

Revista SAFYBI

Volumen 62

Nº 176
Diciembre de 2022

ISSN: 0558/1265

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

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

(54-11) 4372-7389

Fax: (54-11) 4374-3630

www.safybi.org



Visite nuestra
revista
online en

www.safybi.org

Acto por los 70 años de SAFYBI

**USP: Análisis del Desempeño In Vitro
de Productos Farmacéuticos Basados
en Nanomateriales**

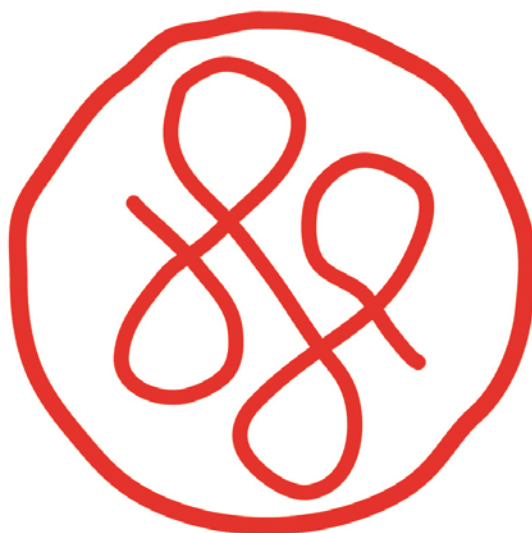
A Newton's cradle with several silver spheres. One sphere in the foreground is in sharp focus, reflecting light, while the others in the background are blurred. The background is a warm, golden-yellow color.

PRINCIPIOS ACTIVOS

Inversión • Innovación • Crecimiento • Compromiso
Excelencia • Liderazgo

INSUMOS

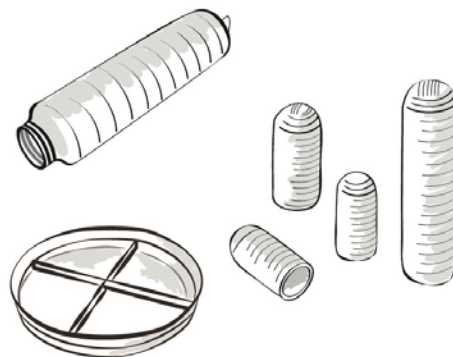
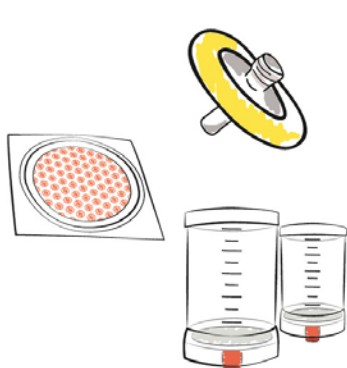
CONTROL DE CALIDAD - INVESTIGACIÓN



GAMAFIL

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

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



GAMAFIL ARGENTINA S.A.

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



Management
System
ISO 9001:2015

www.tuv.com
ID 9105042268

Comisión Directiva

Presidente:

Dra. Nora Vizioli

Vicepresidente:

Dr. Federico Montes De Oca

Secretario:

Dr. Julio Salvadori

Prosecretaria:

Dra. Viviana Boaglio

Tesorero:

Dr. Jorge Ferrari

Protesorero:

Dr. Víctor Morando

Vocales Titulares:

Dr. Hugo Calandriello

Dra. Lucrecia Curto

Dr. Bernardo Gutman

Dra. Vanesa Martínez

Dr. Carlos Suárez Rodríguez

Dra. Herminia Telli

Vocales Suplentes:

Dra. Yanina Chinuri

Dr. Martín Domínguez

Dra. Mirta Fariña

Revista SAFYBI

COMITÉ EDITOR

Consejo Asesor:

Dr. Federico Montes de Oca

Dr. Alejandro Meneghini

Dra. Viviana Boaglio

Dr. Germán Fernández Otero

Corresponsal de Asuntos Universitarios:

Dra. Susana B. Muñoz

Diseño gráfico:

Virginia Gallino

Comercialización:

DKsiclo Group

Cel: (011) 15-4474-2426

dkaplan@dksiclo.com

Coordinación General:

Lic. Doris Kaplán

Foto de tapa: D-koi via unsplash



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

ISSN 0558-7265

Inscripta en el Registro Nacional de Propiedad
Intelectual N° 5278505

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

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

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

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

Producción integral: **DKsiclo Group**

E-mail: info@dksiclo.com

Cambios de domicilio, teléfono y correo electrónico

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



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

VISA





SAFYBI

SAFYBI

- 10 70 años de SAFYBI

ARTÍCULOS

USP

- 16 *Estímulo al proceso de revisión*
Análisis del Desempeño In Vitro de Productos
Farmacéuticos Basados en Nanomateriales: Punto
de vista del Panel de Expertos de la USP
Matthias G Wacker, Xujin Lu, Matt Burke, Ishai Nir, Raafat Fahmy

Material de empaque

- 34 *Comité de empaque farmacéutico*
Diplomatura en Packaging medicinal Clase práctica
dictada en Barrier Solution S.A.

Seguridad

- 28 *Acercándonos a la evaluación de seguridad de
nanopartículas y nanomateriales*
Monica Cameo

Be sure. **testo**



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

- Integración de sondas de temperatura y humedad, así como transmisores de cualquier otra variable (ej. Presión diferencial en salas limpias - punto de rocío en aire comprimido).
- Combinación de sensores inalámbricos o Ethernet en un mismo sistema.
- Operación autónoma, segura y eficiente.
- Emisión de alarmas al superar valores límite, en forma sonora, óptica y/o e-mail.
- Opción de soft de cumplimiento CFR21 parte 11.



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

www.testo.com.ar

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

VAISALA

Mejore el Control de
sus Procesos



Humedad y
Temperatura



Punto de
Rocío



Humedad
en Aceite



Dióxido de
Carbono



Peróxido de
Hidrógeno

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



+1 9 542 253 778



www.akribis.info



contacto@akribis.info

Argentina

+54 11 7700 0200

Brasil

+55 11 481-07593

Chile

+56 2 271 2 1743

Colombia

+57 150 856 97

España

+34 9 1060 5785

México

+52 55 4164 2313

Perú

+51 70 704 73

Uruguay

+59 8 2613 2983

USA

+1 786 405 0405



Asóciase a SAFYBI



SAFYBI
ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FARMACIA
Y BIOQUÍMICA INDUSTRIAL

BENEFICIOS

Algunos de los beneficios para los Socios son:

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

Los Socios Cooperadores (Laboratorio, Empresa o Institución), con seis meses de antigüedad en su carácter de tal y/o pago adelantado de seis meses de la cuota societaria, tendrán los siguientes beneficios:

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

* Beneficio solo aplicable para cursos cortos (menores a 15 horas)

SEGUINOS EN REDES:

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

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



70 años de SAFYBI

Octubre 2022

La comunidad de farmacéuticos industriales celebró los 70 años de SAFYBI, en un acto llevado a cabo en el Aula Magna de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Buenos Aires.

Allí se dieron cita personalidades que hicieron al recorrido de la institución, presidida en la actualidad por Federico Montes de Oca. Fue el propio directivo quien abrió la ceremonia agradeciendo a todos los presentes que se acercaron, al tiempo que recalcó que SAFYBI cumple 70 años gracias al esfuerzo de muchos colegas que en 1952 identificó la necesidad de generar un espacio con el noble objetivo de compartir los conocimientos adquiridos.

El directivo enfatizó que en ese momento, un puñado de visionarios vislumbró que si bien la formación de grado resultaba imprescindible para establecer los cimientos de la profesión, la evolución del conocimiento que se impone

gracias al devenir de la ciencia requerían de un entorno en el que fuera posible poner en común los aprendizajes surgidos a partir del ejercicio profesional. Y es en ese contexto que puso en valor los 16 comités de expertos que en la actualidad actúan en el seno de SAFYBI. A los mismos los definió como el músculo de la institución.

A su turno, el titular de la ANMAT, Manuel Limeres reflexionó sobre qué sería la ANMAT sin la existencia de SAFYBI. En ese sentido, valoró a la institución como un engranaje clave que facilita el diálogo regulatorio, el que subrayó, se aprende ejerciendo y emerge de una interacción constante. Limeres también mencionó que todo el andamiaje regulatorio muchas veces resulta un enigma para quienes no están involucrados con este diálogo, pero que sin embargo, es vital, a la hora de tener disponibles productos seguros a disposición de la población.





Dispositivos multidosis Aptar Pharma para formulaciones sin conservantes

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



Delivering solutions, shaping the future.

Aptar 
pharma



Pablo Evelson, recientemente elegido como decano de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, subrayó que la casa de altos estudios tiene las puertas abiertas de cara a todos los interlocutores que hacen a la actividad. Y dijo que se mantienen objetivos compartidos con SAFYBI en vistas de la formación académica y la actualización permanente. Más tarde la que se puso al micrófono, fue Isabel Reinoso, la presidente de la COFA, quien a su vez, hizo entrega de una plaqueta a SAFYBI y también de forma virtual se hizo presente Horacio Pappa, un argentino que ejerce como director de la USP, la farmacopea oficial de los Estados Unidos.



Otro hecho relevante que se llevó a cabo durante la ceremonia, fue la celebración de un acuerdo marco con la DINAVISA, la autoridad regulatoria del Paraguay. El que se hizo presente fue el propio director nacional del organismo, Jorge Iliou, quien asumió el mes pasado. Lo que se plasmó, a través de un documento constitutivo, fue el objetivo de generar lazos de reciprocidad entre las partes, a fin de que por caso, los funcionarios de dicho país, encuentren en SAFYBI, una fuente de consulta y referencia regional, a la vez que se construya un productivo diálogo entre colegas.

La presidente de la ANLAP, Ana Lia Allemand, hizo



“Nosotros también esterilizamos nuestros productos por ionización”



- *Porque es eficaz en la descontaminación de instrumentos, materias primas y principios activos*
- *Porque así logramos los máximos niveles de calidad*
- *Porque nos permite mantener nuestras áreas limpias más controladas*
- *Porque fácilmente logramos envases estériles.*



www.ionics.com.ar

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


ionics
Ionización Gamma



entrega de una placa de reconocimiento a la trayectoria de SAFYBI.

Un capítulo súper emotivo de la noche fue el que le dio lugar al reconocimiento otorgado mediante sendas placas a los ex presidentes de SAFYBI. Los que se acercaron al escenario fueron Luis Trapaglia; Alejandro Meneghini; Mirta Fariña y el propio Montes de Oca. Además, y aunque no estuvieron en el recinto, también se homenajeó a Lorez Arnais, a Héctor Giuliani y a Alberto García.

