

PROYECTO FINAL DE INGENIERÍA

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓICA HUMANA

Novello, Tatiana Belén - L.U. 132.067

Licenciatura en Biotecnología

Zubiri Gaitán, Agustina - L.U. 1.011.403

Licenciatura en Biotecnología

Tutor:

Angelomé, Paula C., UADE

Diciembre, 2014



UNIVERSIDAD ARGENTINA DE LA EMPRESA

FACULTAD DE INGENIERÍA Y CIENCIAS EXACTAS

RESUMEN EJECUTIVO

El proyecto Bioβ consiste en la producción de biosensores basados en electroquímica para la detección cuantitativa de la hormona Gonadotropina Coriónica Humana (hCG) en muestras de sangre u orina, con el fin de abastecer a los laboratorios de análisis clínicos, sustituyendo los kits de detección que se utilizan actualmente. La empresa tendrá tanto el laboratorio de producción como las oficinas en Villa Soldati, específicamente en el Centro Industrial Sur, lugar donde se llevará a cabo la producción y la gestión de la comercialización del producto.

El producto comercializado, Bioβ, consiste en un electrodo de grafito recubierto con una membrana de ORMOSIL, que servirá de matriz para la encapsulación de los anticuerpos anti-hCG marcados con HRP (horseradish peroxidase o peroxidasa de rábano), que se unirán a la hormona para detectar y cuantificar su presencia.

El potencial en la producción de este biosensor radica en la necesidad de controlar los niveles de hormona hCG para distintas aplicaciones, como el seguimiento de embarazos, detección de embarazos ectópicos y embarazos de mala evolución, control luego de un aborto, e incluso como primera aproximación al diagnóstico de algunos tipos de tumores, ya que la hCG es un importante marcador tumoral.

La disponibilidad de este producto en el mercado Argentino simplificaría notablemente el proceso de detección de la hormona hCG.

Por último, teniendo en cuenta los aspectos financieros del proyecto, la inversión inicial para realizar el mismo es de \$129.361,04, obteniéndose dicho monto a partir de un crédito FONDER Emprendedores, del Banco Nación. Además, para el análisis económico del proyecto se tuvieron en cuenta ciertos indicadores tales como la Tasa Interna de Retorno (T.I.R.), el Valor Acumulado Neto (V.A.N.) y PAYBACK, los cuales fueron 111,47%, \$1.131.739,39 y 2,476 años (aproximadamente 2 años y 5 meses) respectivamente, mostrando en efecto que el proyecto es económicamente viable y rentable.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNIC HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

ABSTRACT

The Bio β project consists of the production of electrochemistry based biosensors for the quantitative detection of Human Chorionic Gonadotropin (hCG) hormone in serum or urine samples, in order to supply clinical laboratories, replacing the detection kits currently used. The company will have both the production laboratory and the commercial offices located in Villa Soldati, specifically in the Centro Industrial Sur, where all the elaboration processes and management will take place.

The commercial product, Bio β , consists of a graphite electrode covered with an ORMOSIL membrane, which will serve as a matrix for the encapsulation of the anti-hCG antibodies marked with HRP (horseradish peroxidase). These will bind to the hormone and thus will quantify its presence.

The potential of the production of this biosensor resides on the need of monitoring the hCG levels for several applications, such as pregnancies, detection of ectopic pregnancies, poor outcomes of pregnancies and post-control after abortions. This biosensor is also helpful, as a primary tool, to detect some types of tumours, since hCG is an important tumour marker.

The availability of this product in the Argentinian market will remarkably simplify the hCG detection process.

Finally, taking into account the financial aspects of the project, the first investment will be of \$129.361,04 (Argentinian pesos), and it will be obtained from a FONDER Emprendedores credit from Banco Nación. Additionally, for the economic analysis of the project, several indicators have been taken into account such as the Internal Rate of Return (IRR), the Net Present Value (NET) and PAYBACK, which actual values were 111,47%, \$1.131.739,39 and 2,476 years (2 years and 5 months approximately) respectively. These values support that the project is feasibly and profitably possible.

Índice de contenido

RESUMEN EJECUTIVO.....	2
ABSTRACT.....	3
INTRODUCCIÓN.....	6
LABORATORIO ELECTRA.....	24
ANÁLISIS DE MERCADO.....	26
Análisis del entorno.....	26
Análisis PESTEL	26
Análisis FODA.....	31
Análisis de las 5 fuerzas de Porter.....	32
Análisis de la oferta (competencia).....	35
PLAN DE MARKETING.....	36
Análisis de la demanda.....	36
Marketing Mix.....	38
ESTUDIO TÉCNICO.....	46
Localización.....	46
Proceso productivo.....	48
Análisis de calidad.....	57
ESTRUCTURA ORGANIZACIONAL.....	58
Plan de recursos humanos.....	59
Estructura y organigrama.....	61
Servicios tercerizados:	64
ESTUDIO ECONOMICO-FINANCIERO	65
Estructura de costos.....	65
Sueldos y Cargas Patronales.....	67
Presupuesto	68
Precio de venta.....	68
Punto de equilibrio.....	69
Ventas Anuales Estipuladas.....	70
Estado de Resultados.....	70
Valor acumulado neto, tasa interna de retorno y PAYBACK.....	71
CONCLUSIÓN	72
BIBLIOGRAFÍA.....	73
ANEXOS.....	79
ANEXO A.....	79
ANEXO B.....	85
ANEXO C.....	98

INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano conforma un gran y complejo sistema, donde todas sus partes se encuentran en constante comunicación y su funcionamiento está extremadamente regulado. Un cambio, una falla, una invasión por un agente patógeno, etcétera, genera alteraciones que pueden, o no, ser detectadas gracias a una amplia variedad de análisis.

Un ejemplo claro lo constituye el monitoreo de los niveles de la hormona Gonadotropina Coriónica Humana (hCG).

La hCG es una hormona glucoproteica compuesta por dos subunidades, α y β . Con algunas modificaciones, la subunidad α es común a todas las hormonas glucoproteicas y la β le confiere su especificidad. Está compuesta por 244 aminoácidos, con un peso molecular entre 36.000 a 40.000 Da¹. Es producida en el embarazo, fabricada por el embrión en desarrollo poco después de la concepción y más tarde por el sincitiotrofoblasto (parte de la placenta). [1]

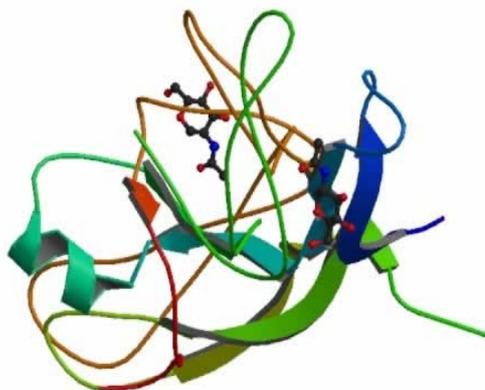


Fig. 1. Estructura de la hormona hCG

Su función es evitar la desintegración del cuerpo lúteo del ovario y, por ende, mantener la producción de progesterona, fundamental para el embarazo. Puede tener funciones adicionales, por ejemplo, se cree que afecta a la tolerancia inmunológica del embarazo. [1]

Las pruebas de embarazo se basan en la detección de esta hormona. Los niveles en orina

1 Un Dalton equivale a una doceava parte de la masa atómica de un átomo neutro y no enlazado de ¹²C.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

y sangre de la hCG varían en los distintos estadios del embarazo (ver Figuras 2 y 3) y se ven alterados en el caso de embarazos ectópicos, embarazos de mala evolución y luego de un aborto. [1]. A su vez, la hCG puede ser usada como test prenatal para Síndrome de Down (trisomía en el cromosoma 21), generalmente en combinación con la determinación de AFP (alfa-fetoproteína). [2]

Day relative to LH surge	Number of values	Mean
8	78	0.04
9	80	0.93
10	82	5.03
11	84	13.22
12	81	31.26
13	80	45.57
14	79	82.88
15	77	145.63
16	72	239.30
17	73	357.14
18	75	545.69
19	75	950.26
20	78	1416.84
21	76	1915.31

Fig. 2. Niveles de hCG (IU/l) en mujeres embarazadas en orina de los días 8 a 21 a partir del pico de LH (momento de ovulación). [3]

