2 for XbarR	A2 for Median	A3	c4	1/c4	B3	B4	B5	B6	d2	1/d2
2	2.121	1.881	1.881	2.659	0.798	1.253	0	3.267	0.000	2.606	1.128	0.887
3	1.732	1.023	1.187	1.954	0.886	1.128	0	2.568	0.000	2.276	1.693	0.591
4	1.500	0.729	0.796	1.628	0.921	1.085	0	2.266	0.000	2.088	2.059	0.486
5	1.342	0.577	0.691	1.427	0.940	1.064	0	2.089	0.000	1.964	2.326	0.430
6	1.225	0.483	0.549	1.287	0.952	1.051	0.03	1.97	0.029	1.874	2.534	0.395
7	1.134	0.419	0.509	1.182	0.959	1.042	0.118	1.882	0.113	1.806	2.704	0.370
8	1.061	0.373	0.432	1.099	0.965	1.036	0.185	1.815	0.179	1.751	2.847	0.351
9	1.000	0.337	0.412	1.032	0.969	1.032	0.239	1.761	0.232	1.707	2.970	0.337
10	0.949	0.308	0.362	0.975	0.973	1.028	0.284	1.716	0.276	1.669	3.078	0.325
11	0.905	0.285	0.350	0.927	0.975	1.025	0.321	1.679	0.313	1.637	3.173	0.315
12	0.866	0.266	0.316	0.886	0.978	1.023	0.354	1.646	0.346	1.610	3.258	0.307
13	0.832	0.249	0.307	0.850	0.979	1.021	0.382	1.618	0.374	1.585	3.336	0.300
14	0.802	0.235	0.281	0.817	0.981	1.019	0.406	1.594	0.399	1.563	3.407	0.294
15	0.775	0.223	0.275	0.789	0.982	1.018	0.428	1.572	0.421	1.544	3.472	0.288
16	0.750	0.212	0.255	0.763	0.983	1.017	0.448	1.552	0.440	1.526	3.532	0.283
17	0.728	0.203	0.251	0.739	0.985	1.016	0.466	1.534	0.458	1.511	3.588	0.279
18	0.707	0.194	0.235	0.718	0.985	1.015	0.482	1.518	0.475	1.496	3.640	0.275
19	0.688	0.187	0.231	0.698	0.986	1.014	0.497	1.503	0.490	1.483	3.689	0.271
20	0.671	0.180	0.218	0.680	0.987	1.013	0.51	1.49	0.504	1.470	3.735	0.268
21	0.655	0.173	0.217	0.663	0.988	1.013	0.523	1.477	0.516	1.459	3.778	0.265
22	0.640	0.167	0.210	0.647	0.988	1.012	0.534	1.466	0.528	1.448	3.819	0.262
23	0.626	0.162	0.203	0.633	0.989	1.011	0.545	1.455	0.839	1.438	3.858	0.259
24	0.612	0.157	0.197	0.619	0.989	1.011	0.555	1.445	0.549	1.429	3.895	0.257
25	0.600	0.153	0.191	0.606	0.990	1.010	0.565	1.435	0.559	1.420	3.931	0.254

30 AÑOS
1990-2020



Creciendo Juntos

DX
DROMEX
ARGENTINA

Gran promedio $\bar{\bar{x}} = (\sum_{i=1}^k \bar{x}_i)/k$

Límite Control para promedios $= \bar{\bar{x}} \pm 3s_{\bar{x}} = \bar{\bar{x}} \pm A_2 \bar{R}$

Límite Control Superior para Rango $= D_4 \bar{R}$

Límite Control Inferior para Rango $= D_3 \bar{R}$

Veamos en un ejemplo. Para un tamaño de muestra de $n=9$ se observa en tabla que el factor A_2 corresponde a un valor 0,337 y así sucesivamente.

2) Cálculo de la capacidad de procesos (Cpk)

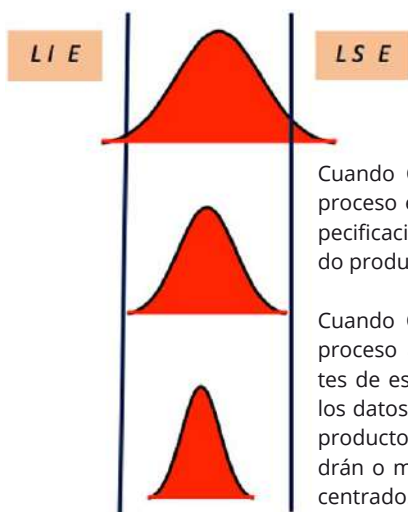
$$Cpk = \frac{\min[\bar{x} - LIE, LSE - \bar{x}]}{3s} \quad \text{ó} \quad \frac{LSE - \bar{x}}{3s}$$

Donde:

- C_{pk} = Capacidad de procesos
- $\bar{x}$ = Gran promedio
- LIE = Límite inferior de especificación
- LSE = Límite superior de especificación
- s = Desviación estándar de los valores individuales

y la estimación de la desviación estándar (s) puede hacerse según:

Donde: $\bar{R}$ = rango promedio y d_2 = factor de tabla para grados de libertad ($n-1$)



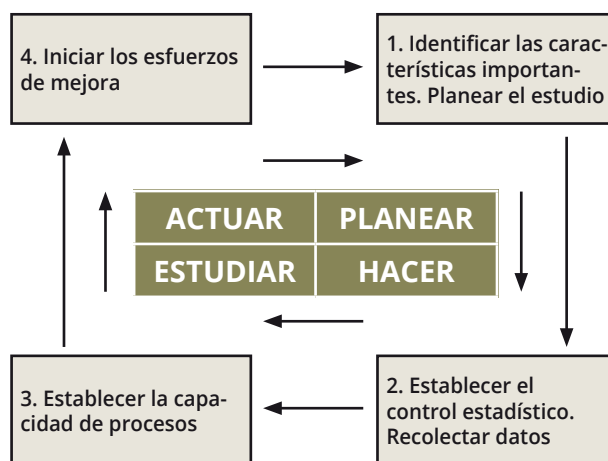
Cuando $C_{pk} < 1$ la variación del proceso excede los límites de especificación, se están produciendo productos defectuosos.

Cuando $C_{pk} = 1$ la variación del proceso apenas cumple los límites de especificación (99,73 % de los datos). Un mínimo del 0,3% de productos defectuosos se obtendrán o más si el proceso no está centrado.

Cuando $C_{pk} > 1$ la variación del proceso es menor que los límites de especificación (99,73%), los datos fácilmente cumplirán la especificación y si el proceso no está centrado pueden obtenerse un mayor porcentaje de productos defectuosos.

La capacidad de procesos no solo debe emplearse para evaluar cuanta proporción de la población se halla fuera de especificaciones, sino también como parte de un proceso de mejora (expresado en la “**ganancia**” de menos unidades defectuosas).

Puede asemejarse su interpretación al ciclo de **Deming**:



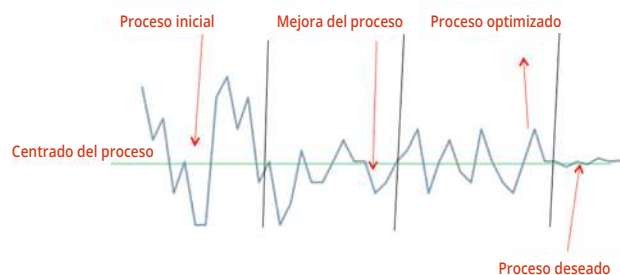
3) Implicancias prácticas

Como se puede apreciar de la fórmula de C_{pk} , esta variable solo depende del promedio, desviación estándar y cuan amplias o no sean las especificaciones del proceso.

Para un proceso dado, las especificaciones en general son constantes.

Tendremos mejor capacidad de procesos cuando éste se encuentre centrado (donde el numerador adquiere su máximo valor) y la desviación estándar sea mínima (para lo cual el denominador adquiere su mínimo valor posible).

El problema se traduce en poder controlar la dispersión dado que generalmente el proceso puede estar centrado.



Para llegar al proceso optimizado deben tenerse en cuenta lo siguiente:

- Mantenimiento preventivo de equipos.
- Calibración de instrumentos.
- Calificación de equipos.
- Procedimientos de medición.
- Procedimientos estandarizados.
- Capacitación del personal.

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/IEC 17025:2005.