SAFYBI nuclea a farmacéuticos y bioquímicos que desempeñan su labor en las industrias farmacéutica, bioquímica, farmoquímica, de tecnología médica, de cosméticos, de alimentos, veterinaria y anexas, como así también a los profesionales que actúan en el ámbito hospitalario. Se indicó que más de 1000 profesionales y empresas forman actualmente parte de la institución como socios.

Fuente: PharmaBiz.net

InTemp™ by Onset

Soluciones de Monitoreo

akribis
sinergizando conocimiento y tecnología

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



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

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

Argentina
+54 11 7700 0200

Brasil
+55 11 481-07593

Chile
+56 2 271 2 1743

Colombia
+57 150 856 97

España
+34 9 1060 5785

México
+52 55 4164 2313

Perú
+51 170 704 73

Uruguay
+59 8 2613 2983

USA
+1 786 405 0405



PRINCIPIOS ACTIVOS DE ALTA COMPLEJIDAD

*Cápsulas Blandas
Elaboradas en Buenos Aires*



PRODUCTOS PRESCRIPTIVOS
DE ALTA ACTIVIDAD

PLANTA COMPLETAMENTE
SEGREGADA

CERTIFICACIONES PARA
SUMINISTRO EN AMÉRICA LATINA,
ESTADOS UNIDOS Y EUROPA

EXPERIENCIA EN SUMINISTRO Y
DESARROLLO EN 4 CONTINENTES

ACOMPaña EL CRECIMIENTO DE
ESTAS CATEGORÍAS EN LA REGIÓN

GRAN VARIEDAD DE FORMAS,
COLORES Y TAMAÑOS

Experiencia en Formulación | Tecnologías de avanzada | Suministro Global | Líder socio de desarrollo

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

Descubre más en latam.catalent.com

LATINOAMÉRICA + 54 11 4008 8400

© 2020 Catalent, Inc. All rights reserved.

Análisis del Desempeño In Vitro de Productos Farmacéuticos Basados en Nanomateriales: Punto de vista del Panel de Expertos de la USP^a

Estímulo al proceso de revisión

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

Matthias G Wacker^b, Xujin Lu^c, Matt Burke^d, Ishai Nir^e, Raafat Fahmy^f

Ver Agradecimientos.

Enviar correspondencia a la siguiente dirección: Kahkashan Zaidi, Senior Principal Scientist, United States Pharmacopeia, 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852-1790; tel: +1.301.816.8269; email: kxz@usp.org.

Este artículo de estímulo es el primero de una serie que será escrita por el Panel de Expertos.

Resumen

En la actualidad, una amplia variedad de medicamentos basados en nanomateriales ingresan al mercado estadounidense, creando la necesidad de contar con normas y tecnologías fiables para medir su desempeño in vitro. Se está evaluando un número creciente de nuevas pruebas de desempeño para analizar la liberación de fármacos a partir de nanomateriales. Por un lado, incluyen métodos de separación en tiempo real como la diálisis, los sistemas de fibra óptica y las técnicas de separación de flujo. Por otro lado, se suelen utilizar métodos de muestreo y separación como la centrifugación, la filtración y la extracción en fase sólida. En nuestra evaluación de las prácticas existentes, proporcionamos una guía de desarrollo de métodos y validación de pruebas de liberación. También se abordan los requisitos de estandarización y documentación de los datos de liberación. Además, destacamos la falta de conocimiento y los desafíos asociados al análisis de liberación de fármacos basados en nanomateriales.

Introducción

A lo largo de los años, una amplia variedad de medicamentos basados en nanomateriales han ingresado al mercado mundial de la atención médica (1–2). El reciente capítulo de la USP, *Medicamentos que Contienen Nanomateriales* (1153), provee aclaraciones sobre la terminología, incluidos *liposomas*, *nanopartículas*, *nanocristales*, *micelas*, *nanoburbujas*, *nanofibras*, *nanotubos*, *nanoemulsiones*, y *dendrimeros*. Estas nuevas formas farmacéuticas se caracterizan por las dimensiones excepcionalmente pequeñas y por propiedades específicas que dificultan su evaluación mediante metodologías convencionales.

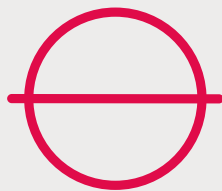
En el siguiente artículo se analizarán las tendencias y los avances recientes en el área de análisis del desempeño in vitro de productos farmacéuticos basados en

nanomateriales. Para algunas de estas formas farmacéuticas, como los semisólidos o los medicamentos para inhalación, la recolección de muestras desempeña un rol importante. Estas cuestiones se analizarán en mayor detalle en otros artículos de Estímulo y quedan fuera del alcance de este trabajo.

Marco actual de la USP

En este momento, el capítulo (1153) resume las formas farmacéuticas que presentan características específicas relacionadas con el uso de la nanotecnología y proporciona la terminología que debe utilizarse en el contexto del marco de la USP. Hasta cierto punto, los parámetros de desempeño que se han discutido para los nanomateriales reflejan la versatilidad de los conceptos de la administración de fármacos. Estos parámetros de desempeño incluyen la liberación de los fármacos, la estabilidad física o “dispersabilidad” de los coloides, la capacidad del vehículo portador de proteger al fármaco de la degradación, así como la liberación de compuestos a compartimentos o elementos específicos conocidos por influenciar la biodistribución, como las proteínas plasmáticas (3) o los lípidos (4). Esta versatilidad se refleja también en diferentes secciones de la USP. Por ejemplo, el capítulo *Productos de Terapia Génica* (1047) reconoce el uso de liposomas o complejos lipídicos para mejorar la penetración celular de las moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN), así como el impacto de la complejación en la vida útil del medicamento. Además de la disolución del fármaco, el efecto protector del material sobre el compuesto contribuye esencialmente al desempeño del medicamento.

Por el contrario, el capítulo *Métodos de Prueba de Liberación In Vitro para Preparaciones de Medicamentos Parentales* (1001) hace hincapié en la liberación de fármacos y proporciona información sobre algunos de los



BE-EFE
REPRESENTACIONES

Soluciones para la
fabricación y empaque
de productos farmacéuticos.

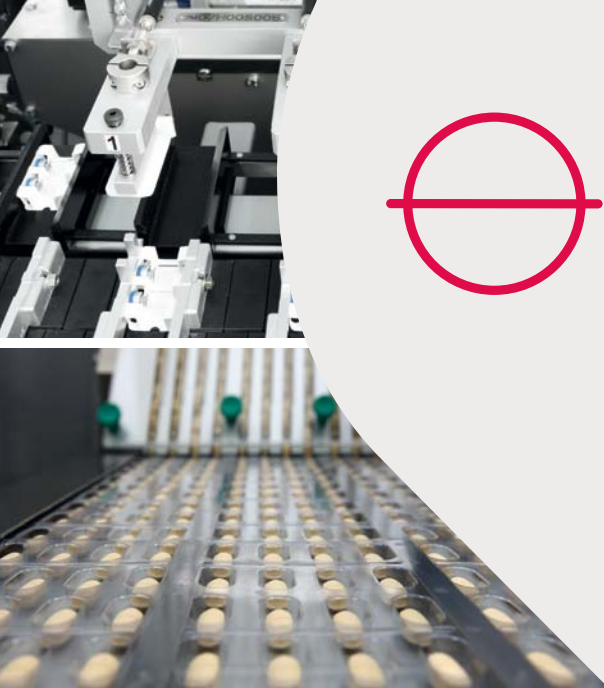
REPRESENTANTE EXCLUSIVO DE



MARCHESINI
— GROUP —



SARONG
MACHINERY | MATERIALS | CO-PACKING



¡Ahora también
División Materiales!



be-eфе.com
marchesini.com
sarongpackaging.com

métodos más comunes aplicados a las pruebas de nano-suspensiones y liposomas.

En el futuro, la interacción entre la liberación y la estabilización de fármacos desempeñará un rol más dominante. Por lo tanto, la próxima generación de medios de liberación debe simular tanto el microambiente relevante para la disolución y la liberación del fármaco como las múltiples influencias que afectan la estabilidad de los fármacos y de la formulación (5). En este artículo, nos enfocamos en métodos de separación y aislamiento utilizados en la detección de las fracciones libres y unidas a partículas del fármaco. Asimismo, ofrecemos algunas

recomendaciones para el desarrollo y la validación de la prueba de liberación.

Métodos de Separación en Tiempo Real

Los métodos de separación en tiempo real aplican a la separación o detección continua para identificar la fracción libre y la fracción encapsulada del fármaco. En las siguientes secciones, estos métodos se analizarán con mayor detalle. En la [Tabla 1](#) se presentan algunas pruebas y protocolos seleccionados descritos en la literatura vigente. Siguen ciertas normas, pero representan solo una pequeña fracción de las disponibles en la literatura.

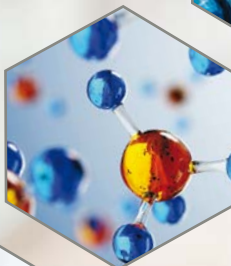
Tabla 1. Descripciones de Metodologías Seleccionadas Aplicadas en la Separación de Productos Farmacéuticos Basados en Nanomateriales

Nanomateriales (1153)	Vía de Administración Prevista ^a	Descripción	Aparato	Métodos de Separación	Métodos Analíticos ^b	Información Adicional	Medio ^c	Aplicación ^d	Referencia
Dendrímeros	IV	Termoagitador con recolección de muestra	No farmacopeico	Diálisis	UV	Dendrímeros de poliamidamina (PAMAM) cargados de amfotericina B	PBS	BR	(6)
Nanopartículas de fármacos o nanocristales	IV	Aparatos 1 y 2 con liberador de dispersión	USP 1 y 2	Diálisis	HPLC + NTA	Nanocristales de temoporquina	PBS + suero al 10% + ciclodextrina	BR	(7)
Nanopartículas de fármacos o nanocristales	O	Prueba de disolución estándar con separación utilizando filtro para jeringa	USP 2	Filtración con jeringa	HPLC + NTA	Nanocristales de fenofibrato ^e y otras formulaciones	FaSSGF, FaSSIF	BR	(8)
Liposomas	IV	Aparatos 1 y 2 con liberador de dispersión ^f	USP 1 y 2	Diálisis	HPLC + NTA	Liposomas PEGilados y no PEGilados cargados de temoporquina liposomas ^g	PBS + suero al 10% + ciclodextrinas	BR	(9)
Liposomas o nanocristales	IV	Aparatos 1 y 2 con liberador de dispersión ^f	USP 1 y 2	Diálisis	HPLC	Temoporquina en solución orgánica y liposomas cargados de temoporquina liposomas ^h	PBS + suero al 0%–50% + ciclodextrinas	BR	(3)
Liposomas	IV	Aparato 4 con saco o bolsa de diálisis con soporte ⁱ	USP 4	Diálisis	HPLC	Amfotericina B ^j	HEPES + sacarosa + ciclodextrinas	QC	(10)
Liposomas	IV	Aparato 4 con adaptador para diálisis	USP 4	Diálisis	HPLC	Liposomas cargados de dexametasona	HEPES + SDS	QC	(11)
Micelas	IV	Aparato 2 con bolsa de diálisis	USP 2	Diálisis	HPLC + DLS	Liposomas cargados de dexametasona	PBS	QC	(12)

Creciendo Juntos



*Elaboración de
Productos Oftálmicos*



*Elaboración y Blisteadado
de Cápsulas Blandas*



*Desarrollo Galénico, Analítico, Soporte y Registro
de Formas Farmacéuticas*

Comercialización de Apis

 dromex.com



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



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

Tabla 1. Descripciones de Metodologías Seleccionadas Aplicadas en la Separación de Productos Farmacéuticos Basados en Nanomateriales (cont.)