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

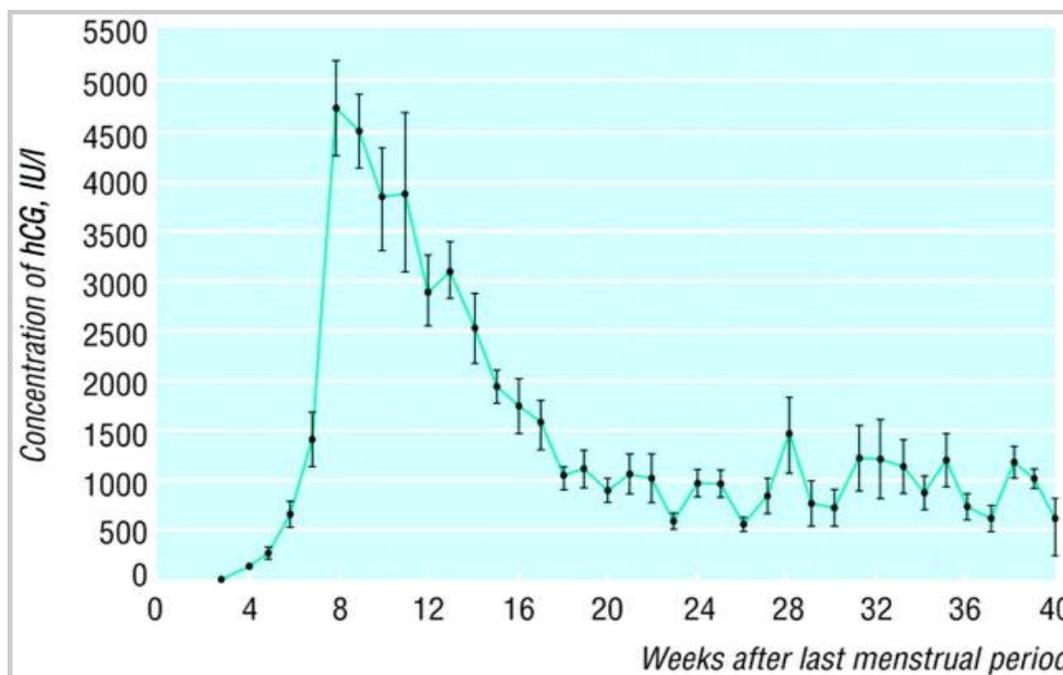


Figura 3. Concentraciones esperadas de hCG en suero durante los distintos estadios de un embarazo normal. [4]

Las concentraciones normales de hCG se muestran en el Cuadro 1.

Muestra	IU/L
Hombres	<5
Mujeres no embarazadas	<5
Mujeres embarazadas	>250

Cuadro 1. Concentraciones normales de hormona hCG.[5]

Estas concentraciones normales pueden verse afectadas durante diversas enfermedades, debido a que la hormona hCG es también un importante marcador tumoral.

Los marcadores tumorales son sustancias producidas por las células cancerosas o por otras células del cuerpo como respuesta al cáncer o a ciertas afecciones benignas. Se usan para ayudar a detectar, diagnosticar y controlar algunos tipos de cáncer. Pueden encontrarse en la sangre, en la orina, en la materia fecal, en tejidos de tumores o en otros tejidos o fluidos

del cuerpo de algunos pacientes enfermos. Pocas veces son suficiente evidencia para demostrar la existencia de la enfermedad, pero son una importante herramienta de diagnóstico temprano, lo que es acompañado por una mayor probabilidad de sobrevivida al poder recibir el tratamiento correspondiente en estadios no muy avanzados de la enfermedad. [6]

Gonadotropina Coriónica Humana como marcador tumoral

Según las Guías de Práctica Clínica, la hormona Gonadotropina Coriónica humana sirve para diagnosticar y monitorear el seguimiento tanto del embarazo como de una serie de afecciones como neoplasias trofoblásticas del embarazo (principalmente coriocarcinoma), ciertos tumores de células germinales testiculares y de ovario y tumores de células germinales mediastinales. También es útil para detectar la recurrencia del cáncer una vez que haya terminado el tratamiento. [7]

Las Guías de Práctica Clínica son enunciados desarrollados para asistir al profesional y al paciente acerca de las decisiones de la atención médica apropiada para circunstancias clínicas específicas. Engloban desde las actividades puramente clínicas hasta las de promoción de la salud y prevención de la enfermedad, junto con los aspectos evaluativos. [8]

El cáncer en el mundo

Según estudios de la Organización Mundial de la Salud, el cáncer es la principal causa de muerte a escala mundial. En Argentina, ocupa el segundo lugar en el ranking de enfermedades no transmisibles (NCD por sus siglas en inglés), siendo responsable del 21% de muertes por dichas enfermedades, como se ve en la figura 4. [9]

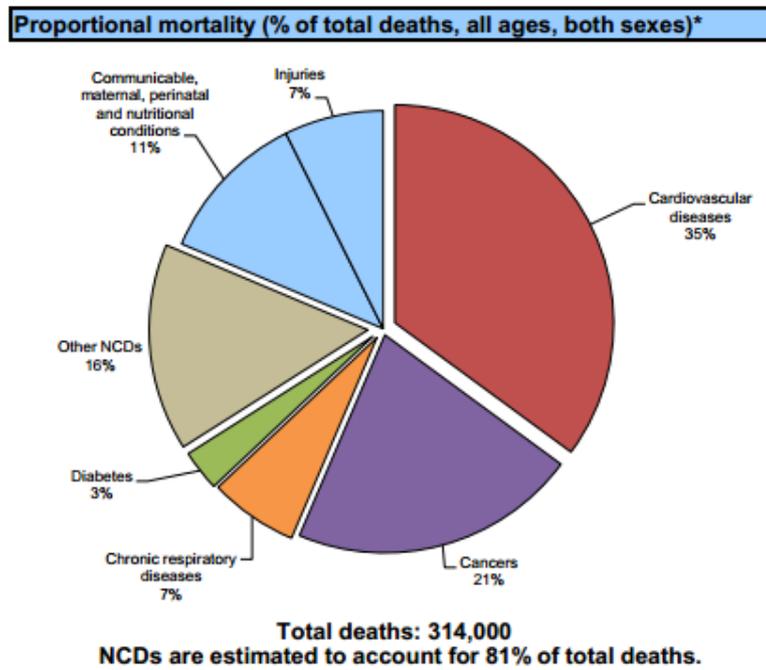


Fig. 4 Porcentajes de mortalidad por enfermedades no transmisibles en Argentina.

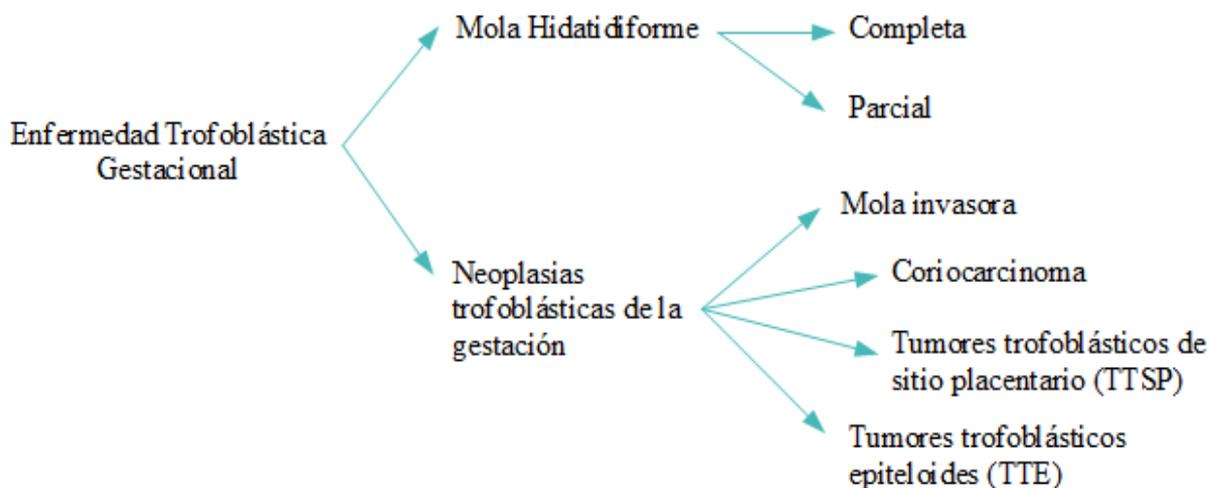
La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) estimó que durante 2008 en Argentina se produjeron 104.859 nuevos casos de tumores malignos, posicionándolos entre las principales causas de muerte en los habitantes de entre 40 y 64 años, y la segunda en los grupos de 5 a 39 años y mayores de 64 años. [10]