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



Si aún así no logramos llegar al **proceso deseado es imprescindible modificar el diseño del proceso que puede implicar la modificación del mismo, cambio o modificación de equipos por citar los ejemplos más frecuentes.**

4) Cálculo de porcentaje de unidades defectuosas

Se desprende de la fórmula de la capacidad de procesos que el índice Cpk es un valor de **Z de la distribución normal.**

$$Cpk = \frac{\min \left| \bar{x} - LIE \right|}{3s} \quad \text{ó} \quad \frac{\left| LSE - \bar{x} \right|}{3s}$$

El numerador es un promedio (**m**) (expresado como límite de especificación, es decir un valor teórico) /3 * **s** por lo tanto

$$Z = 3 * Cpk.$$

Para comprender el siguiente párrafo es necesario disponer de una tabla de probabilidades de la Distribución Normal.

Supongamos que el Cpk es 0,7 el valor Z será:

$$Z = 3 * 0,7 = 2,1$$

corresponde un área por fuera de la curva (suponiendo para simplificar el cálculo, que el proceso está centrado y para ello acudiendo a una tabla de la distribución normal con suficientes dígitos significativos) el área por fuera del valor $\pm 2,1$ (a ambos lados) indicará el porcentaje de unidades que en la población estarán fuera de especificaciones es $1,79\% * 2 = 3,58\%$.

Si al mejorar el proceso ahora el valor será calculado de $Z = 3 * 1,2 = 3,6$ el porcentaje por fuera de especificaciones será del $0,02\% * 2 = 0,04\%$ con lo cual se puede calcular la mejora obtenida en porcentaje y por lo tanto la **"ganancia"** en reducción de costos.

5) Ejercicios

1) Los estudios de capacidad de procesos sobre 4 máquinas diferentes dieron los siguientes resultados (peso de comprimidos):

Máquina número	Promedio (g)	Desviación estándar
1	1,495	0,030
2	1,520	0,050
3	1,500	0,060
4	1,498	0,060

La especificación del peso individual que se halla bajo estudio es $1,500 \text{ g} \pm 0,150\text{g}$. Si el valor promedio puede ser fácilmente modificado por ajuste de la máquina, ¿Cuál es la mejor máquina para usar?

Resolución: En base a la suposición que el peso promedio puede centrarse, la mejor capacidad de procesos se obtendrá con la máquina que tenga menor dispersión, por lo tanto será la máquina 1.

Justificación:

*Máquina 1) $Cpk = (1,650 - 1,500) / (3 * 0,030) = 1,67$*

*Máquina 2) $Cpk = (1,650 - 1,500) / (3 * 0,050) = 1,00$*

*Máquinas 3) y 4) $Cpk = (1,650 - 1,500) / (3 * 0,060) = 0,83$*

*Conclusión: La primera opción es emplear la máquina 1 y luego la 2 (capacidad marginal). No se recomienda el empleo de las máquinas 3 y 4 dado que su Cpk es < 1 . **Importante concepto a emplear en la validación de procesos.***

2) Basado en el ejercicio anterior, si el valor promedio no puede ser fácilmente modificado por ajuste de la máquina y no es posible ni re-trabajo ni reparación, ¿Cuál es la mejor máquina para usar?

Resolución: Calcularemos la Capacidad de procesos para cada máquina:

*Máquina 1) $Cpk = (1,495 - 1,350) / (3 * 0,030) = 1,61$*

*Máquina 2) $Cpk = (1,650 - 1,520) / (3 * 0,050) = 0,87$*

*Máquina 3) $Cpk = (1,650 - 1,500) / (3 * 0,060) = 0,83$*

*Máquina 4) $Cpk = (1,498 - 1,350) / (3 * 0,060) = 0,82$*

Conclusión: En este caso la única opción es la máquina 1. ■

Diseño gráfico y
comunicación visual

Virginia Gallino

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

Imagen institucional / Logotipos / Revistas, folletos y flyers digitales / Libros / Retoque fotográfico / ebooks

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



El ingenio a la orden de la necesidad

Nuevas compañías producen protectores faciales con PVC grado medicinal



klöckner pentaplast

Este período de cuarentena, en el que ya llevamos varias semanas, ha sido realmente muy duro para muchas compañías que han visto disminuida la oportunidad de producción y generación de dividendos tanto para su propia subsistencia como para honrar los sueldos de sus empleados. Muchas se han sentido amenazadas seriamente desde el punto de vista financiero y esto ha hecho que resurjan, desde sus más profundos reflejos de subsistencia, la inventiva de realizar otros productos, que no son de su propio conocimiento y experiencia, a aplicaciones no típicas de sus negocios habituales.

Tal es el caso de los flamantes nuevos productores de **máscaras protectores faciales** tan apreciadas primeramente por nuestro personal de Salud de Hospitales y Clínicas, así como también el personal de seguridad: Policías y Ejército. Todos ellos han sido y siguen siendo la primera línea expuesta al Covid-19 y que no han tenido descanso alguno desde el inicio de esta cuarentena, por lo contrario, continuaron siempre sus labores con riesgo de contraer esta enfermedad.

Esto ha hecho que muchas compañías se hayan reconvertido en productores de máscaras, así como también hayan surgido emprendimientos personales y grupales de este tan preciado dispositivo, tanto para la comercialización como para la donación.

Hemos visto todo tipo de método de fabricación, desde



fabricantes unipersonales aislados produciendo la vincha con impresoras 3D y/o cortando las láminas plásticas con láser, hasta compañías que han reacondicionado sus sistemas y procesos para la fabricación a mayores escalas mediante diversos métodos.

Existen grupos concentrados de impresores 3D y cortadores por láser y Cámaras que los agrupan

que en conjunto con proveedores de láminas plásticas ofrecen máscaras generalmente para donación. En este enlace podrán encontrar muchos de estos grupos: <https://www.argentina.gob.ar/ciencia/prioridadcoronavirus/iniciativas-en-curso>

Compañías gráficas y habituales termoformadores de blisters y bandejas para alimentos readaptan sus sistemas para troquelar y cortar las láminas, muchos de ellos han optado por realizar las máscaras **íntegramente con film de PVC**, tanto la vincha o cinta de PVC + la placa protectora. Esto les ha permitido realizar todo el dispositivo **con una sola materia prima** lo cual ha simplificado notoriamente la logística de movimiento de materiales, más aún en esta etapa de prohibición de circulación que nos ha tocado vivir.

Algunas de estas empresas gráficas con líneas de corte y troquelado automático de alta velocidad logran fabricar 3000 máscaras por hora utilizando film de PVC que por tratarse de un polímero de menor dureza que otros plásticos disponibles, logra estas altas productividades y mayor vida útil de las cuchillas o matrices de corte.





Hay un notorio ejemplo de una de estas compañías que por lograr el proceso más eficiente y productivo le ha permitido tener la capacidad para donar protectores faciales en grandes cantidades a Hospitales Públicos Nacionales y Provinciales de la Argentina, a Comedores y otras Instituciones sin fines de lucro que normalmente no cuentan con presupuestos. Para ellos las personas en la primera línea en contacto con el virus han sido su objetivo, refiriendonos a médicos, enfermeras y personal de la salud, como también a las fuerzas policiales y del ejército.



Todas las ideas han sido útiles, las más productivas y las menos productivas, absolutamente todas ellas suman a estas campañas de donación que vemos por todos lados en las redes, en los periódicos y en la televisión.



Hay varios factores de importancia por los cuales la elección de PVC grado medicinal como polímero para esta aplicación tiene sus ventajas.

Por su resistencia a líquidos y polvos, por estar dentro del grupo de plásticos de muy buena transparencia y además justamente por tratarse de un film que normalmente se utiliza para la **fabricación de blisters farmacéuticos** a diferencia de otros polímeros presentes en el mercado que no aplican para este uso.



El film de PVC grado médico es fabricado en Argentina por Klöckner Pentaplast y está formulado acorde a:

- Resolución GMC N° 32/10 según Código Alimentario Argentino, la cual refiere a la medición de migraciones totales (alimentos ácidos, no ácidos y grasos)
- Farmacopea Argentina 2013 edición 7, capítulo 590 y USP (United States Pharmacopeia) capítulo 661, en cuanto a las mediciones de metales pasados
- Determinación de VCM, también acorde a Farmacopea Nacional Argentina 7° edición.
- Medición de INTI Plásticos de ftalatos acorde a Norma BS EN 14372

No se recomiendan las láminas anti-fog (las que no se empañan) debido a que estas láminas tienen aplicado un coating especial que de todas maneras se quita con el primer lavado; por eso son preferibles los diseños de máscaras abiertas en su parte superior lo cual impide que se empañen y promueven una más confortable respiración.