Nanomateriales (1153)	Vía de Administración Prevista ^a	Descripción	Aparato	Métodos de Separación	Métodos Analíticos ^b	Información Adicional	Medio ^c	Aplicación ^d	Referencia
Nanoburbujas	IV	Bolsa de diálisis en un vaso de precipitados no farmacopeico	No farmacopeico	Diálisis	HPLC	Nanoburbuja cargada de doxorubicina	PBS	BR	(13)
Nanoemulsiones	O	Aparato 2 con bolsa de diálisis	USP 2	Diálisis	UV	Nanoemulsiones de candesartán cilxetil	Ácido clorhídrico 0,1 N	QC	(14)
Nanoemulsiones	Ocular o IV	Sistema de perfusión adaptable	USP 2	Filtración de flujo tangencial	HPLC	Nanoemulsiones de difluprednato	Solución amortiguadora de fosfato (pH 7,4)	QC	(15)
Liposomas	—	Configuración del termoaagitador con recolección de muestra	USP 2	Ultrafiltración y diálisis dinámico	HPLC	Liposomas cargados de topotecán	Solución amortiguadora de formiato	QC	(16)
Nanopartículas de Fármacos	IV	Configuración del termoaagitador con recolección de muestra	No farmacopeico	Ultracentrifugación	HPLC	Liposomas cargados de topotecán	Plasma y agua con polisorbato 80	QC	(17)
Liposomas	Inhalación	Baño de agua con agitación	No farmacopeico	Filtración centrífuga	HPLC	Liposomas cargados de ciprofloxacino	Suero al 50%	BR	(18)

a IV = intravenosa; O = oral.

b UV = espectroscopia ultravioleta; HPLC = cromatografía de líquidos de alta resolución; NTA = análisis de seguimiento de nanopartículas; DLS = dispersión dinámica de luz.

c PBS = solución salina amortiguada con fosfatos; FaSSGF = fluido gástrico simulado en estado de ayuno; FaSSIF = fluido intestinal simulado en estado de ayuno; HEPES = ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico; SDS = dodecil sulfato de sodio.

d BR = biorrelevante; QC = control de calidad.

e Lipidil.

f Pharma Test Apparatebau AG.

g Foslip and Fospeg.

h Foscan and Foslip.

i Float-A-Lyzer.

j Ambisome.

Métodos de diálisis

Antecedentes: En la actualidad, se contempla una variedad de métodos de diálisis para medir la liberación de fármacos a partir de medicamentos basados en nanomateriales. Utilizan las propiedades de barrera inherentes de la membrana de diálisis para separar los coloides de las moléculas de fármacos y de las proteínas. Por lo general, la forma farmacéutica se llena en la cámara donadora. El compartimento donador se encuentra separado del compartimento receptor por una membrana de diálisis. Luego de la inyección de la muestra en la cámara donadora, el gradiente de concentración entre ambos compartimentos impulsa el intercambio de moléculas. El fármaco libre se cuantifica a partir del compartimento receptor. La diálisis inversa es un proceso en el que se utiliza un compartimento de mayor volumen como compartimento donador.

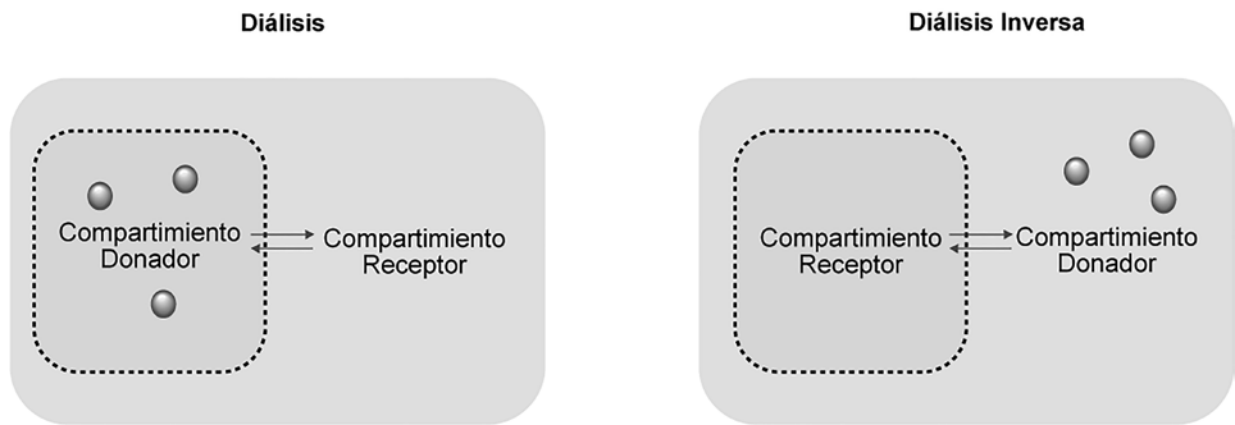
Para ambas configuraciones, existen dos procesos

cinéticos implicados en el perfil de liberación del fármaco: la liberación del fármaco desde el vehículo portador y la permeación del fármaco a través de la membrana de diálisis. La velocidad del flujo de la membrana (J) se describe mediante la ley de difusión de Fick y depende del coeficiente de difusión (D), del área de la superficie de la membrana (A), del gradiente de concentración entre el compartimento donador y el receptor (dc) y del espesor de la capa de difusión (h).

$$J = -D \times A \times dc/h$$

Se puede resumir en la constante de velocidad de permeación de la membrana (kM). El intercambio de medio entre ambos compartimentos también se ve afectado por la permeabilidad de la membrana (18). Los enfoques convencionales suelen utilizar casetes o tubos de diálisis con

Figura 1. Ilustración de la diálisis y la diálisis inversa.



una superficie bien definida (19). Presentan varios desafíos técnicos, como la aglomeración del nanomaterial en la cámara donadora. Esto puede conducir a la formación de una capa de difusión y, en consecuencia, a un transporte prolongado a través de la membrana. En este contexto, debe prestarse especial atención a la viscosidad del medicamento en las cámaras donadoras y receptoras (20). Para la validación, la permeabilidad de la membrana de diálisis debe

analizarse con una solución del fármaco antes y después del experimento de liberación para cerciorarse de que no exista un retraso significativo en la liberación. Un transporte de membrana lento también puede conducir a una violación de las condiciones de exceso de medio debido a una saturación temporal con moléculas de fármacos dentro de la cámara donadora (18). Por lo tanto, debe determinarse la respuesta de liberación para los procesos de diálisis

Tabla 2. Parámetros Clave que Deben Explorarse y Documentarse para la Evaluación de los Experimentos de Liberación Basados en la Diálisis

Límite de corte de peso molecular	El límite de corte de peso molecular depende del tamaño de poro de la membrana y determina el intercambio de moléculas entre los compartimentos donadores y receptores. El límite de corte de peso molecular se cuantifica mediante la separación de moléculas marcadoras y la especificación más pertinente proporcionada por el fabricante. Se encuentra estrechamente relacionado con el tamaño de poro de la membrana.
Superficie y espesor de la membrana	La porosidad y las dimensiones de la membrana (es decir, la superficie y el espesor) afectan la velocidad de transporte a través de la membrana. El fabricante proporciona el espesor de la membrana de diálisis. Estos parámetros deben incluirse en la descripción del método, en especial para aquellas configuraciones que no siguen normas y dimensiones bien definidas.
Volúmenes de los compartimentos donadores y receptores	La concentración del fármaco en el compartimento donador y en el receptor se ve muy afectada por el gradiente de concentración. El volumen de las cámaras donadoras y receptoras permite calcular la relación superficie-volumen, que representa una importante característica del desempeño de los métodos de diálisis.
Protocolo de inyección de la muestra	La inyección de la muestra cambia temporalmente la composición del medio, en especial para aquellos métodos que no involucran la agitación de la cámara donadora. El protocolo de la inyección de la muestra incluye la composición exacta de la muestra inyectada, la velocidad de inyección, el volumen y el contenido del fármaco.
Interacción del material	La adsorción del fármaco en la membrana debe ser investigada antes de la selección de una membrana de diálisis. En este contexto, la hidrodinámica exacta desempeña una función importante. Por lo tanto, se recomienda realizar los estudios de interacción de materiales en condiciones muy similares a la prueba de liberación. Debido a la diferencia en la hidrodinámica, un ensayo que utilice un material similar pero un método de extracción diferente puede no ser adecuado para predecir las condiciones en la prueba de liberación.
Método de limpieza o acondicionamiento de la membrana	El método de limpieza o acondicionamiento de la membrana puede ser crítico para la reproducibilidad de los experimentos de liberación. Dependiendo de la química de la membrana, se añaden aditivos para evitar que se dañe la membrana. Se debe procurar mitigar esta influencia, ya que esto puede repercutir negativamente en la velocidad de difusión a través de la membrana.
Respuesta de liberación	La respuesta de liberación proporciona una medida en el tiempo de la cantidad de fármaco libre que se detecta cuando se utiliza un proceso de separación específico. Por lo general, se añade una cantidad conocida de una solución del fármaco libre a la cámara donadora y se mide la cantidad de fármaco que se encuentra disponible (la respuesta) en el tiempo. Es importante señalar que se informa el tiempo transcurrido entre la adición del (fármaco solubilizado) libre y la detección en el ensayo. En comparación con una prueba convencional de recuperación de la cantidad agregada, el tiempo de separación no se considera insignificante.

expresada como la constante de velocidad de permeación de la membrana (3,21). La importancia del tiempo de separación para la sensibilidad del método depende en gran medida de las características de desempeño del producto. Por lo tanto, para evitar el riesgo de no detectar diferencias entre partidas, cada forma farmacéutica debe ser evaluada individualmente. Deben realizarse experimentos de referencia para cerciorarse de que la separación basada en diálisis solo tiene una influencia menor en el desempeño medido por la prueba.