Muchos tumores pueden prevenirse al adoptar conductas más saludables, como no fumar o exponerse al humo de tabaco, realizar ejercicios, comer más frutas y verduras, etc. Otros, provocados por virus, pueden disminuir gracias a la aplicación de vacunas. Pero en algunos casos donde la aparición de la enfermedad es inevitable, la detección precoz cambia sustancialmente el pronóstico, por lo que los chequeos anuales son muy importantes. [6]

Algunos tipos de cáncer pueden encontrarse antes de que causen síntomas, para esto existen los exámenes selectivos de detección, como el de marcadores tumorales. Estos exámenes pueden ayudar a detectar la enfermedad en etapa temprana, haciendo el tratamiento más efectivo. Sin embargo, no hay pruebas disponibles para todos los tipos de cáncer. [6]

A continuación se presenta una descripción de las enfermedades en las que la hormona hCG actúa como marcador tumoral.

1. Enfermedad trofoblástica gestacional: abarca un espectro de tumores y condiciones similares a tumores caracterizados por proliferación de tejido placentario, veloso o trofoblástico (ver cuadro 2).



Cuadro 2. Clasificación de las enfermedades trofoblásticas gestacionales. [11]

Esta enfermedad puede ser detectada mediante el análisis de la concentración de β -hCG. En la figura 5 se puede ver el seguimiento post-cirugía de la concentración de esta hormona en sangre en mujeres que sufrieron embarazos molares. Con línea roja se pueden ver a las mujeres que luego de la cirugía se les detectaron neoplasias gestacionales trofoblásticas y con línea azul aquellas que no. [12]

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

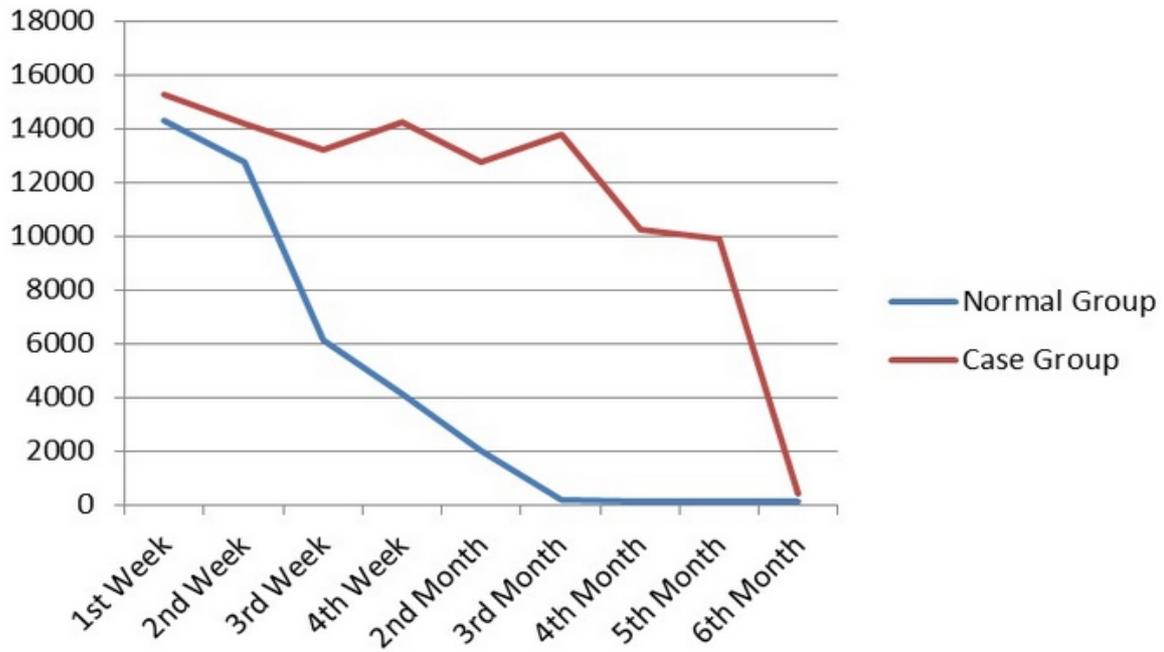


Fig. 5. Comparación de la concentración de hCG en mujeres con ETG vs. mujeres sin ETG. [12]

a) Mola hidatidiforme: se define como los productos de la concepción que muestran inflamaciones macroscópicas como quistes de las vellosidades coriónicas que se deben a la acumulación de líquido. Hay desintegración y pérdida de vasos sanguíneos en el núcleo vellosito [6]. La razón más importante para el reconocimiento correcto de las molas es que se asocian con riesgo aumentado de enfermedad trofoblástica persistente (mola invasiva) o coriocarcinoma. En las molas completas, el análisis cuantitativo de la hCG muestra concentraciones muy superiores a las existentes durante un embarazo normal de edad gestacional similar. La monitorización de la hormona es necesaria para determinar el desarrollo precoz de enfermedad trofoblástica persistente. Además, alrededor del 2,5% de las molas completas se transforman en coriocarcinomas gestacionales. Por lo tanto, las concentraciones séricas de hCG se suelen vigilar hasta que disminuyen y permanecen en cero durante seis meses a un año. [11]

b) Neoplasias trofoblásticas de la gestación:

b) i. Mola invasiva: mola que penetra o incluso perfora la pared uterina. El tumor produce destrucción local y puede invadir el tejido parametrial y los vasos sanguíneos. Se asocia siempre a la elevación persistente de hCG sérica y grados variables de luteinización de los ovarios. [11]

b) ii. Coriocarcinoma: el coriocarcinoma gestacional es una neoplasia maligna de células trofoblásticas derivadas de un embarazo previamente normal o anormal, que incluso puede ser un embarazo ectópico. Invade con rapidez y produce metástasis amplias. Se encuentra en 1 de cada 20.000 a 30.000 embarazos en Estados Unidos. Es mucho más frecuente en algunos países africanos. Está precedido por varias anomalías². La concentración de hCG está elevada por encima de las encontradas en las molas hidatidiformes. [11]

Tanto el tumor trofoblástico del sitio placentario (TTSP), como el tumor trofoblástico epiteloide (TTE), son muy raros.

2. Tumores de células germinales del testículo: forman parte de las denominadas neoplasias testiculares, junto con los tumores de cordones sexuales y del estroma (cuadro 3), y suponen el 95% de los tumores testiculares. [11]

Tumores de células germinales
Tumores seminomatosos
Seminoma
Seminoma espermatocítico
Tumores no seminomatosos
Carcinoma embrionario
Tumor del saco vitelino (seno endodérmico)
Coriocarcinoma
Teratoma
Tumores de los cordones sexuales y del estroma
Tumor de las células de Leydig
Tumor de las células de Sertoli

Cuadro 3. Clasificación patológica de los tumores testiculares más frecuentes. [11]

2 Aproximadamente el 50% de los casos se originan en molas hidatidiformes, el 25% en abortos previos, el 22% en embarazos normales (coriocarcinoma intraplacentario) y el resto en embarazos ectópicos.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

Los tumores de células germinales se subdividen en seminomas y no seminomas. La mayoría son cánceres agresivos, de diseminación rápida y extensa; sin embargo, el tratamiento actual cura la mayoría de los casos [11]. Por motivos que se desconocen, se ha observado un aumento de la incidencia de estos tumores en todo el mundo en los últimos años. En el grupo de 20-35 años, constituyen los tumores más frecuentes en el hombre. [12]

Los tumores testiculares de células germinales se asocian a un espectro de trastornos conocidos como Síndrome de Disgenesia Testicular (SDT), que consiste en criptorquidia, hipospadias³ y esperma de baja calidad. Existe una importante predisposición familiar al desarrollo de estos tumores [11]. A continuación se detallan las características de las distintas variantes de tumores de células germinales:

a) Los *tumores seminomatosos* están formados por células que recuerdan las células germinales primordiales o los gonocitos iniciales.