Las máscaras pueden reusarse, los productos recomendados para lavar las superficies de estos dispositivos son:

- Alcohol (70%) diluido en agua (30%)
- Dilución de 50 ml de lavandina en 1 litro de agua
- Agua y jabón neutro con secado con papel absorbente

En particular las máscaras que son íntegramente hechas con láminas de PVC (cinta + placa protectora), son más fáciles de limpiar que aquellas con vinchas o piezas inyectadas generalmente con formas más intrincadas.



En cuanto a las regulaciones sanitarias de las máscaras protectoras faciales lo que hay para decir es que el ANMAT no las considera un producto médico siempre y cuando el fabricante no lo promocioe para tal fin ni le atribuya prescripciones médicas.

Por su parte el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Inno-

vacación en el marco de una campaña nacional para la producción solidaria de elementos de protección personal, informa las **recomendaciones técnicas** para los protectores faciales basándose en que los mismos cumplan con normativas de “seguridad” UE estándar 86/686/CEE, EN 166/2002, ANSI/ISEA Z87.1-2010, o equivalente, no considerándolas tampoco un producto médico.

<https://www.argentina.gob.ar/ciencia/prioridadcoronavirus/anmat>

Pueden también consultar detalles en el siguiente enlace donde encontrarán planos y recomendaciones de buenas prácticas para fabricación de máscaras, se menciona la importancia de la desinfección de manos, utilización de guantes y barbijos, mantención del lugar de trabajo ventilado, una vez terminada la producción cerrar la caja y mantenerla en reposo durante 4 días ya que el tiempo que se estima que el virus puede vivir en el plástico es aproximadamente 90 hs.

<https://www.argentina.gob.ar/ciencia/prioridadcoronavirus/planos-recomendaciones-y-buenas-practicas>

A diferencia de lo que muchos piensan, otra gran ventaja que presenta el Policloruro de Vinilo (PVC) frente a otros polímeros estándar y disponibles en el mercado son sus características especiales que lo hacen el plástico más sustentable.

El PVC es un polímero totalmente reciclable, su símbolo de reciclado es fácilmente reconocible por el siguiente logo:



La sustentabilidad es últimamente el foco de muchas compañías y la preocupación de las poblaciones, pero el conocimiento es limitado y muchas veces no se sabe dónde recurrir en busca de información científicamente válida.

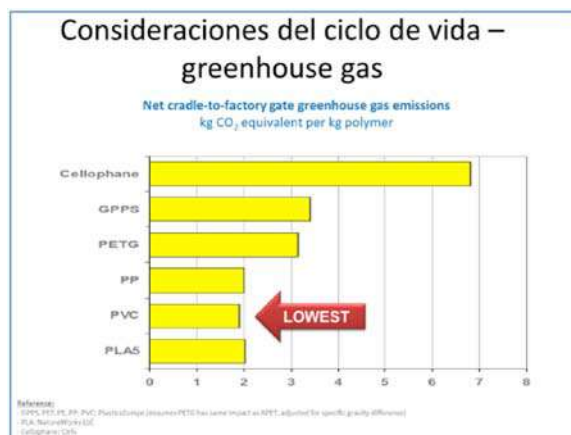
Muchos tienen una percepción de lo que es sustentable, pero frecuentemente la percepción no concuerda con la realidad.

El **ciclo de vida** es una herramienta útil que ayuda a separar los hechos de la ficción, estos estudios consideran la fabricación desde el origen hasta el producto final. Se analizan las siguientes propiedades:



Según estos resultados se concluye que para producir 1 kg de PVC se requiere comparativamente mucha **menos energía** que para fabricar 1 kg de otros polímeros y a su vez el PVC es el plástico de **menor emisión de gases de efecto invernadero**.

Por otra parte, el PVC requiere menos combustible fósil que cualquier otro plástico básico porque, a diferencia de



otros termoplásticos que se derivan completamente del petróleo, el PVC se fabrica a partir de dos materiales de partida:

- 57% cloruro de sodio o sal común (recurso renovable)
- 43% derivado de materias primas de hidrocarburo.

El PVC, por lo tanto, es mucho menos dependiente del petróleo que otros termoplásticos 100% derivados del petróleo (recurso no renovable)

La conclusión de este análisis de ciclo de vida es que el PVC es un polímero muy amigable con el medio ambiente.

Esta característica especial que tiene el PVC de ser un plástico con un contenido de 57% de cloruro de sodio es lo que le imparte la propiedad de “auto extingible” en una situación de incendio, por eso es el plástico por excelencia utilizado para la **construcción en:**

Pisos sanitarios, puertas, perfiles de ventanas, paneles sanitarios, cortinas, cables, tubos de agua y desagüe, cabinas desinfectantes o túneles de sanitización muy usados hoy en día para prevención del Covid-19, etc.

El PVC también es el plástico más utilizado en muchas **aplicaciones de la medicina:**

Blisters de medicamentos, cabinas de inspección con flujo laminar, paneles GMP para áreas limpias, bolsas de sangre y orina, sets intravenosos, recipientes de fluidos parenterales, elementos para operaciones por “by pass” para corazón y pulmón, catéteres, entubados para diálisis, guantes quirúrgicos, máscaras de inhaladores, etc.

Otro aporte importante del PVC para proteger a los médicos del Covid-19 son los **Cubos Aero Box** fabricados también con láminas de PVC medicinal, muy eficientes por cierto en sitios donde la carga viral es alta. ■



Para más información respecto al PVC y sus diversas aplicaciones, pueden consultar en el sitio de la Asociación Argentina del PVC: <http://www.aapvc.org.ar/>
Ing. Guillermo J. Sessa, Technical Application Manager - South America. Pharma, Health & Specialties. Klöckner Pentaplast de Argentina S.A.

Atendiendo a la creciente demanda de tratamientos oftálmicos tópicos sin conservantes



Matthias Birkhoff ofrece una visión general de las tecnologías de administración oftálmica existentes y los progresos realizados con los medicamentos de aplicación tópica, e introduce un nuevo estándar de mercado para la comprobación de la integridad microbiológica en formulaciones sin conservantes.

Las terapias oftálmicas, junto con una visión más general de los tratamientos, constituyen componentes fundamentales del panorama mundial de la atención sanitaria debido a su impacto demostrable en la calidad de vida de los pacientes con trastornos oculares.

Así, los fármacos oftálmicos representan una parte importante del mercado farmacéutico mundial, cuyas ventas superaron los 24 000 millones de USD (18 500 millones GBP) anuales en 2018. Esta cifra continúa aumentando en todo el mundo por el aumento de los trastornos oculares, sobre todo entre la población de mayor edad. Las enfermedades de la retina, como degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía diabética (RD) y trastornos como presbicia, síndrome del ojo seco, glaucoma, conjuntivitis, ojos rojos y uveítis, hacen que aumente la demanda de tratamientos oftálmicos. Además, el aumento generalizado de la demanda de los consumidores y la capacidad de gasto en mercados emergentes como Brasil, Rusia, China e India contribuye también al incremento de las ventas.

Debemos seguir atentos a los retos

El éxito de cualquier descubrimiento en fármacos y de los programas de desarrollo exige una verdadera colaboración entre los científicos encargados de la formulación y los fabricantes de dispositivos. Este planteamiento colegiado no difiere en lo relacionado con la administración de fármacos oftálmicos. Es más, algunos consideran que es más importante tener éxito en este campo que en cualquier otro aspecto, sobre todo al intentar hacer frente a las necesidades no cubiertas en el tratamiento de enfermedades oculares.

No obstante, existen algunos desafíos asociados con la administración de medicamentos oftálmicos. Sin duda, el método principal de administración de medicamentos oculares siguen siendo las formulaciones oftálmicas tópicas. Incluso hoy en día, los nuevos medicamentos que reducen la presión intraocular (IOP) se administran mediante formulaciones oftálmicas tópicas. Al mismo tiempo, el desarrollo de tecnologías de administración mediante liberación sostenida para el tratamiento de enfermedades oftálmicas ha experimentado un importante avance y se considera que mejora el cumplimiento del paciente y consigue mejores beneficios terapéuticos.

En lo que se refiere a los trastornos de la retina, casi la mayor parte de los tratamientos disponibles requieren el uso de procedimientos invasivos ya que ninguna de las alternativas terapéuticas disponibles actualmente permite su administración tópica. Sin embargo, se puede decir que los pacientes prefieren el uso de colirios en lugar de inyecciones en los ojos. Con todo esto, merece la pena tener en cuenta los métodos «tradicionales» de administración de medicamentos oftálmicos, incluso en el futuro. Este método depende mucho, por supuesto, de la voluntad del paciente y de su capacidad para administrar el producto y de los efectos secundarios que se perciben y que se asocian a dicha administración.