Para evitar fuertes interacciones entre la formulación concentrada y la membrana (22), se puede considerar la diálisis inversa (19). Si bien este método reduce las interacciones de las partículas, una desventaja es que disminuye el gradiente de concentración entre la cámara receptora y la donadora. Por consiguiente, es necesario mantener un equilibrio entre el volumen requerido para una dispersión estable y el flujo de la membrana.

Desarrollo del método: Existe una amplia variedad de membranas disponibles en el mercado con un límite de corte de peso molecular (MWCO, por sus siglas en inglés) que oscila entre 1-1000 kilodalton (kDa). El MWCO es el tamaño de la membrana en el que la membrana retiene aproximadamente el 90% de un soluto con el peso molecular respectivo. Estas especificaciones se basan en la medición de la permeación de la membrana utilizando moléculas marcadoras como la albúmina sérica bovina o la insulina. No representan un límite teórico basado en el tamaño, sino que son el resultado de un problema real de separación. Sin embargo, el MWCO de los materiales de las membranas puede cambiar ligeramente con el tiempo.

Los fabricantes sugieren la selección de un MWCO del 80%-90% más que el soluto de la solución (23). La medición cinética depende de la superficie disponible para la difusión. Por lo tanto, para maximizar el flujo de la membrana, debe seleccionarse el mayor tamaño de poro que continúe reteniendo aproximadamente el 95% de las partículas. La cuantificación de la retención puede realizarse utilizando estándares de partículas bien definidos (24). Sin embargo, la mayoría de los estándares comerciales de partículas fluorescentes liberan una cierta fracción de la marca luego de unas horas. Hasta el momento no existen estándares adecuados con una alta estabilidad, mayor de 24 horas.

Además del tamaño de poro de la membrana, el material de la misma desempeña un rol fundamental. Xie et al. compararon la velocidad de permeación en condiciones similares, incluyendo el fármaco, el medio, la temperatura y el tamaño de poro (25). El material de la membrana aún conservaba un fuerte impacto en la velocidad de permeación del soluto (25). Los materiales de la membrana más comunes son el éster de celulosa y la celulosa regenerada. En un experimento de diálisis convencional, debido a la ausencia de fuerzas de corte o cizalla que compiten en la cámara donadora, incluso interacciones débiles con la membrana de diálisis pueden conducir a un retraso significativo en la permeación por la membrana. En la [Table 2](#) se resumen parámetros clave a tener en cuenta en el desarrollo de métodos basados en la diálisis.

Método de la bolsa de diálisis: El método de la bolsa de diálisis es una prueba de liberación, que separa la fracción liberada del fármaco de la fracción unida a partículas. Utiliza tubos o casetes de diálisis como cámara donadora (diálisis "normal") o receptora (diálisis "inversa"). La configuración se ha descrito en combinación con varios instrumentos que incluyen, entre otros, vasos de precipitados simples y aparatos de disolución 2 y 4. Para el aparato de disolución 4, algunos estudios recomiendan el uso de una celda portamuestras o de dispositivos de diálisis de un solo uso (10).

El instrumento suele afectar considerablemente la hidrodinámica en el compartimento receptor, mientras que el traslado del fármaco en el compartimento donador se encuentra ampliamente impulsado por la difusión del compuesto a través de una capa de difusión en reposo.

La relación superficie-volumen, el tamaño de poro de la membrana, el medio de liberación (en las cámaras receptora y donadora), la localización de la bolsa de diálisis en el compartimento receptor, así como la configuración exacta del aparato de disolución (p. ej., la velocidad de agitación, la velocidad de flujo) pueden influir en el resultado. La configuración de la "bolsa de diálisis" recomendada para el aparato de disolución 4 utiliza una relación superficie-volumen optimizada y una posición optimizada en el centro de la celda de disolución. La validación de la prueba de liberación in vitro se realizó con amfotericina B liposomal (Ambisome) (10).

Liberador de dispersión: El liberador de dispersión (DR, por sus siglas en inglés)¹ es un dispositivo que analiza la liberación de fármacos a partir de productos basados en nanomateriales utilizando un aparato de disolución 2. El sistema se encuentra conectado al eje del disolutor o aparato de disolución. Una celda donadora mantiene la membrana de diálisis en la posición central del vaso de disolución (incluyendo la configuración del vaso estándar y del minivaso). La cámara donadora y la receptora se agitan constantemente a la misma velocidad ([Figura 2](#)). Se inyecta la formulación en la cámara donadora mediante un puerto de muestreo que puede utilizarse para la inyección y la recolección de muestras de la cámara donadora. Debido al volumen limitado de la cámara interna, solo se puede inyectar un determinado rango de dosis en el compartimento donador (dependiendo de la carga del fármaco de la forma farmacéutica dispersa). Hasta el momento, la configuración se ha evaluado para analizar la liberación de fármacos a partir de nanopartículas (21,26-27), liposomas (3,9), nanocristales (7), y micelas poliméricas, utilizando soluciones amortiguadoras (21) y medios de disolución bioirrelevantes (3,7,9,26).

Sistemas de fibra óptica

Antecedentes: Otro enfoque para medir la velocidad de disolución de las formulaciones con nanopartículas es mediante mediciones espectroscópicas ópticas in situ realizadas directamente en el aparato de disolución, normalmente realizadas mediante sistemas de fibra óptica. El cambio a la medición in situ permite determinar en tiempo

Cuidamos mucho más que tus manos

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



MEDIGLOVE

www.mediglove.com.ar

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

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

almazen
de medios

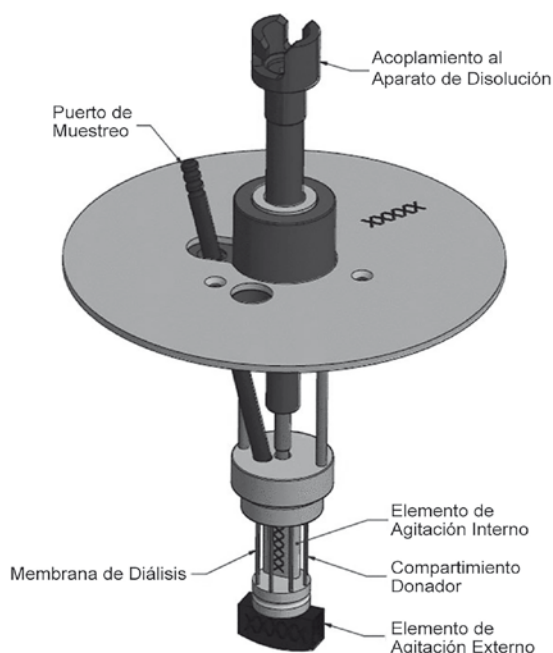
Diseño de Imagen Corporativa y
Gestión Integral de Medios

www.almazendemedios.com.ar

(011) 4790-9834

Tabla 3. Parámetros Clave que Deben Explorarse y Documentarse para la Evaluación de los Experimentos de Liberación Usando Métodos de Fibra Óptica

Método óptico	Con enfoque en la absorbancia (que suele realizarse en la región UV), tanto el diseño del instrumento como los parámetros de medición contribuyen a la exactitud, precisión y robustez del análisis. Por lo tanto, la descripción del método debería incluir el diseño del sistema óptico. Las opciones de espectrofotómetro estándar incluyen lo siguiente: · Sistema de escaneo multiplexado · Sistemas multicanal (tipo arreglo de diodos) único multiplexados · Sistemas multicanal (tipo arreglo de diodos) independiente múltiples · Sistema multicanal (tipo bidimensional) único
Tipo de sonda y ubicación	El diseño y la ubicación de las sondas ópticas pueden afectar la hidrodinámica y la vulnerabilidad de la sonda a las burbujas de aire o las partículas presentes en los medios que transitan por el camino óptico. Las opciones de sondas estándar incluyen lo siguiente: · Sondas de transfectancia (también conocidas como de inmersión) · Sondas de arco
Parámetros del análisis espectral	La elección de parámetros del análisis espectral utilizados en el cálculo de la velocidad de disolución puede requerir optimización o calificación. Las opciones incluyen lo siguiente: · Longitud de onda o intervalo de longitud de onda de medición · Longitud de onda analítica o intervalo de longitud de onda sumada · Mediciones del blanco: ¿Se realizan en medios de disolución? ¿Incluyen un blanco de cápsulas?, etc. · Mediciones de estándares: ¿A qué porcentaje disuelto corresponde? ¿Difiere el medio del medio de disolución?
Procesamiento de datos	A veces la manipulación de los datos trasciende la medición de valores máximos simples y puede incluir lo siguiente: · Algoritmos para la corrección de la línea base (p. ej., la corrección del desplazamiento, la pendiente entre dos puntos) · Espectroscopia derivada (p. ej., primera o segunda derivada, punto único, o análisis del intervalo) · Modelado espectral más complejo (p. ej., modelado de dispersión, análisis multicomponente, otras técnicas quimiométricas). Estos algoritmos deben informarse para la correcta interpretación del perfil de liberación.
Hidrodinámica y dispersabilidad	Las fluctuaciones de la señal de fondo son una importante fuente de error. Por ejemplo, debe vigilarse la influencia de la hidrodinámica, la aglomeración y el comportamiento de la sedimentación, ya que pueden requerir cambios en el algoritmo de corrección de datos. Aunque estos algoritmos están diseñados para abarcar una amplia variedad de formas farmacéuticas, deben utilizarse métodos ortogonales durante la validación del método. Además, cambios considerables en la calidad de los excipientes, el tamaño de las partículas, o las condiciones utilizadas por la prueba de desempeño pueden requerir una revalidación parcial del método.

Figura 2. Esquema del liberador de dispersión. (Imagen adaptada, cortesía de Pharma Test Apparatebau AG).

real la concentración de fármacos. Puesto que no existe un retraso entre el muestreo y el análisis, se eliminan errores analíticos debido al tiempo de separación. Como ocurre también con las mediciones in situ de productos convencionales, la concentración del fármaco puede detectarse de forma continua, y la resolución temporal aumenta significativamente (25). Esto permite la recolección de perfiles de liberación completos, incluso de los medicamentos de más rápida disolución.

