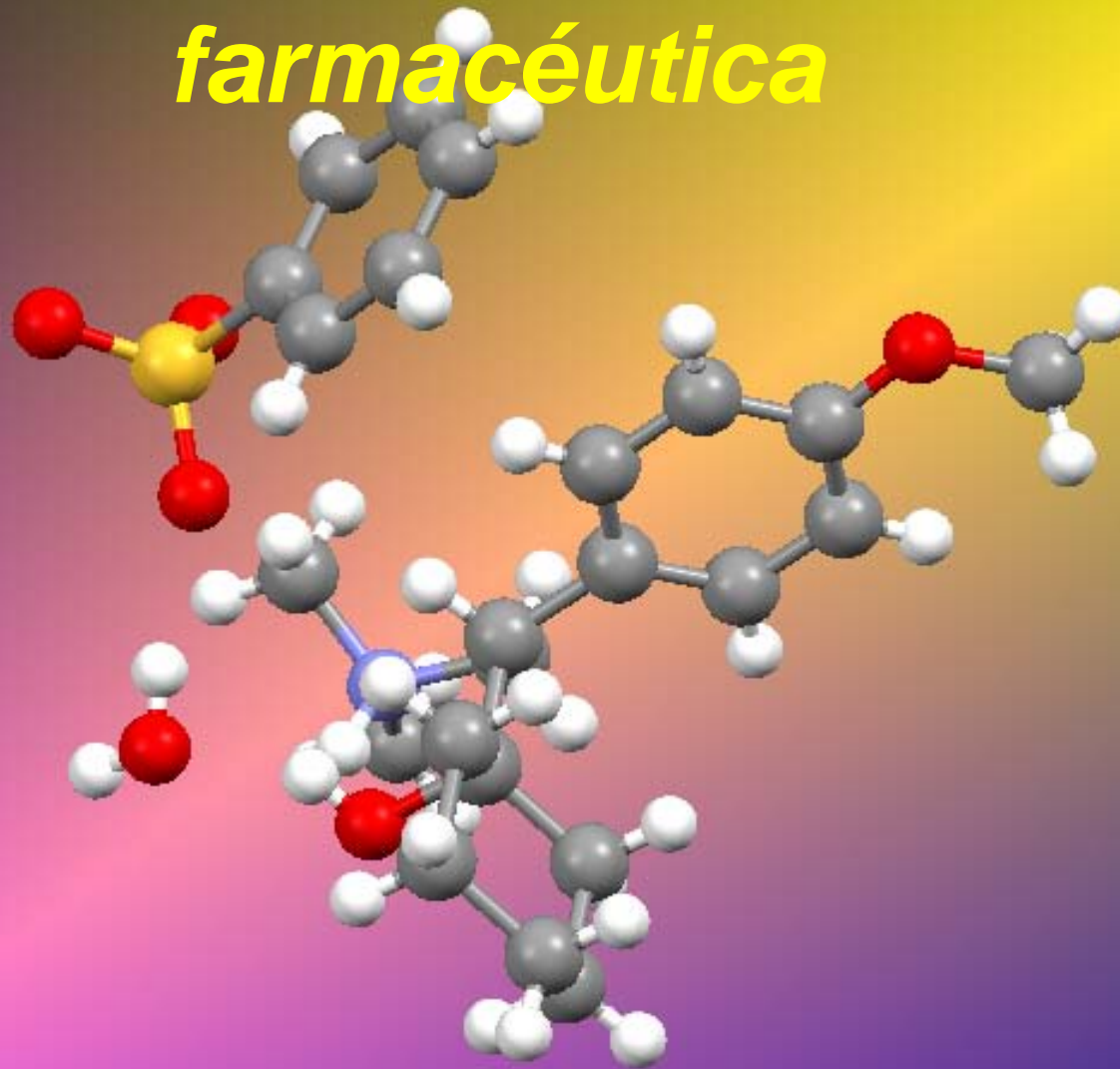


Colaboración con la industria farmacéutica



Daniel R. Vega

Dto. Física de la Materia Condensada – Gerencia Investigación y Aplicaciones

Comisión Nacional de Energía Atómica

Escuela de Ciencia y Tecnología - UNSAM



¿Donde se realiza esta colaboración?