También es necesario tener en cuenta la mayor presión sobre los costos de los pagadores. Los sistemas sanitarios de los distintos países del mundo difieren unos de otros, por lo que observamos casos en los que los pacientes tienen que asumir el importe íntegro del medicamento, una parte del mismo o nada. En concreto, aquellos que deben abonar una parte del medicamento buscarán en todo momento una rebaja de los costos mientras la población de edad cada vez más avanzada siga creciendo, al igual que la demanda de tratamientos oftálmicos relacionados con la edad. Teniendo presentes estos aspectos de rentabilidad y seguridad del suministro, se puede afirmar que será muy difícil confiar totalmente en métodos invasivos y tratar a los pacientes correctamente sin utilizar medicamentos oftálmicos tópicos. Dadas estas consideraciones, es normal que las empresas farmacéuticas innovadoras desarrollen métodos de administración tópica que los pacientes y consumidores consideren adecuados.

Aunque sean necesarios para la seguridad y la estabilidad, los conservantes presentan problemas



Figura 1: Taflotan (tafluprost) comercializado por Santen (Imagen cortesía de Santen), y Restasis (ciclosporina) comercializado por Allergan (Imagen cortesía de Allergan), ambos utilizan la plataforma del Ophthalmic Squeeze dispenser de Aptar Pharma.

«El perfil de seguridad único del Ophthalmic Squeeze Dispenser contribuye a que siga siendo el único sistema multidosis aprobado por la FDA para las formulaciones oftálmicas sin conservantes».

El uso de conservantes en las formulaciones de tratamientos oculares —tanto en medicamentos con receta como en productos sin receta— se ha convertido en un tema central en los últimos años. Los medicamentos tópicos con conservantes han constituido la base de los tratamientos para pacientes con distintas duraciones de tratamientos. En la mayoría de medicamentos oftálmicos, los conservantes son necesarios para evitar la contaminación de la formulación, reducir la biodegradación y conseguir que los fármacos sigan conservando sus propiedades y sean seguros a lo largo del tiempo.

No obstante, históricamente los conservantes utilizados, como el cloruro de benzalconio, presentan problemas de tolerancia en los pacientes. Es más, algunos conservantes en sí mismos presentan riesgos, y los datos clínicos ¹ indican que la exposición continua a determinados conservantes puede provocar diversos efectos secundarios, como cambios en la superficie ocular, molestias oculares, inestabilidad en la película lacrimal, inflamación de la conjuntiva, fibrosis subconjuntival, apoptosis epitelial, deterioro de la superficie de la córnea, inflamación subclínica e incluso posibles riesgos de fallo en futuras intervenciones quirúrgicas. Dichas reacciones adversas pueden tener un impacto en el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, sobre todo en enfermedades crónicas, como el glaucoma, que requieren tratamientos de por vida con medicamentos tópicos para los ojos.

Desarrollando métodos de pruebas desafiantes

Sin duda, una formulación sin conservantes tiene sus propios desafíos y exige que se tomen medidas específicas para garantizar la esterilidad, la integridad microbiológica y, por supuesto, la seguridad del paciente. La principal cuestión que hay que abordar a la hora de realizar un dispositivo multidosis sin conservantes (PFMD) es cómo el fabricante farmacéutico puede facilitar pruebas suficientes que demuestren que, incluso en condiciones muy exigentes, se preserva la integridad microbiológica durante la vida útil del producto y su uso.

En caso de que no existan unas directrices relativas a los recipientes multidosis para formulaciones oftálmicas sin conservantes, deberán seleccionarse con atención los métodos de comprobación que demuestren el funcionamiento de barrera microbiana. Sin embargo, se han realizado grandes avances en los métodos de comprobación desde la introducción en la década de los 90 de los primeros sistemas PFMD, y Aptar Pharma considera que el método TSIT 2.0 (test de integridad de la punta sellada) que acaba de presentar, se acerca al máximo al estándar universal de la industria.

Las primeras pruebas se desarrollaron para demostrar la seguridad de los sistemas que contenían iones de plata en el material plástico del sistema de dispensación. El denominado test Wiedemann² se desarrolló teniendo en cuenta las particularidades de dichos sistemas, que liberan los iones de plata mencionados anteriormente en la formulación. Los criterios de aceptación son una carga microbiana baja de la dosis liberada y ningún tipo de contaminación del interior del envase.

En 2004, se desarrolló un test de integridad de la punta sellada utilizando los mismos microorganismos desafiantes del dispositivo, pero agregando condiciones de manipulación más exigentes.³ Este test ha sido revisado por agencias como la FDA de Estados Unidos y permitió, entre otros, el lanzamiento del Restasis MultiDose de Allergan en 2016 —el primer medicamento con receta aprobado por la FDA que utilizaba un dispensador oftálmico PFMD, el Ophthalmic Squeeze Dispenser de Aptar Pharma (OSD). En 2019, el fármaco con receta de Santen Taflotan/Saflutan para la reducción de la presión intraocular elevada en casos de glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular se aprobó en 26 países de Europa. Este fármaco también utiliza el Ophthalmic Squeeze Dispenser de Aptar Pharma (Figura 1).

Más recientemente, el método TSIT se desarrolló nuevamente para adaptarse aún más a los tests sin conservantes descritos en la Farmacopea de Estados Unidos (USP) <51> y la Farmacopea de Europa (EP) 5.1.3.4. Aptar Pharma desarrolló este método para ofrecer un proceso de exposición razonable y estandarizado para los sistemas PFMD (Figura 2).

Actualmente, el procedimiento TSIT 2.0 constituye un importante desafío para los dispositivos PFMD ya que utiliza un escenario de desafío relevante y apropiado. En combinación con un análisis de las propiedades microbianas de la formulación (que favorecen el cultivo, que inhiben el cultivo e incluso bacteriostáticas), además de incluir dos microbios más, este método es muy adecuado para la evaluación de riesgos de los nuevos sistemas de dispensación PFMD. Utilizando datos científicos transparentes, indica que los pacientes, médicos y autoridades regulatorias pueden estar convencidas de la seguridad que ofrecen los medicamentos oftálmicos sin conservantes analizados (Tabla 1).

TSIT 2.0 facilita el acceso al mercado

El Ophthalmic Squeeze Dispenser de Aptar Pharma revisado por la FDA de Estados Unidos y la BfArM de Alemania utiliza una tecnología multidosis diseñada específicamente para formulaciones oftálmicas sin conservantes. Adecuado para una gran variedad de viscosidades, ofrece a los socios farmacéuticos una seguridad microbiológica inigualable, motivo por el que es líder mundial con casi 250 referencias de mercado en productos de consumo y medicamentos con receta. El perfil de seguridad microbiológica único del Ophthalmic Squeeze Dispenser contribuye a que siga siendo el único sistema multidosis aprobado por la FDA para las formulaciones oftálmicas sin conservantes.

Figura 2: Nuevo test de desafío microbiológico (TSIT 2.0) realizado por Aptar Pharma, que muestra el principio del TSIT 2.0 (A), y una prueba para comprobar la posible contaminación de la siguiente dosis (B).4

Figura 2A: Principio del TSIT 2.0



Figura 2B:



Tabla 1: Comparación de los test de Wiedemann, Aptar TSIT establecido con el nuevo TSIT 2.0

	Test de Wiedemann	Aptar TSIT establecido	TSIT 2.0
Fundamentos para el test	El test se realizó y optimizó para el sistema Comod® y 3K® (1993-94)	Aptar TSIT adaptado ~2004 al spray nasal APF	Las autoridades (p. ej., BfArM) solicitan una exposición mayor basándose en las pruebas de efectividad antimicrobiana EP 5.1.3 USP <51>, <771>
Medio del test	suero fisiológico	medio de cultivo	medio de cultivo, caldo triptico de soja (TSB)
Microbios indicadores	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 9027) >10 CFU/ml	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 9027) >10 CFU/ml	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , ATCC 9027 <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 <i>Candida albicans</i> ATCC 10231 Al menos 10 UFC/ml por microbio
Proceso de exposición	Punta sumergida en la suspensión de desafío extraída y luego accionada 8 veces en 4 días	Punta sumergida en la suspensión de desafío y, dentro de la suspensión accionada 10 veces en 5 días	Punta sumergida en la suspensión de exposición, extraída y accionada, 10 veces en 4 días
Temperatura de incubación	Durante la exposición temperatura ambiente, después a 32 °C	todo el test a 32 °C	Durante la exposición temperatura ambiente (20-25 °C), después a 32 °C
Parámetros analizados	Análisis del contenido del chorro y el recipiente	Análisis del contenido del chorro y el recipiente	Análisis solo del contenido del recipiente (pueden incluirse otros parámetros bajo petición)

Figura 3: El mecanismo de punta sellada utilizado en el Ophthalmic Squeeze Dispenser, exclusivo de Aptar Pharma, es estrictamente mecánico.