Aunque no exista un protocolo de separación, las limitaciones de los sistemas de fibra óptica surgen a partir de la señal de fondo de todas las partículas presentes en la formulación, así como a partir de los componentes del medio de liberación. Los productos basados en nanomateriales son más difíciles de medir, ya que las partículas están sujetas al movimiento browniano y suelen permanecer bien dispersas durante todo el experimento de liberación. Cabe destacar que no solo el tamaño sino también la densidad de las partículas afecta su comportamiento de sedimentación. Por lo tanto, se requiere una comprensión detallada de las propiedades ópticas y del comportamiento de sedimentación. En el caso de los excipientes y las partículas de mayor tamaño, la cinética de sedimentación conduce a veces a un cambio dependiente del tiempo en la señal de fondo. En este contexto, la hidrodinámica



PRODUCTOS DESTILADOS S.A. C.Y.F.

Excipientes

FARMA

&

materias primas
para COSMÉTICA

IMPORTACION Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS QUIMICOS DESDES 1961

DUPONT Nutrition & Biosciences

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

VENATOR

DIÓXIDO DE TITANIO
HOMBITAN® AFDC101



DI-TAB™

Fosfato Dicalcico Dihidratado:



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



SAFIC-CARE T SP
Poliacrilato de sodio
Agente texturizante.

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

Equipos de Calibración

Todo lo necesario para su Laboratorio
Interno de Calibración



VAISALA

ISO TECH

TRANSMILLE
ADVANCED METROLOGY SYSTEMS

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

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

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

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

desempeña un rol dominante. Los algoritmos utilizados para la corrección de fondo abarcan una amplia variedad de procesos. Sin embargo, incluso pequeños cambios en la composición del medio, el tamaño de la partícula, y la calidad de los excipientes pueden tener un impacto mayor en el resultado en comparación con otros métodos. Por lo tanto, dichos cambios deben ser acompañados por una revalidación parcial.

Desarrollo del método: Como se ha señalado anteriormente, las partículas no disueltas, los excipientes, los vehículos portadores, los medios complejos y otros componentes

pueden contribuir a las mediciones de la señal de fondo. Dado que el filtrado convencional no suele ser una opción con las mediciones ópticas in situ, se han desarrollado análisis de datos matemáticos para reducir la influencia de estas posibles fuentes de error. Muchas de las correcciones son independientes del tamaño de la partícula, lo que permite aplicarlas también a muchas nanoformulaciones. Sin embargo, en algunos casos, estas interferencias no pueden eliminarse de forma reproducible. Ver la [Tabla 3](#) para ciertos parámetros clave seleccionados que deben optimizarse en el desarrollo de sistemas de fibra óptica.

Referencias

- Marques MRC, Choo Q, Ashtikar M, Rocha TC, Bremer-Hoffmann S, Wacker MG. Nanomedicines - Tiny particles and big challenges. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019;151-152:23-43.
- Mitchell MJ, Billingsley MM, Haley RM, Wechsler ME, Peppas NA, Langer R. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2020.
- Wallenwein CM, Nova MV, Janas C, Jablonka L, Gao GF, Thurn M, Albrecht V, Wiehe A, Wacker MG. A dialysis-based in vitro drug release assay to study dynamics of the drug-protein transfer of temoporfin liposomes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2019;143:44-50.
- Olenick LL, Troiano JM, Vartanian A, Melby ES, Mensch AC, Zhang L, Hong J, Mesele O, Qiu T, Bozich J, Lohse S, Zhang X, Kuech TR, Millevolte A, Gunsolus I, McGeachy AC, Doğangün M, Li T, Hu D, Walter SR, Mohaimani A, Schmoldt A, Torelli MD, Hurley KR, Dalluge J, Chong G, Feng ZV, Haynes CL, Hamers RJ, Pedersen JA, Cui Q, Hernandez R, Klapper R, Orr G, Murphy CJ, Geiger FM. Lipid corona formation from nanoparticle interactions with bilayers. *Chem.* 2018;4:2709-2723.
- Gao GF, Ashtikar M, Kojima R, Yoshida T, Kaihara M, Tajiri T, Shansazzadeh S, Modh H, Wacker MG. Predicting drug release and degradation kinetics of long-acting microsphere formulations of tacrolimus for subcutaneous injection. *J Control Release.* 2021;329:372-384.
- Jose J, Charyulu RN. Prolonged drug delivery system of an antifungal drug by association with polyamidoamine dendrimers. *International Journal of Pharmaceutical Investigation.* 2016;6:123-127.
- Jablonka L, Ashtikar M, Gao G, Jung F, Thurn M, Preuss A, Scheglmann D, Albrecht V, Roder B, Wacker MG. Advanced in silico modeling explains pharmacokinetics and bio-distribution of temoporfin nanocrystals in humans. *J Control Release.* 2019;308:57-70.
- Jung F, Thurn M, Krollik K, Gao GF, Hering I, Eilebrecht E, Emara Y, Weiler M, Günday-Türelı N, Türelı E, Parnham MJ, Wacker MG. Predicting the environmental emissions arising from conventional and nanotechnology-related pharmaceutical drug products. *Environmental Research.* 2021;192:10219.
- Jablonka L, Ashtikar M, Gao GF, Thurn M, Modh H, Wang JW, Preuss A, Scheglmann D, Albrecht V, Roder B, Wacker MG. Predicting human pharmacokinetics of liposomal temoporfin using a hybrid in silico model. *Eur J Pharm Biopharm.* 2020;149:121-134.
- Tang J, Srinivasan S, Yuan W, Ming R, Liu Y, Dai Z, Noble CO, Hayes ME, Zheng N, Jiang W, Szoka FC, Schwendeman A. Development of a flow-through USP 4 apparatus drug release assay for the evaluation of amphotericin B liposome. *Eur J Pharm Biopharm.* 2019;134:107-116.
- Bhardwaj U, Burgess DJ. A novel USP apparatus 4 based release testing method for dispersed systems. *Int J Pharm.* 2010;388:287-294.
- Janas C, Mostaphaoui Z, Schmiederer L, Bauer J, Wacker MG. Novel polymeric micelles for drug delivery: material characterization and formulation screening. *Int J Pharm.* 2016;509:197-207.
- Meng M, Gao J, Wu C, Zhou X, Zang X, Lin X, Liu H, Wang C, Su H, Liu K, Wang Y, Xue X, Wu J. Doxorubicin nanobubble for combining ultrasonography and targeted chemotherapy of rabbit with VX2 liver tumor. *Tumor Biology.* 2016;37:8673-8680.
- Ali HH, Hussein AA. Oral nanoemulsions of candesartan cilexetil: formulation, characterization and in vitro drug release studies. *AAPS Open.* 2017;3:4.
- D. Patel, Y. Zhang, Y. Dong, H. Qu, D. Kozak, M. Ashraf, X. Xu. Adaptive perfusion: an in vitro release test (IVRT) for complex drug products. *J Control Release.* 2021;333:65-75.
- Fugit KD, Anderson BD. Dynamic, nonsink method for the simultaneous determination of drug permeability and binding coefficients in liposomes. *Molecular Pharmaceutics.* 2014;11:1314-1325.
- Kovshova T, Osipova N, Alekseeva A, Malinovskaya J, Belov A, Budko A, Pavlova G, Maksimenko O, Nagpal S, Braner S, Modh H, Balabanyan V, Wacker MG, Gelperina S. Exploring the interplay between drug release and targeting of lipid-like polymer nanoparticles loaded with doxorubicin. *Molecules.* 2021;26.
- Petersen S, Fahr A, Bunjes H. Flow cytometry as a new approach to investigate drug transfer between lipid particles. *Molecular Pharmaceutics.* 2010;7:350-363.
- Xu X, Khan MA, Burgess DJ. A two-stage reverse dialysis in vitro dissolution testing method for passive targeted liposomes. *International Journal of Pharmaceutics.* 2012;426:211-218.
- Gao Z, Westenberger B. Dissolution testing of acetaminophen suspension using dialysis adapter in flow-through apparatus: a technical note. *AAPS PharmSciTech.* 2012;13:944-948.
- Janas C, Mast MP, Kirsamer L, Angioni C, Gao F, Mantele W, Dressman J, Wacker MG. The dispersion releaser technology is an effective method for testing drug release from nanosized drug carriers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2017;115:73-83.
- Zambito Y, Pedreschi E, Di Colo G. Is dialysis a reliable method for studying drug release from nanoparticle systems?—A case study. *International Journal of Pharmaceutics.* 2012;434:28-34.
- Protein clean-up technical handbook. *T. Scientific.* 2016.
- Duke SD, Technical Note (TN) - 020.03: Particle retention testing of 0.05 to 0.5 micrometer membrane filters. *T. Scientific (Ed.).* 2003.
- Xie L, Beyer S, Vogel V, Wacker MG, Mantele W. Assessing the drug release from nanoparticles: overcoming the shortcomings of dialysis by using novel optical techniques and a mathematical model. *International Journal of Pharmaceutics.* 2015;488:108-119.
- Jung F, Nothnagel L, Gao F, Thurn M, Vogel V, Wacker MG. A comparison of two biorelevant in vitro drug release methods for nanotherapeutics based on advanced physiologically-based pharmacokinetic modelling. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018;127:462-470.
- Nothnagel L, Wacker MG. How to measure release from nanosized carriers? *Eur J Pharm Sci.* 2018;120:199-211.

- a Panel de Expertos de la USP en Nuevos Avances en el Análisis del Desempeño de Productos Farmacéuticos.
b Department of Pharmacy, Faculty of Science, National University of Singapore, Singapore.
c Bristol Myers Squibb, New Brunswick, New Jersey, EE. UU.
d Radius Health, Inc., Cambridge, Massachusetts, EE. UU.
e Distek, Inc., North Brunswick, New Jersey, EE. UU.
f US Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. o FDA), Center for Veterinary Medicine (Centro de Medicina Veterinaria o CVM), Office of New Animal Drug Evaluation (Oficina de Evaluación de Nuevos Medicamentos para Animales u ONADE), Maryland, EE. UU.

- 1 El liberador de dispersión se encuentra disponible en Pharma Test Apparatebau AG, <https://www.pharma-test.de/en/products/dissolution-tester/tablet-dissolution-testing-instruments/p-pt-dr/>.

VAISALA

Sistema de Monitoreo Contínuo 21 CFR ViewLinc

by **akribis**

**Monitoree variables GxP
relevantes con mediciones de:**

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



*Datos y alarmas en
tiempo real*



*Integridad
datos*



*Software
intuitivo*



*Servicio
Post-venta*



+1 9 542 253 778



www.akribis.info



contacto@akribis.info

Argentina
+54 11 7700 0200

Brasil
+55 11 481-07593

Chile
+56 2 271 2 1743

Colombia
+57 150 856 97

España
+34 9 1060 5785

México
+52 55 4164 2313

Perú
+51 770 704 73

Uruguay
+59 8 2613 2983

USA
+1 786 405 0405



Acercándonos a la evaluación de seguridad de nanopartículas y nanomateriales

Monica Cameo

BioAplicada—Laboratorio de Cultivos Celulares y Estudios Especiales, Buenos Aires C1430EYV, Argentina
Este trabajo fue previamente publicado en AJBSR, el 1 de agosto de 2022
<https://biomedgrid.com/volume16-issue6.php>

Resumen

Teniendo en cuenta que la nanotecnología es una disciplina que se está desarrollando a gran velocidad, nos parece interesante buscar y resumir información para conocer los beneficios, dificultades y riesgos que su utilización pondrá en evidencia y habrá que resolver.