Los seminomas son los tumores de células germinales más frecuentes y suponen hasta el 50% de todos los casos. Producen masas voluminosas, a veces con un tamaño diez veces mayor que el del testículo normal. Aproximadamente el 15% contiene células del sincitiotrofoblasto. En estos pacientes, las concentraciones séricas de hCG están elevadas. [11]

b) Los *tumores no seminomatosos* consisten en células indiferenciadas que se parecen a las células germinales embrionarias, como en el carcinoma embrionario, pero las células malignas pueden diferenciarse en varias estirpes que dan lugar a tumores del saco vitelino, coriocarcinomas y teratomas. [11]

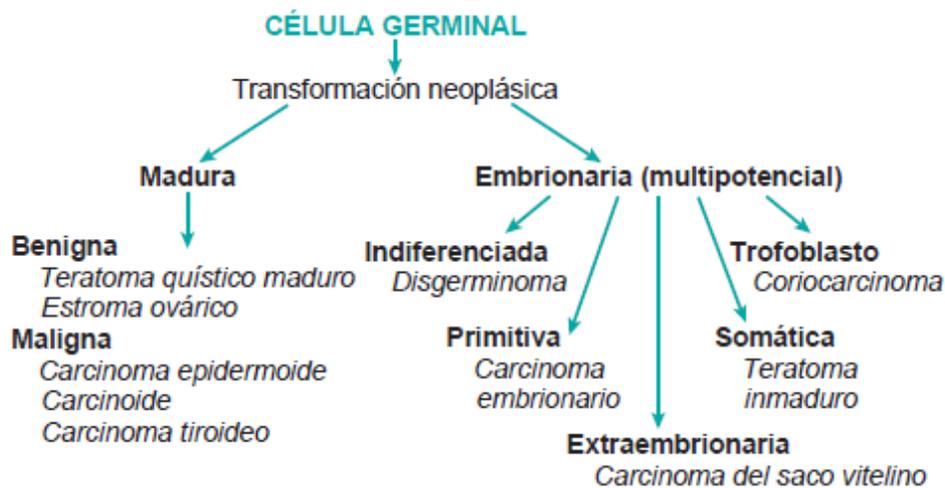
Dentro de los tumores no seminomatosos, el coriocarcinoma es una forma muy maligna. En su forma "pura" son raros y suponen menos del 1% de todos los tumores de células germinales. No suelen provocar aumento del tamaño testicular y se detectan como un pequeño nódulo palpable. Histológicamente contienen dos tipos de células, las sincitiotrofoblásticas y

3 Criptorquidia: fracaso completo o incompleto del descenso de los testículos intraabdominales hacia el saco escrotal.

Hipospadia: anomalía en la cual la apertura uretral se encuentra ubicada en la cara inferior del pene.

las citotrofoblásticas. La presencia de hCG se detecta en el citoplasma de las células sincitiotrofoblásticas. [11]

3. Tumores de células germinales del ovario: constituyen del 15 al 20% de todos los tumores ováricos. Muestran una semejanza notable con los tumores de células germinales en el testículo masculino y aparecen de manera singular.



Cuadro 4. Histogenia e interrelaciones de los tumores procedentes de células germinales.[11]

De todos los posibles tumores de células germinales de ovario (ver cuadro 4), el coriocarcinoma es el único que se puede detectar mediante el análisis de la concentración de hCG, tanto en sangre como en orina. Este tipo de tumor es comúnmente de origen placentario y es un ejemplo de diferenciación extraembrionaria de las células germinales malignas. La mayoría de los coriocarcinomas ováricos existen en combinación con otros tumores de células germinales; los coriocarcinomas puros son extremadamente raros. Como todos los coriocarcinomas, elaboran concentraciones altas de gonadotropinas coriónicas. En contraste con los originados en el tejido placentario, los ováricos no responden en general a la quimioterapia y resultan con frecuencia mortales. [11]

Nuevos métodos de detección: Biosensores

Los avances científico-tecnológicos nos dan cada vez más posibilidades de desarrollar nuevos métodos de análisis, rápidos, baratos, fiables, selectivos, de fácil manejo y que requieran poca cantidad de muestra. Siguiendo con esta línea, se pueden generar dispositivos que permitan a los profesionales de la salud controlar los niveles del analito de interés de forma cada vez más automática y rápida.

Los biosensores están captando la mayor atención para estas aplicaciones. En general, un sensor es un dispositivo capaz de detectar magnitudes físicas o químicas y transformarlas en variables eléctricas, permitiendo la detección de uno o más compuestos. Un biosensor es aquel que permite detectar moléculas de interés biológico, o material biológico en sí, lo que puede resultar clave para el diagnóstico médico.

Un biosensor se puede dividir en tres componentes principales: un receptor biológico preparado para detectar específicamente una sustancia, aprovechando la especificidad de las interacciones biológicas; un transductor que interpreta la reacción de reconocimiento que produce el receptor y la traduce en una señal cuantificable; y un lector encargado de devolvernos la información. (Fig. 6)

En particular, los biosensores electroquímicos se basan en el principio que las reacciones bioquímicas producen o consumen iones o electrones, lo que causa un cambio en las propiedades eléctricas de la solución. Esta variación puede usarse como parámetro de medición. [13]

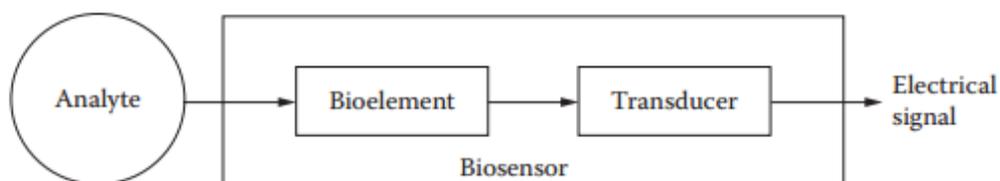


Fig. 6. Representación esquemática de un biosensor. [14]

Los métodos actuales

La detección cuantitativa de la hormona Gonadotropina Coriónica Humana hoy en día se realiza mediante inmunoensayos como ELISA, inmunoensayo de fluorescencia de polarización e inmunoensayo por quimioluminiscencia. A continuación se describen las características de cada uno de estos ensayos.

ELISA [15]

Se basa en la detección de la hormona hCG mediante el uso de un anticuerpo monoclonal específico de la subunidad β de dicha hormona (β -hCG), lo que asegura que no se den falsos positivos por interferencia de la LH y la FSH en la determinación. Tanto la LH como la FSH están siempre presentes en diferentes concentraciones, mientras que la presencia de hCG casi siempre indica el embarazo.

El ensayo de ELISA permite la cuantificación de la concentración de β -hCG y puede detectar niveles de β -hCG tan bajos como 1 mUI/ml.

Principio del ensayo

El ELISA para la detección de hormona Gonadotropina Coriónica humana, es un ensayo tipo sándwich, que se basa en la captura simultánea de hCG por un anticuerpo inmovilizado en los pocillos de microtitulación, dirigido a la subunidad β de la hormona y otro anticuerpo monoclonal conjugado con la enzima HRP (horseradish peroxidase), pero este dirigido a su subunidad α . Se puede ver un esquema del funcionamiento del ensayo en la Figura 7.

Una alícuota de la muestra del paciente se incuba en estos pocillos. Luego de la incubación se lava el conjugado que no se ha unido, para removerlo. La cantidad de peroxidasa conjugada es proporcional a la concentración de hCG en la muestra.

El tiempo total estimado del ensayo son 2 horas.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNIC HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

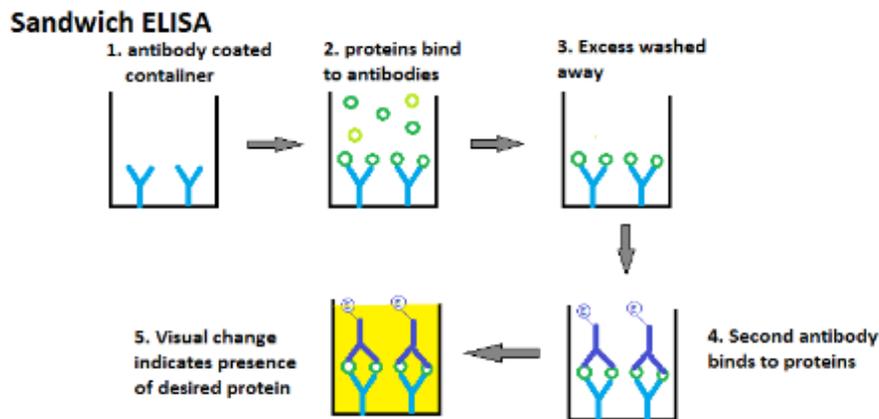


Fig. 7. Esquema de un ensayo ELISA tipo sándwich. [15]

Cuantificación

Para cuantificar es necesario medir las absorbancias a 450 nm de cada juego de estándares, controles y muestras de pacientes, y, en caso de haber sembrado todo por duplicado, calcular el promedio de estos valores.