El Ophthalmic Squeeze Dispenser es un sistema estrictamente mecánico. No contiene aditivos cuestionables que aumenten la complejidad de los procesos de aprobación o que provoquen limitaciones de uso en los pacientes. El orificio de la punta de salida de producto está protegido con un mecanismo de sellado que —con una fiabilidad demostrada— evita la contaminación interna del producto, mientras que el aire necesario para equilibrar el sistema atraviesa una membrana filtrante de 0,2 μm que está sujeta a una inspección 100 % online durante su fabricación (figuras 3 y 4).

Dispositivos multidosis sin conservantes para hacer frente a las necesidades no cubiertas

Los trastornos de la retina, como el edema macular diabético, son las principales causas de ceguera. De hecho, la OMS calcula que el 11 % de los 347 millones de personas que padecen diabetes también padecen retinopatía diabética. El tratamiento de referencia para esta enfermedad y otros trastornos de la retina es actualmente el uso de fármacos anti-VEGF que implican la utilización de frecuentes inyecciones intravítreas. No hay duda de que se trata de un tratamiento caro y los últimos datos demuestran que el cumplimiento de dichos tratamientos no es ideal.⁵



Figura 4: Cerca de 250 medicamentos con receta y productos de consumo se han lanzado al mercado con el Ophthalmic Squeeze Dispenser de Aptar Pharma.

En todo el mundo, los formuladores trabajan en ideas que permitan a los fármacos penetrar las estructuras corneales y esclerales sin utilizar procedimientos invasivos. El objetivo final es conseguir que los fármacos anti-VEGF se suministren mediante formulaciones oftálmicas tópicas. Sin duda, dichas formulaciones se beneficiarían de no contener conservantes, ya que se destinarían a tratamientos a largo plazo.

Una opción segura, estable y sostenible

¿Qué ocurre con los viales de un solo uso, también conocidos como tecnología blow, fill and seal (BFS) (tecnología de soplado, llenado y sellado)? Antes de que se desarrollasen los sistemas PFMD, los productos BFS eran la única opción para las formulaciones oftálmicas sin conservantes para tratamientos tópicos. Las formulaciones oftálmicas pueden llenarse y administrarse sin utilizar conservantes, y con un solo uso el riesgo de contaminación es muy bajo, siempre que ni los pacientes ni los consumidores traten de «alargar» el uso de los viales, es decir, que los guarden para utilizarlos otras veces. En internet hay muchas instrucciones y competencias sobre la duración que puede tener un vial de un solo uso. Estas estrategias no contribuyen de ningún modo a preservar la seguridad de los medicamentos oftálmicos.

Otro de los desafíos a los que se enfrentan las aplicaciones de un solo uso es la gran cantidad de envases desechables que generan. Los envases BFS utilizan mucho plástico y papel, así como complejas láminas de aluminio que se utilizan para guardar las monodosis. Todo esto genera una carga medioambiental adicional en términos de fabricación y reciclaje. Un estudio exclusivo realizado por Aptar Pharma demostró que el Ophthalmic Squeeze Dispenser de 10 ml generaba una huella de CO₂ muy inferior a los sistemas monodosis equivalentes.

Los dispositivos mejor conectados permiten obtener mejores resultados para el paciente

El último elemento de la ecuación del cumplimiento es el mayor uso de la conectividad. Con el aumento de los costos de los ensayos clínicos y su complejidad, la industria biofarmacéutica se encuentra en una búsqueda constante de enfoques nuevos que mejoren la eficiencia y la productividad. Aptar Pharma se ha unido a Kali Care (Mountain View, CA, EE.UU.) para crear un sistema de monitorización digital para los medicamentos oftálmicos que ayude a reducir los gastos y la complejidad de los ensayos clínicos oftálmicos.

La tecnología revolucionaria de este sensor permite a los médicos sustituir las hipótesis de cumplimiento de los ensayos clínicos por datos de pacientes obtenidos a tiempo real y que pueden integrarse de forma automática. Esto hace que los ensayos clínicos resultan más cortos y sean más eficientes. Esos datos de cumplimiento generados automáticamente ofrecen información fundamental para explicar las incoherencias entre el tratamiento recomendado y los resultados del tratamiento reales (figura 5).

Diversos ensayos clínicos han mostrado tasas de cumplimiento medias de solo un 43-78% entre pacientes que

Figura 5: Secuencia de movimiento típica de administración de gotas, registrada con la tecnología del sensor de Kali Care (A). Recopilación de los resultados de los datos objetivos en tiempo real en gráficos de cumplimiento fiables (B).

Figura 5A

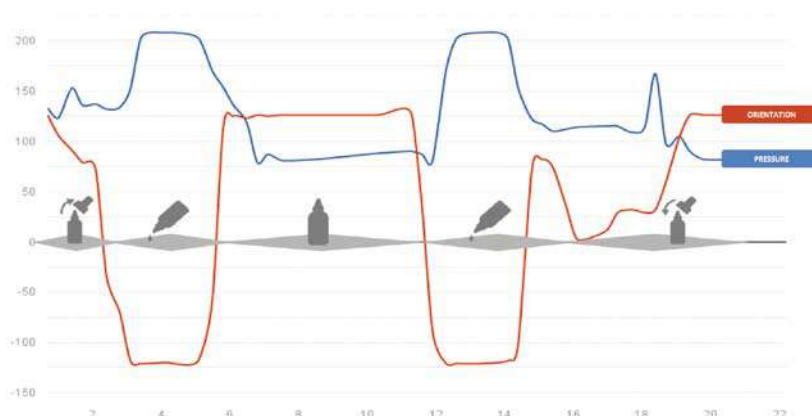
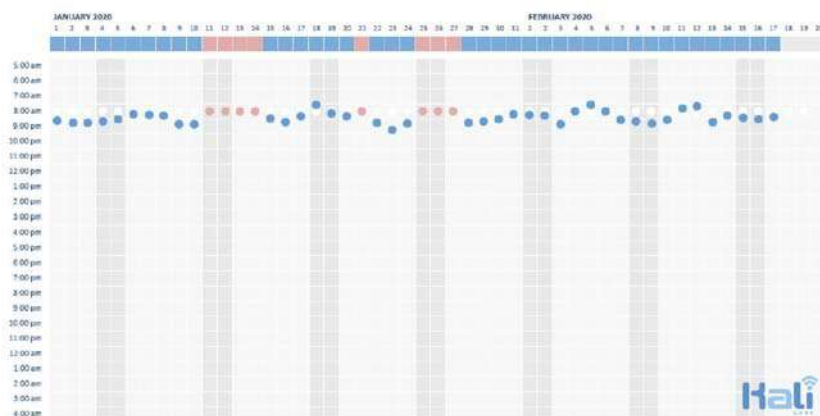


Figura 5B



reciben tratamiento para enfermedades crónicas.⁶ En la práctica clínica, la capacidad para visualizar la tasa de cumplimiento de los pacientes con glaucoma es una herramienta muy importante para los oftalmólogos. En poco tiempo, consideramos que observaremos una mejora de los dispositivos en términos de orientación y presión.