Como sucede generalmente, la normativa que regula este área de las ciencias avanza más lentamente que el descubrimiento de sus nuevas aplicaciones.

En este trabajo después de plantear las preguntas que nos parece se deben y pueden contestar en la actualidad, intentamos darles respuestas consultando la bibliografía existente.

Para finalizar presentamos nuestras conclusiones y nuestra opinión para que una disciplina tan prometedora avance con los mayores beneficios y los menores riesgos.

Introducción

La nanotecnología es una rama de la ciencia que avanza velozmente, se utiliza en muchísimas áreas de la vida humana, animal y del medio ambiente. Sin embargo, la utilización de nanomateriales (NMs) o nano partículas (NPs) en productos médicos (MDs) o nanofarmacos (NFs) que adoptan alguna de estas tecnologías, no está aún bien reglamentada, sus efectos adversos no se conocen totalmente.

Hay muchos grupos de investigación que trabajan en estos temas y están desarrollando nuevos modelos experimentales para estimar la toxicidad y recopilar información sobre el riesgo que el uso de estos materiales comporta (1)

Grupos de trabajo en las Agencias Internacionales que son las que deben reglamentar su uso, intentan producir Normativas e Informes Técnicos adecuados como por ej. ISO STR 10993-22:2017 Biological evaluation of medical devices — Part 22: Guidance on nanomaterials . para evaluar la seguridad y eficacia ya que cada vez hay más productos en el mercado de la salud que de alguna manera han incorporado estas tecnologías.

Planteo del Problema

Los NMs, NPs, PMs y NF son buenos candidatos para las aplicaciones de nanotecnología en el área de la salud.

Los dispositivos que contienen alguno de estos materiales, requieren una caracterización avanzada que muchas

veces no se da a conocer antes que el DM salga al mercado.

Consideramos necesario plantear este problema para pensar en las posibles soluciones.

Objetivo de este trabajo:

Debido a la amplitud y dificultad del tema el propósito de este trabajo /minireview es mostrar las posibilidades actuales, para que los fabricantes dispongan de herramientas para comenzar a evaluar nanotoxicidad siguiendo los Informes o guías Técnicas para disminuir los posibles riesgos del uso de estos productos y acompañar el veloz avance de esta disciplina.

Preguntas centrales:

Como proceder cuando todavía no existen Normas establecidas.

Se revisan algunos de los textos más relevantes que argumentan y opinan sobre las distintas formas voluntarias para vigilar la nanotecnología, conocidas en conjunto como “regulación blanda”.

Se busca información en diferentes Órganos de estandarización en materia de nanotecnología poniendo especial atención en el trabajo del Comité Técnico en Nanotecnología de la Organización Internacional de Estandarización, el ISO/TC-229.

En circunstancias excepcionales, cuando un Comité Técnico haya recopilado datos de un tipo diferente al que normalmente se publica como Norma Internacional (“estado del arte”, por ejemplo), puede decidir por mayoría simple de votos de sus miembros participantes publicar un Informe Técnico. Este Informe Técnico está destinado a ser utilizado en todos los países, independientemente de si tienen esquemas legales o regulatorios que aborden los nanomateriales fabricados y es de naturaleza completamente informativa.

Está dirigido principalmente a organizaciones que fabrican o procesan nanomateriales, o fabrican, procesan y distribuyen productos que contienen nanomateriales. Sin embargo, las autoridades gubernamentales, los profesionales y los miembros del público también pueden encontrar útil esta información. (2)

Cuáles son los posibles efectos de nanopartículas en la salud humana y el medio ambiente.

La exposición de los seres vivos a las nanopartículas y nanomateriales se vuelve inevitable dado que su utilización se amplía, a una gran velocidad, a todas las áreas de la actividad humana incluida la salud.

Por otro lado, los estudios para caracterizar sus efectos después de exposición y las Reglamentaciones de uso correspondientes, avanzan más lentamente

¿Será posible que las bondades de los NMs superen sus desventajas?

¿Somos capaces de evaluar el impacto ambiental y sobre la salud que el uso prolongado y/o ilimitado de los NMs puede ocasionar en los diferentes sistemas biológicos?

Si ese fuera el caso, ¿cuáles son los mejores modelos para su evaluación?

Para el continuo desarrollo de la nanotecnología y nanomedicina es necesario entender el riesgo producido por NPs, NMs y NFs dado que ese riesgo está íntimamente relacionado con la seguridad y eficacia durante su utilización y es necesario poder evaluarlo.

Hallazgos

Que sabemos en la actualidad

- La seguridad de los materiales a nanoescala es una preocupación creciente.
- Cuando las NPs ingresan al cuerpo por inhalación, ingestión o contacto con la piel estarán llegando a órganos tales como pulmón, riñón, hígado o cerebro, e interactuarán con moléculas pudiendo ejercer efectos indeseables.
- La mayoría de los métodos utilizados fueron evaluaciones celulares "in vitro".
- Reducir y reemplazar el uso de animales en ensayos de laboratorio es una exigencia a nivel global.

Los progresos hechos en biología molecular ofrecen la posibilidad de evaluar la toxicidad de diferentes nanopartículas utilizando células, poblaciones celulares, tejidos reconstituidos y organismos enteros. Estos avances nos permitirán desarrollar ensayos siempre más precisos para evaluar nanotoxicidad.

La nano toxicología se relaciona con la citotoxicidad y el estrés celular

Hablamos de *Citotoxicidad*, cuando en la célula se observan perturbaciones del metabolismo, integridad de membrana plasmática, propiedades de adhesión, del citoesqueleto, replicación u otra función celular. *Hablamos de Estrés oxidativo*, cuando en la célula se producen compuestos como radicales libres, agua oxigenada y la falta de antioxidantes para contrarrestarlos. Su presencia excesiva, reporta consecuencias negativas porque altera algunas funciones celulares

ETICOR

ÁREAS LIMPIAS

La nueva marca para los
Paños de FG Clean Wipes

SATURIX
by FG CLEAN WIPES

No tejidos, hidroligados.

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

C Wipes

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

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



ETICOR

Experiencia en el Control de
partículas en ambientes críticos

SATURIX
by FG CLEAN WIPES

Calidad certificada desde hace 50 años

ETICOR S.A. Representante Exclusivo

Av Córdoba 3515 Piso 9 Dpto. "C" - C1188AAB CABA

Tel: + 54 11 4961-7044 | eticor@ciudad.com.ar | www.eticor.com.ar

Razones y origen de efectos toxicológicos

Se relacionan con ciertas propiedades de las NPs:

1. Tamaño variable
2. Superficie
3. Forma
4. Cargas
5. Propiedades fisicoquímicas
6. Recubrimiento (corona proteica)

También es importante la vía de exposición, como ya mencionamos anteriormente, los pulmones y el corazón son los órganos más frecuentemente afectados por NPs que se transportan fácilmente por el aire, se distribuyen ampliamente en la región pulmonar y producen efectos sistémicos.

Cuando las NPs interactúan con componentes biológicos pueden influir en su funcionamiento y dar como resultado efectos adversos

Debido a su pequeño tamaño y gran superficie, las NP, NM, NF interactúan de forma diferente a la sustancia a granel con los sistemas biológicos.

Contrariamente a efectos biológicos beneficiosos, muchas veces causan efectos adversos.

Mecanismos más comúnmente involucrados

Para descartar los efectos tóxicos de cualquier NM o NP, es fundamental entender los mecanismos asociados con la nanotoxicidad.

En la literatura previamente publicada, se describen entre los efectos tóxicos iniciales inducidos por NM:

1. Activación de la respuesta inmune
2. Estímulos inflamatorios,
3. Sobreproducción de citoquinas inflamatorias
4. Aumento de especies oxígeno y nitrógeno reactivas (RONS)

Los efectos iniciales seguirán por alguno de estos caminos:

- a. apoptosis, b. necrosis
- c. necroptosis (muerte celular estimulada por TNF-beta)
- d. muerte celular mediada por autofagia

Si existe el conocimiento previo que un NM ocasiona muerte celular, los análisis posteriores deberían involucrar estudios sobre el tipo de muerte celular inducida por el NM y determinar si se indujo necrosis, apoptosis, necroptosis o autofagia. La información obtenida en los ensayos permitirá definir el mecanismo molecular y bioquímico de la toxicidad y deducir a priori si el NM pudiera tener un potencial efecto genotóxico o inflamatorio en un determinado sistema biológico.

Métodos convencionales para evaluar nanotoxicidad

Ensayos *in vitro*:

Ventajas

- Cumplen las reglas de las 3RS

- Son rápidos y económicos
- Puntos finales: observaciones microscópicas, colorimétricas, fluorescentes, luminiscentes, etc.

Desventajas

- Eventual interferencia de los reactivos químicos con las NPs que pueden llevar a interpretaciones erradas de los resultados y la preocupación que justifica utilizar técnicas más avanzadas y específicas para evaluar la toxicidad de las NP.
- Como en todos los casos también aquí se plantea que es mas conveniente en cada caso: *in vivo* vs *in vitro*.
- Selección del modelo de cultivo

Deberemos tener en cuenta los mecanismos de captación celular:

- a) Endocitosis (luego de la formación de vesículas en la membrana plasmática)
- b) Canales iónicos
- c) Poros de membrana
- d) Captación pasiva: por difusión e interacción entre la superficie del nano-objeto y la superficie celular sin formación de vesículas

La presencia de ciertos receptores

La sensibilidad celular a la sustancia tóxica

A modo de ejemplo podemos resumir/referirnos el trabajo de (3) donde utilizan células de córnea de conejo (SIRC) en un ensayo de citotoxicidad *in vitro* para estudiar el daño ocular que pueda causar la exposición a NPs de: Zn, Ag, Ce, Si, Ti en concentraciones de 1-100ug/ml.

En este trabajo se utilizó la línea celular Statens Serum Institut Rabbit Cornea (SIRC): las células obtenidas fueron cultivadas en placas de cultivo durante 24 hs en condiciones establecidas (Norma ISO 10993-5) y luego expuestas a concentraciones de 10 a 100 ug/mL de las diferentes NPs para evaluar la citotoxicidad con el ensayo cuantitativo de MTT descrito en la misma Norma.