Laboratorios especializados en el estudio del estado sólido

Laboratorio de Rayos X

Laboratorio de Propiedades Térmicas

Laboratorio de Microscopía Óptica

***Dto. Física de la Materia Condensada
Gerencia Investigación y Aplicaciones
CAC - CNEA***



¿Quiénes llevan adelante esta colaboración?

¿Quiénes la han llevado adelante?

Cecilia Albornoz
Cynthia Hucailuck
Cristian Oubiña
Daniel Vega
Diego Lionello
Gabriela Leyva
Alicia Petragalli
Griselda Polla
Hilda Lanza
Patricia Konig
Ricardo Baggio



***¿Cuándo y cómo comenzó esta
colaboración?***

Año 1987

Dr. Noncioli

Laboratorios Laplex

Resolver un problema industrial

***Transformación polimórfica en un activo
farmacéutico***

***Primer trabajo publicado por nosotros sobre
el tema (1989)***



¿Qué voy a contar sobre esta colaboración?

- Algo sobre el tema

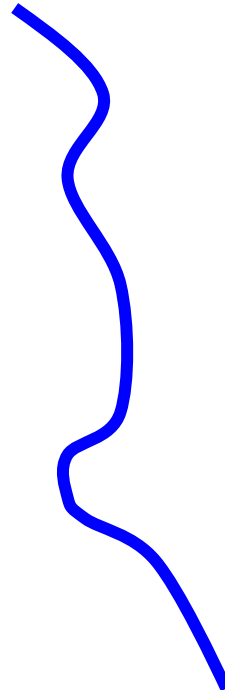
- Los dos puntos de vista en esta colaboración

Primer punto de vista

Nosotros

Segundo punto de vista

Ellos



TEMA

Polimorfismo



www.dibujosparacoloreargratis.com

Una sustancia que cristaliza en diferentes estructuras cristalinas, pero que en solución, posee entidades (moléculas) químicamente idénticas, se dice que exhibe **polimorfismo**.



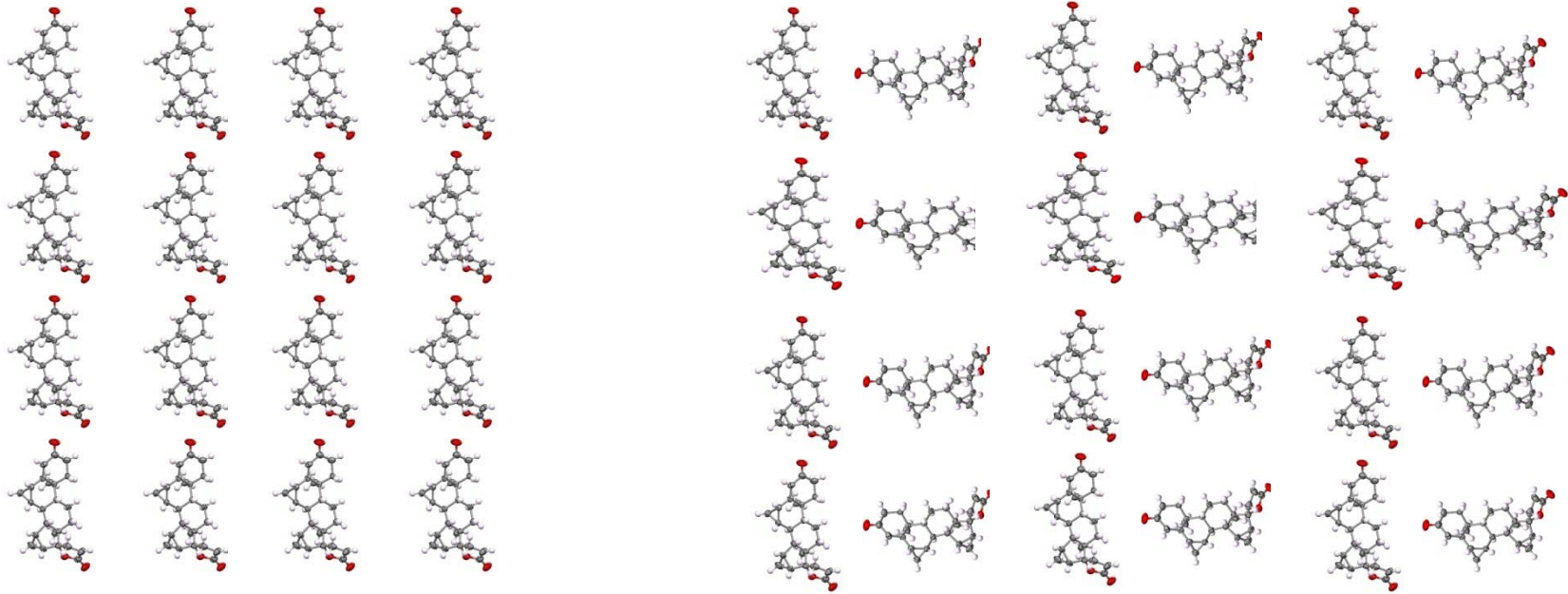
¿Cuál es el impacto en la industria farmacéutica?