Aptar Pharma lleva décadas estableciendo los estándares de la industria de administración de fármacos. Esta colaboración con Kali Care pone de manifiesto, una vez más, los continuos esfuerzos de la empresa por abrir nuevos terrenos en tecnologías innovadoras para la salud. ■

Referencias bibliográficas

1. BAUDOUIN, C., et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly [Conservantes en formulaciones oftálmicas: el bueno, el feo y el malo]. En: *Prog Retin Eye Res.* 2010, vol. 29, no. 4, pp. 312-334.
2. BAGEL, S. y WIEDEMANN, B. Nasensprays ohne Konservierung [Sprays nasales sin conservantes]. En: *Deutsche Apotheker Zeitung.* 1999, vol. 46, p. 48.
3. BOMMER, R., KERN, J., et al. Preservative-Free Nasal Drug-Delivery Systems [Sistemas de administración de fármacos nasales sin conservantes]. En: *Med Device Technol.* 2004, vol. 5, no. 9, pp. 14-6, 18.
4. MARX, D., BARTSCH, T., WOHNHAS, R. y ZWISLER, W. Microbial integrity test for preservative-free multidose eyedroppers or nasal spray pumps [Test de integridad microbiana para sprays nasales o formulaciones oftálmicas multidosis sin conservantes]. En: *Pharmind.* 2019, vol. 9, p. 1247.
5. POLAT, O., et al. Factors Affecting Compliance to Intravitreal Anti-Vascular Endothelial

Growth Factor Therapy in Patients with Age-Related Macular Degeneration [Factores que afectan al cumplimiento de las terapias de factor de crecimiento endotelial anti-vascular en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad]. En: *Turk J Ophthalmol.* 2017, vol. 47, no. 4, pp. 205-210.

6. OSTERBERG, L. y BLASCHKE, T. Adherence to Medication [Cumplimiento de la medicación]. En: *N Engl J Med.* 2005, no. 353, pp. 487-497.

Aptar Pharma es una de las principales empresas del sector de los dispositivos de administración de fármacos, y ofrece sistemas de administración de fármacos, componentes y servicios para clientes de sectores farmacéuticos, biotecnológicos y de salud del consumidor en todo el mundo a través de vías de administración nasal, pulmonar, oftálmica, dérmica e inyectable.

Entre sus productos se incluyen sprays nasales, válvulas MDI, indicadores y contadores de dosis, DPI, dispositivos electrónicos, dispositivos conectados, dosificadores, componentes elastoméricos (envases primarios de administración parenteral/dispositivos de administración inyectables), un autoinyector de dos pasos con licencia exclusiva de BD y muchos más. En líneas generales, se fabrican seis mil millones de componentes y sistemas anualmente en las 12 plantas de fabricación y se destinan a 1 600 millones de pacientes; el equivalente a más de 50 000 millones de USD de beneficios a partir de productos farmacéuticos que utilizan sistemas Aptar Pharma.

Los servicios de la empresa incluyen desarrollo personalizado, servicios de laboratorio, soporte técnico y regulatorio y el desarrollo de elastómeros.

En noviembre de 2019, Aptar Pharma compró Noble. Aptar Pharma forma parte del grupo AptarGroup, Inc (NYSE:ATR).

Matthias Birkhoff es vicepresidente de Desarrollo Comercial de Aptar Pharma. En su cargo, es responsable del programa de Cuidado de la Vista de Aptar Pharma y coordina actividades de investigación y desarrollo, evaluación microbiológica y estrategias comerciales. Matthias Birkhoff comenzó su carrera en el sector comercial en una de las principales multinacionales farmacéuticas y hace 19 años entró a formar parte de Aptar Pharma. Antes de dedicarse al desarrollo comercial y al marketing, se encargó de supervisar las ventas de la región de Asia Pacífico. Estudió medicina en la Universidad de Dusseldorf, Alemania, y tiene el título de enfermero.

Salas limpias, 25 años de liderazgo



Farmawall, empresa argentina del rubro de salas limpias, celebra su 25° aniversario, haciendo propicia la oportunidad para agradecer a quienes, con su trabajo y confianza, han hecho posible que alcancemos este objetivo. Empezando por nuestro equipo de trabajo, razón y fundamento de nuestra misión: obreros, operarios, diseñadores, administrativos y ejecutivos, a nuestros proveedores, que colaboran con nosotros en nuestros desarrollos, y a nuestros clientes, que con su confianza nos honran eligiéndonos proyecto tras proyecto. Todos ellos nos han permitido alcanzar nuestras metas y convertirnos en referentes en la región.

Desde que en 1995 Rubén Llamedo tuvo la iniciativa de ingresar al universo de las salas limpias, fabricando paneles sanitarios para la industria farmacéutica, y con la posterior incorporación de los aportes y expertise de Raúl Santamaría y Diego Morosoly, la empresa se



La planta directiva de FarmaWall. De izquierda a derecha: Diego Morosoly, Director Comercial, Rubén Llamedo, Director de Planta, Raúl Santamaría, Director Financiero.





desarrolló con un ímpetu y vocación por la calidad que la llevó alcanzar un liderazgo que muy pronto se vio reflejado en la ampliación de la oferta de productos y servicios. Llegamos a 2020 con más de 250.000 m² de panel sanitario instalado, con una planta industrial de 1000 m² con tecnología CNC, con un departamento de diseño que se integra al de nuestros clientes para dar forma final a cada detalle del proyecto, y con un amplio catálogo de productos y soluciones. Con una proyección de crecimiento sostenida, y con la firme convicción de seguir trabajando para el desarrollo del país, reafirmamos nuestro compromiso con el sector far-

macéutico, y con las industrias, hospitalaria, cosmética, alimenticia y electrónica.

Hemos decidido celebrar este especial aniversario, compartiendo un video institucional en el que abrimos las puertas de la empresa y tomamos la palabra para hablar de nuestros orígenes, nuestra filosofía de trabajo y nuestro continuo compromiso con la calidad. ■

Los invitamos a ver nuestro video en <http://www.farmawall.com/25>
Duración: 5 minutos

ISOTECH

✓ The Source for Calibration Professionals

LIDER MUNDIAL EN METROLOGÍA DE TEMPERATURA



TRANSMILLE
ADVANCED METROLOGY SYSTEMS

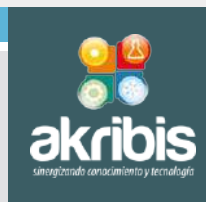
UN MUNDO DE MEDICIONES ELÉCTRICAS



+54 11 5365 7955

INFO@AKRIBIS.INFO

WWW.AKRIBIS.INFO



Industrias Högner, 60 años a la vanguardia en equipos de esterilización



Industrias Högner S.A. celebra su 60 Aniversario con la exportación de dos nuevos Autoclaves para esterilización de envases Flexibles, en este caso, a Brasil

Con la presencia del cliente durante 2 semanas en sus instalaciones, se ha llevado a cabo exitosamente el FAT de ambas autoclaves para esterilización de envases flexibles por medio de lluvia de agua con presión compensada. Con cámaras de un volumen útil de 27.000 litros y de 9.000 litros, con capacidad para procesar 16.000 envases de 500 ml por ciclo y 5.000 envases de 500 ml por ciclo, respectivamente.

Los Autoclaves cuentan con sistema automático de carga y descarga que garantiza la producción en línea durante las 24 hs; incluso con la posibilidad de procesar distintos tipos de envases sin cambio de formatos en el sistema de carga.

Los esterilizadores trabajan con sistema de recirculación de agua desmineralizada que en forma de lluvia cae constantemente sobre el material a esterilizar garantizando una perfecta homogeneidad de temperatura en toda la carga; simultáneamente se produce la compensación de la presión interna para evitar la deformación de los envases.

El comando microprocesado permite almacenar 99 ciclos distintos, totalmente programables en todos sus parámetros, siendo la temperatura de trabajo regulable de grado en grado desde 100 a 121 °C. Utilizando un PLC industrial y un comando tipo Touch Screen, el Software está desarrollado de acuerdo a GAMP (Good Automated Manufacturing Practice) y cumple con la normativa CFR 21 parte 11 con sistema de Audit Trail, según GMP.

Industrias Högner S.A., es la empresa líder en fabricación de equipos de esterilización en América, con más de 60 años de experiencia en el diseño y producción de equipamiento para la industria Farmacéutica, Hospitalaria y Alimenticia. Ha sido pionera en la introducción de adelantos tecnológicos que le permiten estar a la vanguardia en equipamiento para la producción de inyectables.

Actualmente produce más de 100 equipos por año de los cuales el 60 % se destina a exportación en Latinoamérica, Asia y África, habiéndose instalados más de 3000 equipos en estas áreas, en más de 45 países.