En las concentraciones testeadas la viabilidad celular decreció solamente en el grupo tratado con NPs de ZnO. Las otras NPs no mostraron citotoxicidad en dichas concentraciones. NPs de AG parecen mostrar una citotoxicidad leve a concentraciones más altas.

En el mismo trabajo se estudió el efecto de las mismas nanopartículas en la producción de ROS por fluorescencia. Se comparan estos resultados con los de citotoxicidad y fueron coincidentes, solo mostraron marca fluorescente las células SIRC tratadas con las NPs de ZnO y estas células se fueron despegando del fondo de la placa.

Dado que existe la posibilidad de exposición ocular de los trabajadores que participan en la producción de nanopartículas y de los usuarios de productos médicos o de protección personal que las tienen incorporadas, la realización de este ensayo sería un avance orientativo. Es importante recordar aquí que, en el ensayo, se deben utilizar los controles adecuados.

Interacción de NPs en los cultivos *in vitro*

- Nano objetos llegan a la célula por sedimentación (NPs agregadas) o por difusión (NPs individuales).
- Esto dependería especialmente de su tamaño
- El agregado de las NPs está influenciado también por el medio de cultivo y propiedades fisicoquímicas

Que pasa cuando el nano objeto entró a la célula (4)

1. La distribución de las NPs en distintos órganos depende de las características fisicoquímicas, de la carga eléctrica, forma, composición del núcleo y de la cubierta.
2. Puede interactuar con los componentes biológicos y alterar la función celular
3. La localización intracelular dependerá de sus propiedades fisicoquímicas, tamaño y dosis
4. *In vivo* los nano objetos tienden a terminar principalmente en las células del sistema fagocítico de macrófagos. (MPS)
5. Se debe considerar realizar el ensayo de citotoxicidad *in vitro* tanto en células fagocíticas y no fagocíticas

Interferencias para tener en cuenta

Se ha demostrado que las NPs pueden interferir en los ensayos colorimétricos de citotoxicidad MTT, XTT, LDH y DCF.

Algunas NPs pueden dispersar/absorber la luz e interferir con las mediciones.

La eliminación de nano objetos mediante centrifugación antes de leer el ensayo puede reducir las variaciones en los datos generados

Citotoxicidad inducida por estrés oxidativo

En casos que la toxicidad sea inducida por especies oxígeno reactivas (ROS) el nanomaterial no tiene necesariamente que entrar a la célula para producir citotoxicidad.

Una situación similar se da cuando la citotoxicidad es inducida por la liberación de iones como en el caso de nanomateriales con ZnO y Ag

Métodos para evaluar nano toxicidad en modelos celulares 3D

Muchas características importantes de las células que crecen en monocapas difieren sustancialmente con las de las mismas células en el tejido vivo. En varias publicaciones se han utilizado modelos 3D para analizar toxicidad de nanomateriales. (5)

Existen actualmente modelos *in vitro* en 3D reconstituidos con células humanas (RHE) de distintos órganos que ya fueron probados en ensayos

de nano toxicología. Los resultados mostraron buena correlación con datos obtenidos *in vivo*.

Podemos citar como ejemplo:

EpiDerm que fue utilizado para evaluar corrosión e irritación de la piel y potencial nanotoxicidad por nanopartículas de dióxido de titanio. (6)

EpiAlveolar en cambio, fue utilizado para predecir el inicio de la fibrosis pulmonar por exposición prolongada a nanotubos de carbono (7)

Estos modelos *in vitro*, organotípicos, son prometedores para aplicaciones en nanotoxicología.

Los esferoides celulares son otro de los modelos biológicos *in vitro* utilizados en toxicología. Al tener una mayor vida media y, en consecuencia, ser adecuados para realizar estudios de exposición crónica a ciertos agentes tóxicos (8).

Qué son los esferoides celulares:

Estructuras que forman naturalmente una esfera multicelular, que se organiza en capas celulares y exhibe propiedades diferentes a las de las células que crecen en una monocapa 2D.

Sus características principales respecto de los cultivos 2D son:

- Incremento en la viabilidad celular
- Morfología estable
- Capacidad de polarización
- Interacciones y uniones celulares
- Actividad metabólica incrementada



Laboratorio de Control S.A.

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

NUESTROS SERVICIOS

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



ISO 9001:2015
ISO 17025
(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

Además de ello, se ha observado que el comportamiento 3D de las células arregladas en esferoides se asemeja por mucho al comportamiento que las células tienen *in vivo* en un organismo multicelular (9) (10)

Ventajas del uso de esferoides celulares

Algunas de las ventajas para el uso de los esferoides respecto de su contraparte en 2D, es que permiten el estudio de las interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular.

Los estudios realizados en cultivos 3D se han intensificado por la necesidad de generar modelos *in vitro* de células humanas, lo cual permitirá estudiar en profundidad las respuestas celulares y moleculares derivadas de este tipo de células.

Un ejemplo es el caso de la hepatitis C, en el que las evaluaciones clínicas de la respuesta a patógenos especie-específicos y la toxicidad hepática ha sido evaluada en cultivos 3D, (11)

En el caso de las evaluaciones de NMs en sistemas 3D, se ha reportado que la unión e internalización de estos puede ser diferente a la respuesta en monocapa, debido a la compleja fisiología de los cultivos esferoidales.

El citoesqueleto tiene un papel determinante en la internalización de las NPs en los cultivos 3D, no así en los 2D, siendo la macropinocitosis el mecanismo principal por el cual las NPs se internalizan en los cultivos 3D.

Estos modelos *in vitro* de cultivo celular tratan de imitar en la medida de lo posible, el microambiente celular *in vivo*, siendo además de ello, un modelo relativamente sencillo y mucho más barato que los modelos animales (11)

Actualmente se ha reconocido a los esferoides como el modelo celular intermediario entre los análisis *in vitro* y los estudios *in vivo* (12)

¿Hay ejemplos de esferoides utilizados para evaluar nano materiales?

La gran mayoría de los estudios reportados sobre el uso de esferoides para la evaluación citotóxica de nanopartículas (NPs) se basan en la comparación de sus efectos citotóxicos, su capacidad de internalización y difusión en cultivos celulares en monocapa (2D) y en esferoides (3D):

Se ha descrito la evaluación de NPs de metales y óxidos en estos sistemas tridimensionales.

Se ha evaluado el efecto citotóxico y la capacidad de internalización de nanopartículas de dióxido de titanio (NPs TiO₂) en cultivos celulares de osteoblastos humanos para estudiar las respuestas de la interacción célula-célula en el tejido óseo. Después de 72 horas de exposición a las NPs TiO₂, la viabilidad celular no se vio afectada.

Por otro lado las concentraciones elevadas de NPs TiO₂ indujeron la expresión de citosinas proinflamatorias y factores de crecimiento involucrados en la homeostasis del hueso y la osteolisis (13).

Otras NPs de óxidos que han sido evaluadas en cultivos de 2D y de esferoides son las de óxido de zinc (ZnO NPs).

Chia y colaboradores en 2015, mostraron la capacidad de las ZnO NPs de 25 nm de diámetro de inducir una

respuesta citotóxica de muerte celular dependiendo del tipo de arreglo dimensional que tenían las células del colon. Además, estos autores propusieron la idea de la dinámica de recambio celular presente en los esferoides, los cuales se comportan como “capas de cebolla”, cuyas células se desprenden por el daño generado y por los procesos de inflamación causados por la exposición a las NPs; esto permite que exista una capa inferior de células viables la cual responde de forma diferente a los efectos de las NPs dependiendo de su arreglo dimensional (14).

La citotoxicidad de algunos nanomateriales luminiscentes también ha sido evaluada mediante el uso de esferoides, como, por ej. nanopartículas de sílice mesoporosa cargadas con gadolinio (15).

Que aprendimos con la utilización de nanomateriales en aplicaciones médicas

- Los NM mostraron su efectividad para tratar enfermedades simples y complejas.
- Transformaron alguno de los tratamientos tradicionales:
Por ej.: un nuevo enfoque para la regeneración de tejido óseo es cultivar, sobre un andamio de grafeno, células madre de médula ósea de ratón que tienden a transformarse en células generadoras de hueso llamadas osteoblastos. Las células se multiplicaron y se diseminaron dentro de la red de poros, señal positiva que demostró también la biocompatibilidad de los andamios y la capacidad de las células para colonizarlos. (16).

Producción de Vacunas (17)

- El desarrollo y despliegue de vacunas COVID-19 de primera generación, que abarcan ácidos nucleicos o vectores virales, ha avanzado a un ritmo fenomenal.
- Las nanopartículas pueden imitar las características estructurales del virus natural.
- Las vacunas que contienen NPs proporcionan vías para impulsar fuertes respuestas debido a que son capaces de estimular el sistema inmune originando soluciones robustas pero también reacciones adversas en algunos individuos.
- Utilizan un nanodelivery de nanopartículas lipídicas (LNP) para proteger al ARNm de modo que pueda llegar al ribosoma intacto para producir las proteínas antigénicas.

Antígenos encapsulados o de superficie

Las vacunas de nanopartículas se pueden dividir en dos grupos:

- (1) nanopartículas que *encapsulan* dentro de su núcleo proteínas virales ó ácidos nucleicos que codifican para dichas proteínas
- (2) nanopartículas que presentan *antígenos de vacunas en su superficie*

Diferencia entre ambos grupos

- Las vacunas de nanopartículas encapsulantes, protegen a los antígenos durante el transporte intracelular y los liberan de forma controlada.

- Las nanopartículas que muestran antígenos de vacunas en su superficie pueden involucrar a las células presentadoras de antígenos (APC) y / o promover de manera eficiente el receptor de células B (BCR), conduciendo a una potente inmunogenicidad

Conclusiones:

- Como dijimos al principio la nanotecnología avanza velozmente y sus aplicaciones se expanden a todas las áreas de la vida humana, animal y al ecosistema del planeta en general.
- Por ello las investigaciones relacionadas con eventuales efectos tóxicos de nanomateriales, nanofarmacos y nanopartículas en general, asumen una gran importancia.
- Es necesario profundizar los conocimientos referidos a los diferentes espectros de efectos tóxicos que cualquier NM o NP pueda producir por uso intencional o exposición inadvertida
- Cualquier estudio de toxicología de un nuevo nanomaterial requiere un estudio *in vitro* de evaluación de biocompatibilidad usando diferentes tipos de células en varias formulaciones de medios de cultivo celular, y suspensiones de nanomateriales con las mismas propiedades físicas y químicas evaluadas simultáneamente
- Los protocolos convencionales de las evaluaciones toxicológicas han tenido que ser adaptados, y algunas veces su optimización es complicada debido a las características fisicoquímicas de los nanomateriales. En ese sentido, las evaluaciones del efecto citotóxico y de proliferación celular de los nanomateriales se han realizado de forma tradicional en cultivos bidimensionales (2D). Los cultivos celulares de arreglos tridimensionales se utilizan cada vez más, al existir evidencias contundentes sobre la diferencia en la susceptibilidad que tienen los cultivos 2D respecto de los esferoides o cultivos en 3D.
- Otra preocupación para el trabajo futuro es estandarizar las condiciones y procedimientos; por lo tanto, es necesario realizar estudios entre laboratorios y comparar datos de cada laboratorio.
- Es nuestra opinión que si bien las evaluaciones de estos productos con ensayos no normatizados pueden llevarnos a conclusiones no totalmente precisas, es necesario empezar a realizarlas con la mayor rigurosidad posible especialmente con respecto a los controles, porque siempre obtendremos información orientativa valiosa, que impedirá daños graves.