Usemos la intuición

$F=C-P+2$ (nuestro caso: 1 componente y 2 fases, entonces 1 grado de libertad)



Juego de Energía Libre

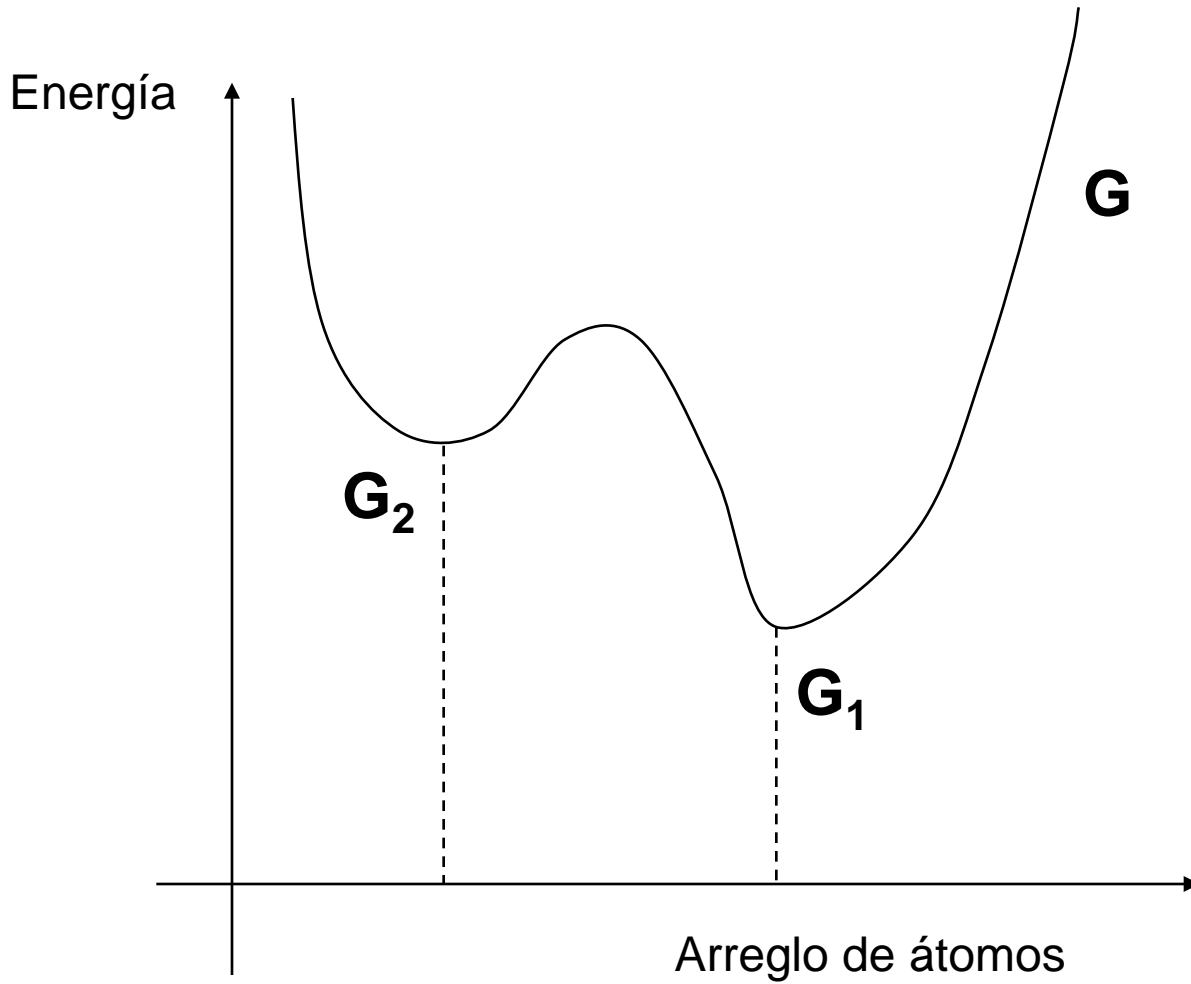