Con una planta industrial de más de 6000 mts2 productivos y tecnología de última generación fabrica equipos bajo las más estrictas normas de seguridad, que junto a un servicio Post venta con presencia permanente en todo América Latina hace que las más exigentes multinacionales confíen en la Calidad Högner para la producción de sus medicamentos. ■





COVID 19: el rol de la ciencia en las decisiones gubernamentales, una perspectiva desde Argentina

Después de la excelente participación de investigadores y profesionales de la salud en el último webinar promocionado por la editorial Elsevier el pasado 12 de mayo, el Dr Omar Sued estará presente otra vez en las páginas de Elsevier el próximo 26/5, a las 18hs, – en esta nueva oportu-

nidad, en el Instagram de @laselsevier – para una LIVE donde responderá dudas de los interesados en COVID y la salud pública Argentina. Toda comunidad SAFYBI está invitada a unirse. ■



ELSEVIER

Elsevier LIVE

COVID-19: ¿Cómo seguimos?

Dr. Omar Sued Responde

📅 26/05/2020 ⌚ 18h (ARG) 📍 Instagram: @laselsevier



Dr. Omar Sued (M.N.91.262)
Presidente de la Sociedad Argentina de Infectología y miembro del equipo que asesora al Ministro de Salud argentino y al Presidente Alberto Fernández.

Sartorius - Nota de aplicación, 20 de febrero de 2020

Pruebas rápidas de esterilidad de terapias de corta vida útil; Equivalencia de esterilidad rápida basada en PCR

Prueba y el método de cultivo complementario
De acuerdo con el Ph. Eur. 2.6.1., JP 4.06 y USP <71>



Jan-Niclas Luebbers¹, Dr. Alexandra Mueller- Scholz^{1*}, Dr. Diana Patzelt¹, Kai Neesemann²

1. Lab Essentials Applications Development, Sartorius, Goettingen, Germany

2. Product Management Lab Consumables, Sartorius, Goettingen, Germany

* Correspondencia: Correo electrónico: PCR@Sartorius.com

Abstracto

En este estudio, comparamos la capacidad de detección microbiana de las bacterias Microsart® ATMP y Microsart® ATMP Hongos Kits de PCR en tiempo real con la prueba de esterilidad compendial. Agregamos muestras, usando 6 bacterias diferentes (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium sporogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes* y *Pseudomonas protegens*) y 2 especies de hongos (*Candida albicans* y *Aspergillus brasiliensis*) a niveles de concentración entre 2.5 UFC / mL y 198 UFC / mL, y comparamos nuestros resultados con el método basado en el crecimiento realizado en paralelo en un contrato externo laboratorio, según Ph. Eur. 2.6.1, JP 4.06 y USP <71> 2,3,4. Nuestros resultados muestran la equivalencia total de las bacterias Microsart® ATMP y Microsart® ATMP Fungi con el método compendial. Además, el hongo Microsart® ATMP detectó *Candida albicans* con mayor sensibilidad.

Obtenga más información: <http://www.sartorius.com/en/applications/quality-control-testing/microbiological-quality-control/rapid-testing>

Introducción

Las pruebas de esterilidad son un componente crítico de las pruebas de liberación para cualquier producto de terapia celular ya que la contaminación microbiana de los productos de terapia celular puede potencialmente matar a los receptores. La prueba de esterilidad obligatoria actual para la mayoría de las bacterias lleva 14 días y 28 días para la prueba de micoplasma antes de descartar la contaminación con certeza^{1,2,3}. Sin embargo, el tiempo hasta el resultado es un atributo importante de las pruebas para

terapias celulares de corta vida útil, especialmente para terapias celulares autólogas destinadas a pacientes con enfermedades terminales.

Como resultado, los ensayos rápidos independientes del crecimiento tienen una demanda creciente. Para satisfacer esta demanda, desarrollamos y validamos de manera integral un sistema de detección microbiana altamente sensible y de amplio rango, que consta de un eficiente protocolo de aislamiento de ADN Microsart® ATMP Extraction, y seguido de un ensayo de PCR en tiempo real utilizando Microsart® ATMP Bacteria / Fungi / Kit de micoplasma.

Diseñamos este estudio de validación para evaluar la capacidad de detección de bacterias y hongos de este sistema, de acuerdo con los requisitos del capítulo 5.1.61 de la Farmacopea Europea. El análisis de alineación de secuencias in silico demostró que el kit Microsart® ATMP Bacteria puede detectar > 94% de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Además, el análisis in silico para los hongos Microsart® ATMP demostró una cobertura adicional de > 37% de todas las especies de hongos. Debido a la mayor variabilidad en los géneros de hongos, la cobertura de hongos es aparentemente baja; sin embargo, todas las especies relevantes de USP / EP están cubiertas, así como otros contaminantes típicos. Además, los ensayos de PCR incluso permiten la detección de contaminaciones bacterianas y fúngicas que no están cubiertas por las pruebas de crecimiento.

En este estudio, mostramos que ambos ensayos de PCR son comparables en la detección de contaminantes microbianos con el método de cultivo obligatorio. A modo de comparación, las muestras enriquecidas se analizaron en paralelo en un laboratorio externo contratado, según Ph. Eur. 2.6.1, JP 4.06 y USP <71> 2,3,4.

Tabla 1: Cepas bacterianas y fúngicas utilizadas en este estudio, condiciones de incubación respectivas, y LOD952

Especies	Presión	Atmosfera	LOD95
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538	aerobica	25 CFU/ml
<i>Clostridium sporogenes</i>	ATCC 19404	anaerobica	50 CFU/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 9027	aerobica	5 CFU/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC 19615	aerobica	99 CFU/ml
<i>Pseudomonas protegens</i>	ATCC 17386	aerobica	10 CFU/ml
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	aerobica	50 CFU/ml
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	ATCC 16404	aerobica	50 CFU/ml

Tabla 2: Configuración de prueba para la comparación entre las bacterias Microsart® ATMP y los hongos Microsart® ATMP con la prueba de esterilidad competitiva

Comparación con el método de cultivo con la cantidad de material de partida definida en un laboratorio externo		
1	DMEM claveteado + 5% de FBS con <i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. sporogenes</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. pyogenes</i> o <i>P. protegens</i> a 2x LOD95, LOD95 y ½ LOD95. Una alícuota sin espiga se procesó como NC.	
	Se usó una alícuota de 1 ml de cada muestra por cada medio de cultivo (medio de tioglicolato y medio de caseína de soja) en el laboratorio externo de contrato L + S AG.	El ADN se extrajo de 1 ml de material de partida con Microsart® ATMP Extraction. La PCR en tiempo real se realizó de acuerdo con las bacterias Microsart® ATMP.
2	DMEM claveteado con <i>C. albicans</i> o <i>A. brasiliensis</i> a 2x LOD95, LOD95 y ½ LOD95. Una alícuota sin espiga se procesó como NC.	
	Se usó una alícuota de 1 ml de cada muestra por cada medio de cultivo (medio de tioglicolato y medio de caseína de soja) en el laboratorio externo L + S AG.	El ADN se extrajo de 1 ml de material de partida con Microsart® ATMP Extraction. La PCR en tiempo real se realizó según Microsart® ATMP Fungi.

Métodos

Los estándares EZ-CFU™ (cultivos de referencia cuantificados; Microbiológicos) para ocho especies microbianas (Tabla 1) se rehidrataron en 2 ml de tampón de rehidratación, de acuerdo con las instrucciones de uso⁵. Las suspensiones de bacterias se diluyeron en DMEM + FBS al 5% y las suspensiones fúngicas en DMEM para generar concentraciones de 2x LOD95, LOD95 y ½ LOD95. Las muestras se dividieron en alícuotas. Los valores de LOD95 de las diferentes especies bacterianas y fúngicas se determinaron durante su respectiva validación del kit de PCR y se enumeran en la Tabla 1.

Se usó una alícuota de cada concentración para las pruebas de esterilidad (inoculación directa) en Labor LS. Cada muestra se cultivó en medio de tioglicolato y medio de caseína de soja durante 14 días, de acuerdo con la recomendación de las directrices. Paralelamente, se extrajeron alícuotas por duplicado y se analizaron utilizando un ins-

trumento de PCR en tiempo real CFX96 de acuerdo con las instrucciones de uso del kit de extracción Microsart® ATMP, las bacterias Microsart® ATMP o el kit de detección de hongos Microsart® ATMP, 6,7 8. La configuración de la prueba se describe en la Tabla 2.

Resultados

Nuestros resultados se resumen en la Tabla 3. Los resultados de Microsart® ATMP Bacteria y Microsart® ATMP Fungi se dan en valores de Ct (valores de umbral de ciclo). Los valores de Ct <40 son positivos.