A partir de las medidas de absorbancias arrojadas por los estándares se construye una curva de calibración, con su correspondiente ecuación, que servirá para determinar la concentración de hCG en las distintas muestras medidas.

Las muestras con concentraciones mayores a las del estándar más alto se tienen que diluir o reportarlas como $> X$ mIU/mL (concentración del estándar más alto). Este factor de dilución se tiene en cuenta para el cálculo de las concentraciones.

Inmunoensayo de fluorescencia de polarización (FPIA) [16]

Es un tipo de inmunoensayo homogéneo⁴ competitivo por fluorescencia. El antígeno de una muestra y el reactivo marcado antígeno-fluoresceína (AgF) compiten por los puntos de unión en el anticuerpo. La reacción se lleva a cabo en una solución de reacción simple, y el complejo Ab-AgF no requiere un paso de lavado para separarlo de la marca AgF “libre”.

4 No requieren la separación de la unión Ac-AgF del AgF libre.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

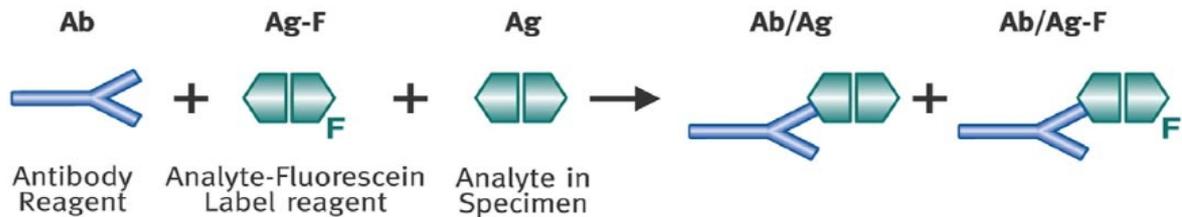


Fig.8. Esquema de un ensayo de fluorescencia de polarización. [16]

Principio del ensayo

La prueba de inmunoensayo de fluorescencia para hCG es una técnica tipo sándwich: el anticuerpo detector en buffer se une a la hCG presente en la muestra, y estos complejos antígeno-anticuerpo en suero se capturan con otro anticuerpo anti-hCG que se ha inmovilizado sobre la tira de prueba. Cuanto más antígeno hCG haya en suero, más complejos antígeno-anticuerpo acumulado habrá en la tira de prueba. Se puede ver un esquema del ensayo en la Figura 8.

FPIA utiliza tres conceptos claves para medir analitos específicos en un formato homogéneo: fluorescencia, rotación de moléculas en solución y luz polarizada.

Fluorescencia: el marcador fluorescente absorbe la energía de la luz a una determinada longitud de onda y la libera a una longitud de onda superior, como luz fluorescente.

Rotación de moléculas en solución: las moléculas más grandes rotan más lentamente en la solución. El grado de fluorescencia está relacionado con la velocidad de rotación del marcador (a menor velocidad mayor fluorescencia). Este principio se usa para distinguir entre las moléculas más pequeñas, antígeno-fluoresceína, y los complejos Ab-AgF más grandes.

Luz polarizada: la tecnología de polarización por fluorescencia distingue la marca antígeno-fluoresceína del antígeno-fluoresceína unido al anticuerpo por sus diferentes propiedades de polarización por fluorescencia cuando son expuestos a luz polarizada.

Limitaciones de este tipo de ensayos

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

- La prueba debe realizarse siempre recién tomada la muestra, de lo contrario se deben almacenar a 2-8°C.

- La muestra de ensayo debe estar a temperatura ambiente antes de la prueba. Si las muestras deben ser transportadas, deben tomarse precauciones apropiadas.

- Falsos positivo: por reacciones cruzadas de algunos componentes del suero con los anticuerpos de captura y/o adhesión no específica de ciertos componentes con epítopes similares para asociar con estos anticuerpos.

- Falsos negativos: falta de respuesta del antígeno a los anticuerpos porque sus epítopes están enmascarados por componentes desconocidos de modo que el antígeno no puede ser detectado o capturado por los anticuerpos. También pueden haber falsos negativos por la inestabilidad o la degradación de la hCG con el tiempo y/o temperatura y no es reconocida por los anticuerpos.

Cuantificación

La intensidad de la señal de fluorescencia en el anticuerpo detector refleja la cantidad de antígeno capturado y es procesada por el lector para mostrar la concentración de hCG. El lector calcula el resultado de la prueba de forma automática y muestra la concentración de hCG total de la muestra en términos de mUI/ml. El rango de trabajo es de 250-200,000 mUI/ml.

Los resultados se muestran como una curva inversa por lo que los valores bajos de analito del paciente producen una señal más alta (ver Figura 9).

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNIC HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

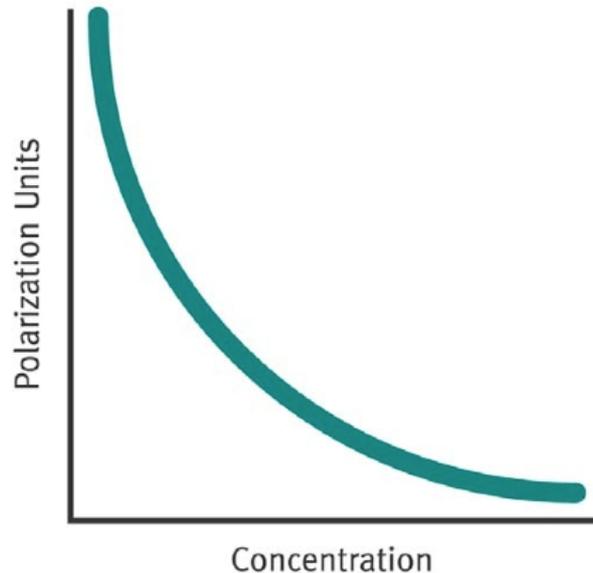


Fig. 9. Curva representativa de la determinación de la concentración de una muestra por FPIA. [16]

Inmunoensayo por quimioluminiscencia [17]

Estos ensayos emplean un marcador quimioluminiscente que genera luz cuando se agrega un reactivo "activo". La magnitud de la luz generada es proporcional a la cantidad de analito presente en la muestra, en el caso de los ensayos tipo sándwich, y es inversamente proporcional cuando se emplea un diseño de ensayo competitivo.

La marca produce una alta emisión de luz y como consecuencia una alta sensibilidad.

Principio del ensayo

El inmunoensayo por quimioluminiscencia utiliza una fase sólida de dos sitios de inmunoensayo. Se aplica un anticuerpo monoclonal sobre la superficie de los pocillos de microtitulación y se usa como trazador a otro anticuerpo monoclonal marcado con HRP. Las moléculas de hCG presente en el suero forman un "sándwich" entre los dos anticuerpos. Después de la formación del complejo antígeno-anticuerpo-complejo enzimático, la enzima

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

no unida se elimina por el lavado. Finalmente, a través de las reacciones de quimioluminiscencia, se analiza la actividad de HRP unida en los pocillos. La unidad de luz relacionada (URL) es proporcional a la concentración de hCG presente en la de la muestra.

Si la muestra se va a utilizar dentro de las 48 horas, debe ser almacenada a $2 \sim 8$ °C. Si se va a usar más tarde, se deben congelar a -20 °C. Las muestras descongeladas deben mezclarse antes de la prueba.

Cuantificación

La sensibilidad del inmunoensayo por quimioluminiscencia es de 5 mUI/ml.

Para la cuantificación se construye una curva de calibración trazando el RLU obtenido a partir de cada estándar de referencia en función de su concentración en mIU/ml, con valores RLU en eje Y y las concentraciones en el eje X. Utilizar los valores de RLU de cada muestra para determinar la concentración correspondiente de la hCG en mIU/ml de la curva estándar. Los valores obtenidos para muestras diluidas deben ser corregidos por el factor de disolución apropiado.