Menor Solubilidad == Menor Energía Libre en el cristal

Solubilidad == Energía Libre en el cristal

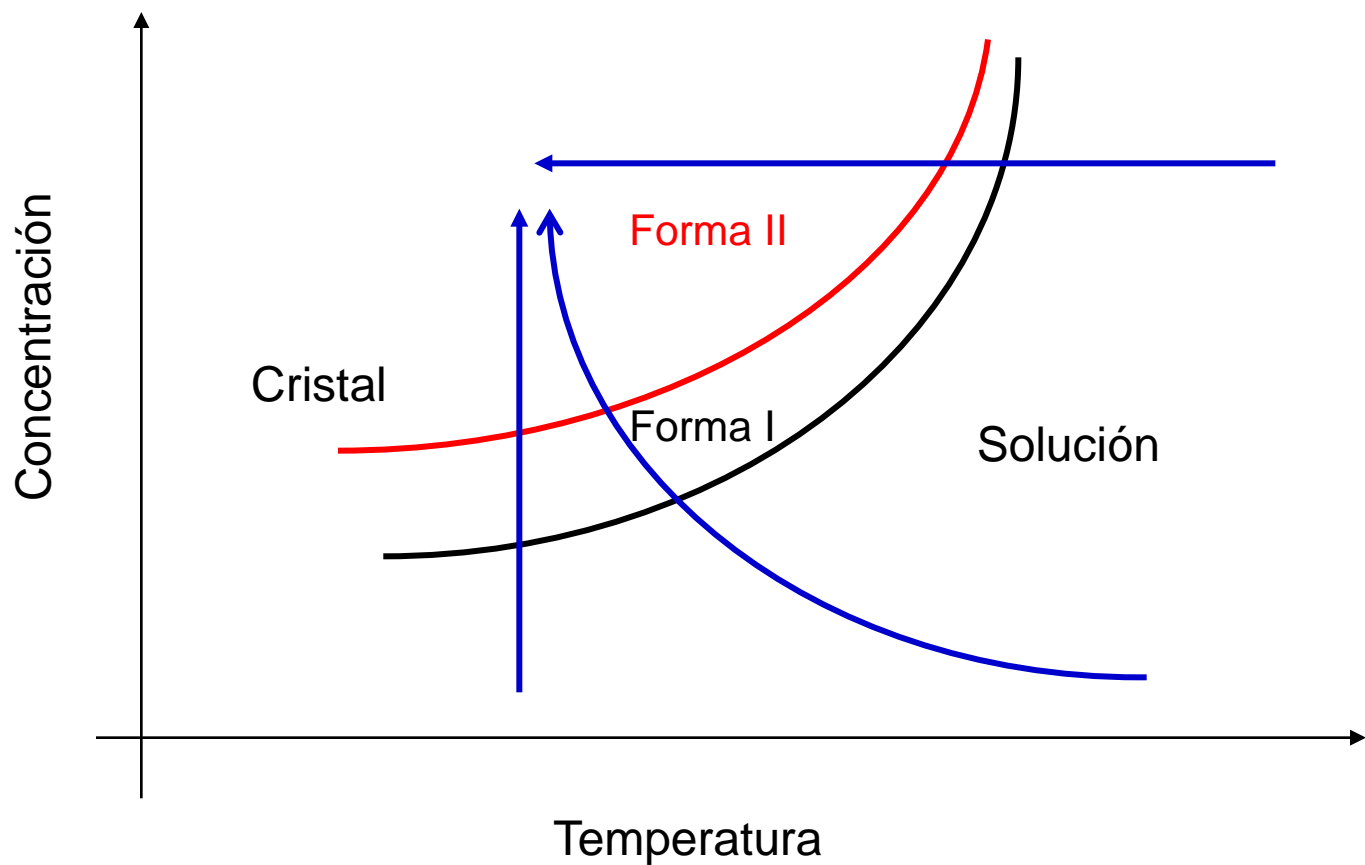
Esta transformación no requiere de solvente