Discusión

Nuestros resultados, resumidos en la Tabla 3, muestran que el Microsart® Kits de detección de hongos ATMP Bacteria y Microsart® ATMP dar resultados equivalentes al compendio basado en el crecimiento método. Solo una muestra que contiene *P. aeruginosa* a una concentración

Tabla 3: Resultados de la detección de bacterias y hongos usando Microsart® ATMP Bacteria y Microsart® ATMP Fungi en comparación con el método de cultivo compendial según Ph. Eur. 2.6.1., JP 4.06 y USP <71>

Especies	Microsart® ATMP Bacteria			Método de cultivo complementario (laboratorio externo)		
	Resultados disponibles en 3 horas			Resultados disponibles después de 14 días		
	2 x LOD ₉₅	LOD ₉₅	½ x LOD ₉₅	2 x LOD ₉₅	LOD ₉₅	½ x LOD ₉₅
<i>Bacillus subtilis</i>	33.16	34.23	35.47	Positivo	Positivo	Positivo
	33.23	34.32	34.38			
<i>Staphylococcus aureus</i>	35.42	35.77	36.56	Positivo	Positivo	Positivo
	34.13	35.67	39.90			
<i>Clostridium sporogenes</i>	34.20	34.87	35.45	Positivo	Positivo	Positivo
	34.10	33.43	35.61			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	36.40	36.74	37.22	Positivo	Positivo	Negativo
	36.22	37.96	No Cq			
<i>Streptococcus pyogenes</i>	34.89	35.53	36.55	Positivo	Positivo	Positivo
	35.09	35.93	35.88			
<i>Pseudomonas protegens</i>	34.14	34.38	36.52	Positivo	Positivo	Positivo
	33.28	34.51	35.61			
Especies	Microsart® ATMP Fungi			Compendial culture method (External Lab)		
	2 x LOD ₉₅	LOD ₉₅	½ x LOD ₉₅	2 x LOD ₉₅	LOD ₉₅	½ x LOD ₉₅
<i>Candida albicans</i>	32.25	32.27	33.96	Positivo	Positivo	Negativo
	31.94	32.12	32.96			
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	34.38	37.06	34.94	Positivo	Positivo	Positivo
	32.40	33.17	34.20			

de 2.5 CFU / mL dio resultados negativos usando ambos métodos. Durante la validación de las bacterias Microsart® ATMP kit, determinamos un LOD₉₅ de 5 UFC / ml para *P. aeruginosa*. Sin embargo, 2.5 UFC / ml todavía son detectables con una probabilidad de 83% y detectamos uno de cada dos. De nota, el más bajo la concentración probada de *C. albicans* se detectó solo con el kit Microsart® ATMP Fungi, mientras que el crecimiento tradicional se basa El método no pudo detectar el contaminante.

Los ensayos Microsart® ATMP Bacteria and Fungi permiten Pruebas simultáneas de bacterias y hongos dentro del mismo PCR, y dar resultados en 3 horas en lugar de semanas. Un rápido detección de tales contaminantes en células de corta vida útil la terapéutica, especialmente las terapias con células autólogas, es urgente necesario antes de la administración a pacientes con enfermedades terminales.

Nuestros resultados enfatizan que, además de la esterilidad clásica prueba, detección rápida basada en PCR en

tiempo real de microbios Las contaminaciones contribuyen a una reducción del riesgo, ya que facilitan la disponibilidad de resultados tratamiento previo y, por lo tanto, Contribuir a la seguridad del paciente. ■

Referencias

- European Pharmacopoeia 8th edition, Strasbourg, FR; European Directorate for the Quality of Medicines, 5.1.6
- European Pharmacopoeia 8th edition, Strasbourg, FR; European Directorate for the Quality of Medicines, 2.6.1
- Japanese Pharmacopoeia (JP): 4.06 Sterility Test, JP 16th edition, 2011, by the Ministry of Health, Labour and Welfare Ministerial Notification No. 65
- United States Pharmacopoeia (USP): <71> Sterility Tests, revision 2009
- Instructions for use: EZ-CFU™ Microorganisms, Microbiologics, 2014, Pl.046.ENG Rev B
- Instructions for use: EZ-CFU™ Microorganisms, Microbiologics, Ver. 07 | 2014
- Instructions for use: Microsart® ATMP Extraction, Sartorius, Prod. No. SMB95-2001, Ver. 06 | 2018
- Instructions for use: Microsart® ATMP Bacteria, Sartorius, Prod. No. SMB95-1008, Ver. 06 | 2018
- Instructions for use: Microsart® ATMP Fungi, Sartorius, Prod. No. SMB95-1012, Ver. 11 | 2019

WESTRIC

WESTRIC
ACONDICIONADORES DE AIRE

MULTICONTROL S.A., a través de su marca WESTRIC, es una empresa argentina dedicada a la fabricación y comercialización de equipamiento de aire acondicionado, tanto en el segmento de confort residencial, como en el de precisión con equipos y soluciones dirigidas a grandes espacios comerciales, industriales y de servicios que requieran condiciones de temperatura y humedad estables y controladas. Se trata de la única empresa fabricante de equipos de aire acondicionado para el segmento de precisión, líder en toda América del Sur.

Contamos con una trayectoria de más de 30 años en el mercado nacional, marcada por la continua innovación y desarrollo integral de nuevos productos, aportando calidad y versatilidad en todo nuestro proceso productivo.

Entre nuestra variada línea de productos, contamos con unidades Inter-Rack para sistemas de alta densidad como Centros de Telecomunicaciones; también con Unidades Perimetrales, Enfriadoras de Líquido, Calefactores; Acondicionadores Inverter; Unidades de Tratamiento del Aire que llamamos "Manejadoras Hospitalarias", entre otros. Estos equipos son fabricados con tecnología de punta, diseñados para asegurar una alta eficiencia, durabilidad y confort a través del tiempo. Todos son fabricados en



nuestra planta modelo ubicada en Tigre, provincia de Buenos Aires, Argentina.

Destacamos que debido al contexto de Emergencia Sanitaria en el que se encuentra nuestro país actualmente, hemos dispuesto todos nuestros recursos a la fabricación de Manejadoras Hospitalarias para garantizar su abastecimiento inmediato. Estas Manejadoras o Unidades de Tratamiento Integral del aire permiten el control de todas sus variables: ventilación, calidad, temperatura y humedad en áreas críticas, como laboratorios farmacéuticos y médicos, hospitales, sanatorios y centros de salud así como Industrias alimenticias, automotrices y químicas. La manejadora trata el aire de estas zonas y la devuelve completamente libre de virus y bacterias gracias a sus potentes filtros. Posee un diseño versátil y moderno que posibilita su adaptación a los requerimientos del cliente, volviéndola completamente personalizable. Uno de nuestras mayores ventajas competitivas.

En Westric nos preocupamos por el contexto en el que vivimos por lo que seguiremos buscando desarrollar productos que brinden soluciones eficaces para nuestros clientes. ■



Anuncian en este número



ALMAZEN DE MEDIOS.....	47	ETICOR.....	21	NOVOCAP.....	7
AKRIBIS.....	53	FARMAWALL.....	RET. CONTRATAPA	PRODUCTOS DESTILADOS.....	18
AKRIMET.....	51	HÖGNER.....	17	QUÍMICA FENIX S.A.....	35
APTAR PHARMA.....	3	IBUTTON DEVICES.....	10	ROEMMERS.....	RET. TAPA
ASISTHOS.....	5	IONICS.....	11	SARTORIUS.....	CONTRATAPA
CATALENT.....	9	ISOTECH/ TRANSMILLE.....	63	TESTO ARGENTINA.....	15
COSTER GROUP.....	1	KLÖCKNER PENTAPLAST.....	27	URBANO / DIVISIÓN PHARMA.....	19
DROMEX.....	49	LABORATORIOS DE CONTROL.....	38	USP.....	23
EDYAFE.....	37	LOG TAG RECORDERS.....	14	VAISALA.....	41
ELSEVIER.....	25	MARITATO Y MAJDALANI S.A.....	29	WESTRIC.....	33

25 años

Construyendo soluciones



FarmaWall

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



Esterilidad rápida – Detección de Bacterias y Hongos totales en Solo 3 Horas

Obtenga Resultados de Control de Calidad para Medicamentos de Terapia Avanzada (ATMPs) Antes del Tratamiento

Detecte la contaminación de bacterias y hongos en 3 horas utilizando el método probado de PCR en tiempo real en nuestro nuevo Kit de Liberación Estéril Microsart® ATMP, una combinación de bacterias Microsart® ATMP y de hongos Microsart® ATMP.

- Seguro, Confiable y en cumplimiento con las normas internacionales

Conoce más

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

Simplifying Progress

SARTORIUS