LABORATORIO ELECTRA

La necesidad de avanzar en el campo de la detección temprana de enfermedades, más aun de las agresivas como lo es el cáncer, hace constante la búsqueda de nuevos métodos más sencillos, rápidos, sensibles, económicos, fiables y al alcance de todos. Los biosensores están captando la mayor atención en este campo, ya que son los que mejor se adaptan a todas estas características.

El Laboratorio Electra tendrá como función principal la producción de biosensores basados en electroquímica para la detección cuantitativa de la hormona Gonadotropina Coriónica Humana (hCG) en muestras de sangre u orina. Su objetivo es lograr unificar la forma de realizar este análisis. El interés en esta hormona radica en que su análisis es muy utilizado en la clínica para una amplia variedad de situaciones.

Paralelamente, esta estrategia puede extenderse a la construcción de otros

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

inmunosensores amperométricos, por lo que un segundo objetivo del laboratorio será continuar investigando en el tema para el desarrollo de nuevos biosensores que detecten analitos de interés.

El producto recibirá el nombre de **Bioβ** y sus ventajas radican en que es un ensayo más rápido y sensible que los presentes actualmente en el mercado, no requiere de reactivos caros y el proceso de medición se realiza de forma automática en pocos pasos, lo que disminuye el trabajo del personal responsable de realizar el análisis.

Por otro lado, si se logra establecer un método de detección para esta hormona que adopten todos los laboratorios, se podrá estandarizar el rango de valores normales de la hormona.

En una primera etapa, será ofrecido a todos los laboratorios de análisis clínicos en Capital Federal para que puedan reemplazar los métodos de detección utilizados actualmente.

Visión: establecerse como la primera empresa productora de inmunosensores para la detección cuantitativa de hCG. Ganar mercado ofreciendo un producto firme, confiable, en continuo desarrollo y mejoramiento, que pueda eventualmente desplazar los ensayos utilizados actualmente.

Misión: ofrecer un producto accesible, que brinde una pequeña solución al gran problema de la detección temprana de enfermedades y monitoreo de las mismas.

Valores: satisfacer a los clientes; fomentar el desarrollo profesional de nuestros trabajadores y satisfacer su seguridad y salud; buscar la excelencia de nuestro producto; trabajar en equipo; saber escuchar las necesidades del cliente y buscar la innovación.

Estrategia: generar comunicación constante con los encargados de laboratorios de distintos sectores geográficos y económicos, conocer sus necesidades, y a su vez desarrollar con ellos empatía y confianza. Invertir siempre que sea posible en tecnología e investigación y desarrollo. Todos nuestros técnicos estarán en constante capacitación y atentos a todo nuevo descubrimiento en otros países del mundo.

ANÁLISIS DE MERCADO

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

A fin de que el negocio planteado pueda triunfar, es necesario realizar un análisis general de mercado, que nos permita identificar los factores que pueden influir en el desarrollo y comercialización de nuestro producto. Para esto, se analiza tanto el entorno como las características internas de la empresa.

Análisis del entorno

Se realiza para poder analizar el contexto bajo el cual se va a desarrollar el negocio, considerando todos los pros y contras de llevar a cabo el proyecto, estudiando la oferta y demanda existente, la competencia, entre otros factores. Nos centraremos en el mercado Argentino, ya que es donde va a estar radicada la empresa, específicamente en Capital Federal en su primera etapa.

Para este análisis se utilizarán diversas herramientas que se describen a continuación.

Análisis PESTEL

Mediante esta herramienta, las influencias del entorno se clasifican en seis grandes categorías: política, económica, social, tecnológica, ecológica (medioambiental) y legal. Estos factores no son independientes entre sí. [18]

√¹ Factores Político-legales

Regulaciones:

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.), es un organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional, encargado de controlar y fiscalizar la calidad y seguridad de los productos que se comercializan a nivel nacional, destinados al cuidado y restablecimiento de la salud humana. [19]⁵

Dentro de este organismo, la Dirección de Tecnología Médica controla y fiscaliza la calidad, seguridad y eficacia de los equipos, aparatos y dispositivos de uso en la medicina humana. [19]

5 http://www.anmat.gov.ar/webanmat/institucional/que_es_la_ANMAT.asp

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

Ley 16463/64 [20]:

Art. 1: Quedan sometidos a la presente ley la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial, de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico y todo otro producto de uso de aplicación en la medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervenga en dichas actividades.

Art. 2: Las actividades mencionadas en el artículo 1, sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el control del Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública, en establecimientos habilitados por el mismo y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente inscripto en dicho ministerio.

El fabricante de un dispositivo médico debe cumplir con Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). La legislación Argentina establece que la A.N.M.A.T. inspeccionará las empresas y auditará el cumplimiento de dichas prácticas.

Según la resolución N° 40/00 del MERCOSUR/GMC: "Reglamento Técnico MERCOSUR de Registro de Productos Médicos (derogación de la resolución GMC N° 37/96)":

Art. 2 - Los Estados Partes, pondrán en vigencia las disposiciones legislativas, reglamentarias y administrativas necesarias para dar cumplimiento a la presente Resolución a través de los siguientes organismos:

Argentina: ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica).

Brasil: ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde).

Paraguay: Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social.

Uruguay: Ministerio de Salud Pública.

Las empresas se habilitan como fabricantes y/o Importadores de Productos Médicos por el "Reglamento Técnico Relativo a la Autorización de Funcionamiento de Empresa Fabricante

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

y/o Importadora de Productos Médicos. Disposición 2319/02 (TO 2004)⁶:

Los productos médicos se registran por Disposición 2318/02⁷.

Comercio exterior:

En lo que al comercio exterior respecta, se pueden encontrar ventajas y desventajas. Por un lado, que se hayan cerrado casi totalmente las importaciones dificulta la obtención de maquinaria y materias primas de proveedores del exterior, pero esto a su vez aumenta la posibilidad de crecimiento de la industria nacional, lo que puede resultar beneficioso para este proyecto en particular.

Seguridad y calidad del producto:

Nos regiremos por el sistema de gestión de calidad ISO 9001 y Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).

La ISO 9001 es una norma internacional que se aplica a los sistemas de gestión de calidad y que se centra en todos los elementos de administración de calidad con los que una empresa debe contar para tener un sistema efectivo que le permita administrar y mejorar la calidad de sus productos o servicios. Es de suma importancia ya que los clientes se inclinan por los proveedores que cuenten con esta acreditación porque de este modo se aseguran que la empresa dispone de un buen sistema de gestión de calidad. [21]

Se contratará una empresa especializada en proveer asesoramiento y soporte para la implementación y certificación de sistemas de gestión de calidad, y su integración con sistemas de medio ambiente y seguridad de acuerdo a los lineamientos de las normas ISO 9001.

√¹ **Factores económicos:**

La gran inestabilidad económica que acecha al país, puede complicar el establecimiento de un nuevo producto. Las técnicas disponibles actualmente tienen una performance relativamente buena, por lo que puede requerir más trabajo vender esta nueva aplicación de

6 Ver Anexo A.

7 Ver Anexo B.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

una tecnología conocida. Una nueva inversión, por mínima que sea, debe estar bien respaldada para no correr riesgos de pérdida de dinero. Una vez demostrado el potencial del producto en cuestión, se cree que podrá comenzar a ganar mercado, ya que no supone un gasto mayor al que incurren actualmente durante la realización del ensayo. De hecho, en algunos casos, puede resultar más económico. Además, se ve beneficiado por las potenciales nuevas aplicaciones de la técnica.

Recientemente, el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (I.N.D.E.C.) confirmó lo que muchas consultoras privadas habían adelantado: la economía del país se encuentra en recesión, es decir que hay una disminución generalizada en la actividad económica. Esto se suele caracterizar por la caída de varias variables económicas como el PBI, el consumo, la inversión, el empleo, entre otras [22]. Por esto, se deberá transcurrir con sumo cuidado durante la instalación de la empresa y la inserción en el mercado del nuevo producto. De todas maneras, una vez establecido en el mercado, no se espera que esta recesión afecte la comercialización del producto, ya que se considera que el cuidado de la salud no varía, o no debería variar, con respecto a la actividad económica del país.