Energía Libre



Energía Libre y Solubilidades

$$\frac{S(2)}{S(1)} = \exp\left(\frac{\Delta G_{2-1}}{R \cdot T}\right)$$



Conocer las estabilidades relativas es fundamental para todas las etapas de producción

Polimorfismo puede afectar todas las propiedades del estado sólido

Capacidad calorífica

Densidad

Dureza

Morfología

Color

Índice de refracción

Fusión

Sublimación

Viscosidad

Solubilidad

Velocidad de
disolución

Estabilidad

Higroscopicidad

Velocidad de
reacción

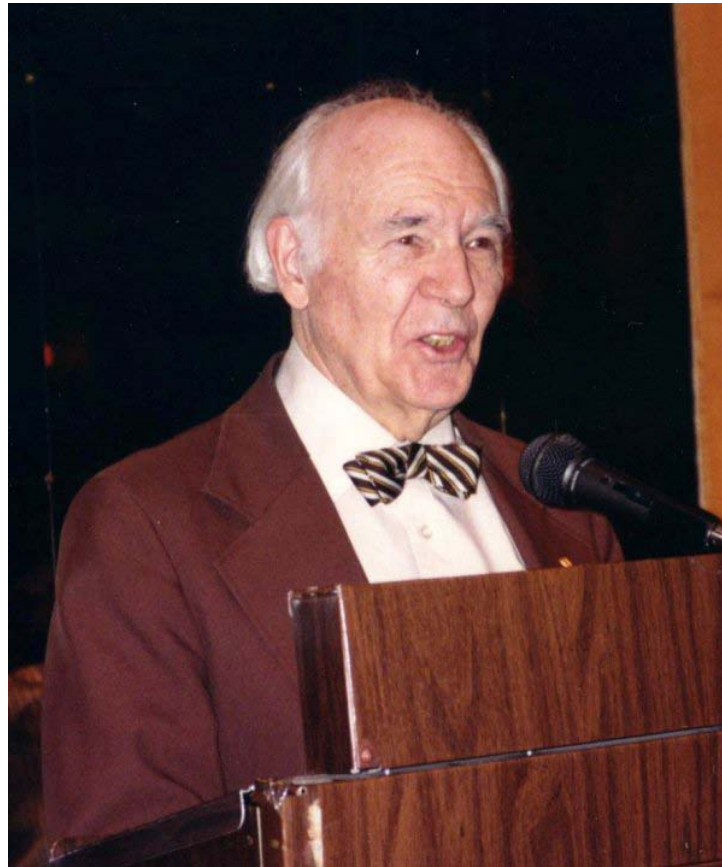


¿Mi activo presenta polimorfismo?