Palabras clave: nanomateriales, nanopartículas, evaluación, seguridad, cultivos celulares, citotoxicidad.

Referencias:

- Dwivedi S, Saquib Q, Ahmad B, Ansari SM, Azam A, et al. J. Toxicogenomics: (2018) A New Paradigm for Nanotoxicity Evaluation. *Adv Exp Med Biol*.1048:143-161.
- ISO/TR 13121:2011 (EN) Nanotechnologies. Nanomaterial risk
- Handule Lee (2019) In Vitro Cytotoxicity of Zinc Oxide Nanoparticles in Cultured Statens Serum Institut Rabbit Cornea Cells *Toxicol. Res.*vol.35, pp. 287-294
- ISO 10993-22:2017 Biological evaluation of medical devices — Guidance on nanomaterials
- Karla Juárez-Moreno, Kathya Angüis Delgado, Brenda Palestina Romero,* Rafael Vázquez-Duhalt (2020), Evaluating the toxicity of nanomaterials in three-dimensional cellular models. *www.mundonano.unam.mx | Mundo Nano* 13(25), 157-171.
- Priscila Laviola Sanches, Luths Raquel de Oliveira Geaquinto, Rebecca Cruz, Desirée Cigaran Schuck, Márcio Lorencini , et al. (2020) Toxicity Evaluation of TiO2 Nanoparticles on the 3D Skin Model: A Systematic Review *Front. Bioeng. Biotechnol. Sec.Nano-biotechnology*, 8:575
- Hana Barosova, Anna G. Maione, Dedy Septiadi, Monita Sharma, Laetitia Haeni, et al. (2020). Use of EpiAlveolar Lung Model to Predict Fibrotic Potential of Multiwalled Carbon Nanotubes *ACS Nano* 14, 3941–3956
- Messner S, Agarkova I, Moritz W, Kelm (2013). Multi-cell type human liver microtissues for hepatotoxicity testing. *Arch Toxicol.* 87(1):209-13
- Huang BW, Gao JQ (2018) Application of 3D cultured multicellular spheroid tumor models in tumor-targeted drug delivery system research. *Journal of the Controlled Release Society*.270:246-259.
- Antoni, D., Burckel, H., Josset, E., Noel, G., Antoni, D., Burckel, H., Noel, G. (2015) Three-dimensional cell culture: A breakthrough *in vivo*. *Int. J. Mol. Sci.*, 16 (3): 5517-5527
- Stephen J. Fey, and Krzysztof Wrzesinski (2012) Fey SJ, Wrzesinski K. Determination of drug toxicity using 3D spheroids constructed from an immortal human hepatocyte cell line. *Toxicol Sci.* 127(2):403-411
- Tchoryk, A., Taresco, V., Argent, R. H., Ashford, M., Gellert, P. R., Stolnik, S., ... Garnett, M. C. (2019) Penetration and uptake of nanoparticles in 3D tumor spheroids. *Bioconjugate Chemistry*, 30(5): 1371-1384.
- Souza, W., Piperni, S. G., Laviola, P., Rossi, A. L., Rossi, M. I. D., Archanjo, B. S., ... Ribeiro, A. R. (2019). The two faces of titanium dioxide nanoparticles bio-camouflage in 3D bone spheroids. *Scientific Reports*, 9(1): 9309
- Chia, S. L., Tay, C. Y., Setyawati, M. I. and Leong, D. T. (2015). Biomimicry 3D gastrointestinal spheroid platform for the assessment of toxicity and inflammatory effects of zinc oxide nanoparticles. *Small*, 11(6): 702-712.
- Matsumoto, K., Saitoh, H., Doan, T. L. H., Shiro, A., Nakai, K., Komatsu, A., ... Tamanoi, F. (2019) Destruction of tumor mass by gadolinium-loaded nanoparticles irradiated with monochromatic X-rays: Implications for the Auger therapy. *Scientific Reports*, 9(1).
- YiwenChenXinyunSubDominicEsmailaEmilyBuckaSimon D.TranbThomasSzkopekcMar taCerrutia (2022) Dual- templating strategy for the fabrication of graphene oxide, reduced graphene oxide and composite scaffolds with hierarchical architectures. *Carbon* Volumen 189, 186-198
- Mai N. Vua,b,c,d,y, Hannah G. Kellya,b,y, Stephen J. Kenta,b,e,* , Adam K. Wheatleya,(2021) . Current and future nanoparticle vaccines for COVID. *EBioMedicine* 74:103699

Comité de empaque farmacéutico

Diplomatura en Packaging medicinal Clase práctica dictada en Barrier Solution S.A.

En el marco de la segunda edición de la Diplomatura en Packaging Medicinal organizada por el Comité de Material de empaque de Safybi, el día 23 de junio del presente año, una de las clases sobre “Blisters y materiales para pouches” se dictó en la sala de capacitación de la empresa Barrier Solution S.A. y estuvo a cargo del Ing. Horacio Nieco, Gerente Gral. de la empresa y Coordinador del Módulo 2 de la diplomatura.

Los asistentes fueron recibidos en las instalaciones de la empresa, donde tras una charla introductoria de los procesos y las particularidades del blíster medicinal como envase primario, pudieron recorrer la planta productiva, validando los conceptos teóricos desarrollados en la clase.

Por otra parte y siendo que la empresa cuenta con blisteras planas y rotativas para realizar los ensayos de aproba-

ción de los materiales, los asistentes pudieron visualizar los procesos y los métodos de validación a los que son sometidos los materiales.

Los temas abordados durante la visita, fueron:

- Fundamentos del uso del blíster medicinal.
- Proceso de obtención y estructura.
- Ensayos de validación.
- La problemática de las microperforaciones en el aluminio.
- Proceso de sellado y blisteado. Variables.
- Problemas producidos durante el termoformado y formas de abordarlos.
- Utilización del alu alu. Problemas asociados.
- Problemas de hermeticidad en el blíster. Soluciones posibles.



METROLOGÍA, CALIFICACIONES Y VALIDACIONES

SU PARTNER ESTRATÉGICO PARA

Validaciones

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

Calibraciones

- Calibraciones en Laboratorio
- Calibraciones en en Campo

Calificaciones

- Commissioning
- DQ | IQ | OQ | PQ



+1 9 542 253 778



www.akrimet.com



contacto@akrimet.com

Argentina
+54 11 7700 0200

Brasil
+55 11 481-07593

Chile
+56 2 271 21743

Colombia
+57 150 856 97

España
+34 9 1060 5785

México
+52 55 4164 2313

Perú
+51 170 704 73

Uruguay
+59 8 2613 2983

USA
+1 786 405 0405

La charla fue desarrollada de manera dual (presencial y virtual) para quienes no pudieron concurrir de manera de darle la posibilidad a todos los alumnos, de acceder a los contenidos previstos en el programa de la Diplomatura.

Dada la buena recepción e interés de los asistentes en este tipo de actividades complementarias, el Comité se ha fijado como objetivo poder seguir desarrollando estas visitas para otros temas a dictar en los distintos Módulos de la Diplomatura, previendo realizar la próxima actividad con similar dinámica, en el INTI donde se podrán recorrer las instalaciones de los laboratorios de ensayos de envases y embalajes.

Desde el Comité, entendemos que la complementación de los conocimientos teórico prácticos de los procesos y los materiales del envase farmacéutico, contri-

buyen a profundizar las habilidades de los alumnos en el uso, selección y resolución de problemas de los materiales de empaque que interactúan con los equipos de envasado y los productos farmacéuticos que contienen y deben resguardar.





akribis
sinergizando conocimiento y tecnología

SINERGIZANDO CONOCIMIENTO Y TECNOLOGÍA

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

MEDICIÓN



Temperatura



Humedad



Partículas



Presión
/ vacío



Punto
de rocío



CO₂



Voltaje
/ Corriente



Impacto



H₂O₂

CONTROL

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

MONITOREO

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

+1 9 542 253 778

www.akribis.info

contacto@akribis.info

Argentina
+54 11 7700 0200

Brasil
+55 11 481-07593

Chile
+56 2 271 2 1743

Colombia
+57 150 856 97

España
+34 9 1060 5785

México
+52 55 4164 2313

Perú
+51 170 704 73

Uruguay
+59 8 2613 2983

USA
+1 786 405 0405

Diseño gráfico y comunicación visual

Virginia Gallino

viriniagallino.com.ar
info@viriniagallino.com.ar

- LIBROS
- TESIS
- PAPERS
- FOLLETOS
- CATÁLOGOS
- INFORMES
- IMAGEN DE MARCA
- LOGOTIPOS
- SEÑALÉTICA
- FLYERS DIGITALES
- MATERIAL PROMOCIONAL
- BANNERS, AFICHES
- RETOQUE FOTOGRÁFICO

Anuncian en este número



AKRIBIS	37	INTMP.....	14
AKRIMET.....	34	IONICS.....	13
ALMAZEN DE MEDIOS.....	23	ISOTECH/ TRANSMILLE.....	25
APTAR PHARMA.....	11	LABORATORIOS DE CONTROL	31
CATALENT.....	15	MARITATO Y MAJDALANI S.A.....	19
BE-EFE REPRESENTACIONES	17	MEDIGLOVE	23
DROMEX.....	19	NOVOCAP	CONTRATAPA
EDYAFE.....	19	PRODUCTOS DESTILADOS	25
ETICOR.....	29	ROEMMERS.....	RET. TAPA
FARMAWALL.....	RET. CONTRATAPA	TESTO ARGENTINA	7
GAMAFIL.....	3	VAISALA.....	8/27
HÖGNER	9		

AVANZAMOS EN NUESTRO COMPROMISO CON LA CALIDAD



MANAGEMENT SYSTEM ISO 9001:2005

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