La Argentina está atravesando un período de estanflación, es decir que la economía está estancada y con un proceso de inflación. Esta inflación puede generar un aumento en los costos de fabricación, que se verán reflejados en el precio de venta. La fluctuación del valor del dólar también puede variar dichos costos.

√¹ **Factores socio-culturales:**

La gran incidencia del cáncer en el mundo, revela la necesidad de dar con nuevos métodos capaces de detectar esta enfermedad a tiempo. Esta cuestión hace que se requieran técnicas rápidas, sensibles y eficaces para la obtención de resultados.

En los últimos años se ha hecho notable el aumento de conciencia sobre aspectos de salud en la sociedad. La población en general está persiguiendo estilos de vida más saludables, lo que involucra una alimentación más sana, realización de actividad física, etc.

No sólo se buscan modos de llevar adelante una vida más sana para prevenir las

enfermedades, sino que también se ve un aumento en la preocupación por la detección de las mismas. Esta concientización genera un beneficio para todos aquellos involucrados en el cuidado de la salud, al implicar mayores visitas al médico para realizar los controles anuales recomendados, lo que a su vez trae aparejado un aumento en los análisis clínicos pedidos por los profesionales de la salud.

√¹ **Factores tecnológicos:**

Nos encontramos en la era de la tecnología, las innovaciones avanzan y prometen. Es necesario mantener una inversión constante en investigación y desarrollo a fin de no perder posición en el mercado y de continuar desarrollando métodos novedosos que sigan la línea de la detección de enfermedades.

En la Argentina, entre los años 2003 y 2011, se incrementó un 40% en el número de investigadores y más del 100% en el número de becarios de posgrado. Se crearon impuestos específicos destinados a financiar el área CyT y creció el número de empresas con departamentos de investigación y desarrollo. Se incentivó la creación de polos y parques tecnológicos y se logró la repatriación de casi un millar de científicos. Un aspecto destacable es la creación, en 2007, del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva. [23]. Gracias a este crecimiento en el área científico-tecnológica del país, crecen las oportunidades para nuevos emprendedores de llevar a cabo sus proyectos innovadores.

Pero este avance trae también aparejado ciertas desventajas. Así como puede permitir que el negocio siga creciendo, hay a la vez un alto riesgo de que se generen nuevas tecnologías con ventajas por sobre el producto presentado, que puede terminar por destituir el inmunosensor.

√¹ **Factores ecológicos:**

La Argentina, a través de la Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable de la Nación [24], más específicamente la Dirección de Producción Limpia y Consumo Sustentable, busca afianzar la temática de producción y consumo sustentable a través de distintos programas. Es tarea de la empresa regirse bajo estos programas.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

La producción limpia es la aplicación continua de una estrategia de prevención ambiental a los procesos y a los productos, con el fin de reducir riesgos, tanto para los seres humanos como para el medio ambiente [25]. El consumo sustentable es el uso de bienes y servicios que respondan a necesidades básicas y que proporcione una mejor calidad de vida, al mismo tiempo que minimice el uso de recursos naturales, materiales tóxicos y emisiones de desperdicios contaminantes sobre el ciclo de vida, de tal manera que no se pongan en riesgo las necesidades de futuras generaciones.

Por otra parte, se buscará estar en pleno contacto con las políticas de concientización sobre el medio ambiente, ya que se considera de suma importancia el cuidado de los recursos que nos brinda la naturaleza.

Análisis FODA

El análisis FODA es un cuadro de situación que resume las Fortalezas y Debilidades (internas) y las Oportunidades y Amenazas (externas) que enfrenta una empresa, y que permite trazar cursos de acción sobre la base de un diagnóstico. [18]

√¹ Fortalezas:

Amplios conocimientos en materia biotecnológica y empresarial que permitirán llevar a cabo la puesta en marcha del negocio.

Es un producto innovador para la Argentina, que trae consigo un beneficio adicional a los métodos tradicionales.

El costo de producción permitiría que el precio final del producto sea atractivo para el mercado.

El proceso de producción es simple y rápido, lo que permite ciclos de producción cortos con un alto rendimiento.

√¹ Oportunidades:

Algunos de los ensayos para la detección cuantitativa de hCG usados hoy en día requieren reactivos e instrumentación más cara. Nuestro producto permite la detección

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

correcta rápidamente y a menor costo.

Existen programas para la obtención de los fondos necesarios para llevar a cabo nuevos emprendimientos, como ser el Programa de Fomento de la Inversión Emprendedora en Tecnología (PROFIET) y el Fondo Tecnológico Argentino (FONTAR), que financian actividades innovadoras a través de diversos instrumentos.

√¹ **Debilidades:**

Primer acercamiento comercial por lo cual no contamos con una presencia firme en el mercado.

Desconfianza ante un producto nuevo.

Falta de experiencia en el área de negocios.

Falta de capital propio. Se va a requerir de un préstamo proveniente de una entidad bancaria para hacer frente al nacimiento de esta empresa.

√¹ **Amenazas:**

La simplicidad del proceso productivo puede generar que nuevas empresas, más experimentadas en el área, decidan ofrecer un producto similar.

Posible ingreso al mercado de competidores con nuevos métodos más innovadores.

Inestabilidad política que puede generar dificultad en la instalación y crecimiento de la empresa.

Análisis de las 5 fuerzas de Porter

El análisis de las 5 fuerzas permite evaluar el atractivo de un sector o industria (Figura 10). El modelo puede resultar útil para identificar las fuentes de la competencia y la rentabilidad de un sector, para establecer el plan de acción de la empresa. [18].

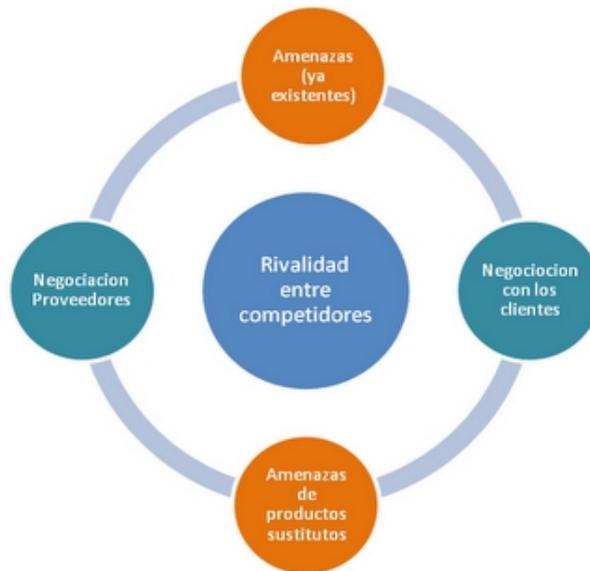


Fig. 10. Diagrama de las 5 Fuerzas de Porter

√¹ **Amenaza de entrada:**

Depende de las barreras de entrada que existan, es decir, de los factores que tienen que superar los entrantes para competir con éxito. En este caso en particular, dichas barreras son bajas, ya que, por ejemplo, el capital requerido para comenzar la producción no es demasiado elevado, se tiene fácil acceso a los canales de abastecimiento y distribución, la experiencia que se posee aun no marca la diferencia, entre otros factores. Por esto, la posibilidad de que entren al mercado nuevos competidores es alta.

La técnica es novedosa, más rentable económicamente y fácil de reproducir. Se debe buscar la diferenciación, para poder destacarse del resto.

√¹ **Amenaza de los productos sustitutos:**

Los únicos sustitutos actuales que podrían competir por el mismo mercado son las técnicas que se utilizan actualmente, descritas más arriba (ELISA, método cromatográfico inmunológico en fase sólida, fluoroinmunoensayos y radioinmunoensayos). Lo que puede suceder es que los laboratorios de análisis clínicos ya estén habituados al uso de estas técnicas, por lo que deberá llevarse a cabo una gran campaña de marketing para presentar el

producto y destacar todos los beneficios que pueden obtener con él.

√¹ **Poder de negociación con los proveedores:**

Las materias primas que se requieren para la producción del biosensor pueden conseguirse fácilmente a través de un número variado de proveedores. En caso de estar disconforme con los productos o el costo de los mismos, se podrá cambiar de proveedor, por lo que la empresa tendrá un elevado poder de negociación con ellos (es decir, los proveedores en sí tendrán bajo poder).

Lo mismo sucede al hablar del equipamiento necesario para llevar adelante el proceso productivo.