“Es opinión de este autor que todo compuesto presenta diferentes formas polimórficas y que, en general, el número de formas conocidas para un dado compuesto es proporcional al tiempo y dinero invertido en investigar dicho compuesto” McCrone (1965)



Walter C. McCrone 1916-2002



Primer punto de vista Nuestro

Laboratorios y Proyectos dedicados a I+D+i

Generar conocimiento original

Formar recursos humanos

Transferencia

Mejora de productos y procesos



Generar conocimiento original

1-"Malotilate: Structure and Phase Transformation"

D. R. Vega, R. F. Baggio

Acta Cryst. (1989). C45, 1612-1616

105- "Polymorphic forms of Bendamustine Hydrochloride: crystal structure, thermal properties and stability at ambient conditions"

P. Gaztañaga, R. F. Baggio, D. R. Vega

Acta Cryst. 2019 B75 (doi 10.1107/S2052520619010837)

***En medio, 38 trabajos publicados en esta
colaboración durante 30 años***



Formar recursos humanos

Dictamos cursos en empresas que venden instrumental de laboratorio

Dictamos cursos en empresas Farmacéuticas y Farmoquímicas

Dictamos cursos en INAME - ANMAT

Dictamos cursos en INPI

Recibimos pasantes de INAME – ANMAT y empresas

Participamos activamente y dictamos conferencias en reuniones de la Asociación de Profesionales

Tesis de licenciatura y doctorado en problemas interesantes hallados en la industria



Transferencia

Resolver problemas originales e interesante
Capacitar recursos humanos

Mejora de productos y procesos

Industria Farmoquímica y Farmacéutica



Segundo punto de vista

Ellos

Hay una relación

Cliente

Proveedor

Requisitos

Satisface

***(resolver problemas
sobre polimorfos)***

***(resuelve problemas
sobre polimorfos)***

Transferencia

Mejora productos y procesos

INFORME



INFORME

Documento

Personas

Ensayos

Conclusiones

Capacitadas

Trazables
Reproducibles

Confidenciales

Auditable (GMP - 17025)



Curriculum actualizados de todos los miembros del laboratorio
Disponer de un plan anual de capacitación para todo el personal
Certificar ó acreditar la formación adquirida por todo el personal

Calibraciones y ajustes periódicos documentados de equipos utilizados
Uso de patrones o materiales estándares trazables para calibraciones y ajustes
Asegurar la reproducibilidad y trazabilidad comprobable
Validar los ensayos de manera comprobable
Realizar ensayos de aptitud o interlaboratorios
Sostener conductas documentadas de mejora continua
Mantener auditorías internas periódicas
Estandarización de los informes
Metodología para manejo de resultados fuera de especificación y desvíos
Mantener registros confiables y trazables de recepción de muestras, realización de ensayos, redacción de informes, evaluación de datos y entrega de informes

Todos los miembros del laboratorio deben firmar un acuerdo de confidencialidad

Procedimientos e instrucciones escritas para cumplir lo mencionado previamente
Registro del cumplimiento de dichos procedimientos e instrucciones
Registros de comunicaciones con los clientes
Registro de quejas de los clientes
Estar abierto a recibir auditorías periódicas



SUGERENCIAS

COMENTARIOS

Triviales y obvias

Disculpas? Disculpas?



SUGERENCIAS

***Vínculos con profesores y egresados de
Universidades Nacionales***

Interacciones con Asociaciones Profesionales

Colaboración

No basarlo como rutina

Abordarlo como actividad I+D+i

Transferencia para mejorar

***Oportunidad para formación de recursos
humanos y transmisión de conocimientos***



COMENTARIOS

***No hay dos industrias iguales.
Cada una tiene sus propias características y exigencias.***

***Todas las industrias tienen tiempos no compatibles con la actividad académica
Continuo enfrentamiento por el conflictivo entre “Importante” y “Urgente”
(resignación de actividades académicas)***

***Cada industria piensa que es la única.
Demanda continua sobre resultados, informes, asistencia técnica, asesoramiento.
Teléfono y mail son usados permanentemente en busca de respuestas
(resignación de actividades académicas)***

***Requiere de un espíritu de servicio
(resignación de actividades académicas)***

***2016: 717 informes técnicos
2017: 776 informes técnicos
2018: 763 informes técnicos***