√¹ **Poder de negociación con los clientes:**

En este caso, el poder que presentarán los clientes será mayor, ya que como se mencionó anteriormente, se debe competir con los métodos tradicionales establecidos hace ya mucho tiempo. Pero, por otro lado, se encuentra la ventaja que el costo de cambiar de metodología no es muy elevado, y que una vez instalada, se podrán buscar otras aplicaciones que continúen simplificando las tareas en el campo de los análisis clínicos.

Con esto se puede decir que, en un principio, el poder de negociación con los clientes será bajo, pero se espera que se revierta una vez que el producto consiga establecer su lugar en el mercado.

√¹ **Rivalidad competitiva:**

Las cuatro fuerzas mencionadas anteriormente determinarán la rivalidad competitiva directa entre una organización y sus rivales más inmediatos.

No se considera la industria donde se está desarrollando el producto como una muy competitiva, sino más bien es un sector donde predomina el interés por el bienestar y el cuidado de la salud. De todas maneras, no se puede desestimar este factor, ya que cobrará mayor importancia cuando comience a ganar mercado y a desplazar los otros métodos.

Una vez logrado el establecimiento del producto en el mercado, habrá que cuidarse de los nuevos competidores que puedan surgir y, por sobre todas las cosas, habrá que mantener el

crecimiento para ofrecer nuevos beneficios y mantener la posición ganada.

Análisis de la oferta (competencia)

En la actualidad, la detección cuantitativa de la hormona hCG se lleva a cabo mediante distintas técnicas de inmunoensayos, como inmunoensayo por quimioluminiscencia, inmunoensayo de fluorescencia y ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). La mayoría de estas técnicas requieren de reactivos más caros y personal calificado.

En cuanto a la detección cualitativa, se cuenta con los tradicionales test comerciales de embarazo, que constan de un inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral de un paso.

Hoy en día en el mercado no existe un producto que ofrezca lo que se desarrolla en este proyecto, por lo que se considera una gran oportunidad. El producto se destaca sobre los métodos utilizados hoy en día por su simplicidad, rapidez y su mayor sensibilidad, lo que deriva en ahorro de tiempo y dinero. A su vez, no requiere gran especialización por parte de los técnicos.

A continuación se nombran algunos de los principales competidores de Laboratorio Electra, encargados de producir los kits de detección utilizados actualmente para la cuantificación de la hormona de interés:

√¹ Laboratorios Roche: originario de Suiza, fundado hace más de 100 años, es uno de los pioneros en avances médicos. En 1930, Roche inicia su actividad en Argentina, constituyéndose en la primer filial de América Latina. Su división diagnóstica es líder en la comercialización de ensayos diagnóstico in vitro. Es el encargado de proveer a gran número de laboratorios los reactivos necesarios para realizar el ensayo, junto con el equipamiento que estos requieren. Uno de estos es el *Modular* que, junto con el kit comercial también provisto por Roche, constituyen los requerimientos básicos para un análisis por electroquimioluminiscencia. [26]

√¹ Laboratorios Abbott: fundado a fines del 1800 en Chicago, es hoy una de las empresas más grandes del mundo en el sector del cuidado de la salud, presente en 130 países. Proveen una amplia variedad de instrumentos y tests de diagnóstico in vitro a

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNIC HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

hospitales, bancos de sangre y clínicas de todo el mundo. Para detectar hCG ofrece, por ejemplo, un instrumento llamado *Architect* que junto con el set de reactivos que también provee Abbott, permiten realizar un inmunoensayo por quimioluminiscencia. [27].

Se pueden considerar también algunos competidores potenciales, es decir, aquellos laboratorios que posean el interés, la tecnología y el capital para invertir en la investigación y, eventualmente, en la fabricación de productos que ofrezcan ventajas similares al presentado. Como ejemplo se nombra el siguiente:

Laboratorio de sensores y biosensores: perteneciente a la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional del Litoral. Uno de los objetivos del laboratorio es desarrollar nuevas técnicas analíticas basadas en sensores y biosensores y promover la transferencia tecnológica de las metodologías desarrolladas. Recientemente este grupo desarrolló un biosensor para detectar rápida y fácilmente, a partir de una pequeña muestra de sangre, un anticuerpo indicador de celiacía. Con este biosensor pudieron obtener resultados cuatro veces más sensibles que con otros kits de diagnóstico comerciales. [28]

PLAN DE MARKETING

Análisis de la demanda

La necesidad de contar con sistemas de análisis más rápidos, sensibles, sencillos y confiables, se hace cada vez más evidente y es una de las ramas de la biotecnología más importante hoy en día, que se está abriendo paso en el mundo de las investigaciones, y que promete grandes cambios en la detección y consecuente tratamiento de enfermedades.

Todo análisis que permita la detección temprana del cáncer es muy importante, ya que al no existir aún cura para esta enfermedad, daría la posibilidad de comenzar el tratamiento a tiempo, lo que aumentaría la probabilidad de supervivencia de los pacientes.

El producto será ofrecido a todos los laboratorios de análisis clínicos de Capital Federal. Teniendo en cuenta que es un producto nuevo, pero a su vez innovador, consideraremos que el

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

market share para el primer año será de un 8%, y un objetivo del 30% al cabo de 5 años. Para lograr estos porcentajes, se deberá realizar una importante campaña de promoción para dar a conocer el producto y sus ventajas, comenzando de tres a cuatro meses antes del lanzamiento.

Se calcula que la cantidad aproximada de laboratorios de análisis clínicos en Capital Federal es de 130, por lo que se esperaría que el primer año alrededor de 10 de esos laboratorios se decidan por probar este nuevo producto.

Por otro lado, un censo de salud en Argentina hecho en el año 2010, brindó información sobre la cantidad de personas que concurren al médico y se realizan estudios de control, entre otras cosas [29]. Esto permite dar una idea de la demanda de ensayos del tipo que está en estudio que puede llegar a existir.

Según el censo realizado en el año 2010, la población total de Argentina era de 40.117.096, siendo 19.523.766 de ella hombres y 20.593.330 mujeres.

Segmentos socio-demográficos	Afiliación	Consultas a				Usó medicamentos	Compró medicamentos	Análisis o tratamientos	Internación	Población expandida
		Médico	Dentista	Psicoterapeuta	Otros profesionales					
SEXO										
Varones	66,0	35,1	12,6	3,0	2,6	64,0	55,4	16,6	6,6	18.268.780
Mujeres	67,2	49,2	18,7	4,9	3,4	74,6	64,8	24,0	10,8	17.991.350

Tabla 1. Utilización de servicios de salud (en porcentajes), Argentina, 2010. [29]

Según los porcentajes observados en la tabla 1, aproximadamente 10.131.918 mujeres y 6.852.842 hombres concurren al médico en los últimos 30 días.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICAM HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

Motivos	% sobre consultantes	% sobre población
Control de embarazo y postparto	2,0	0,8
Control general sin sentirse enfermo	26,0	10,9
Control de enfermedad	33,2	13,9
Síntomas o enfermedad	29,0	12,2
Estudios, análisis	2,6	1,1
Accidentes	2,4	1,0
Otros	4,9	2,0
Total consultantes (1ª consulta)	15.237.030	42,0
No consultaron en los últimos 30 días		58,0
TOTAL %	100,0	100,0

Tabla 2. Motivos de las consultas de los últimos 30 días (1° consulta), Argentina, 2010 [29].

De la tabla 2 se observa que los motivos que se consideran relevantes para consultar al médico son: control de embarazo y posparto (2%), control general sin sentirse enfermo (26%) y síntomas o enfermedad (29%). Así, a partir de esos porcentajes, podemos decir que del total de 16.984.763 de personas (entre hombres y mujeres) que realizan consultas al médico, un 57% (alrededor de 9.681.314 de personas) podrían llegar a requerir un análisis de la hormona hCG, ya sea para seguimiento de embarazo, control de una enfermedad, o simple control médico para descartar cualquier anomalía.

Teniendo en cuenta todos estos valores, el hecho de que el producto será ofrecido en esta primera instancia sólo en Capital Federal y la vida útil del producto, se espera poder alcanzar un nivel de venta anual durante el primer año de por lo menos 500 cajas de 15 biosensores cada una.

Marketing Mix

Producto

Como ya se comentó, el producto consiste en un biosensor con la capacidad de detectar cuantitativamente la hormona Gonadotropina Coriónica Humana.

La empresa ofrecerá su producto en dos presentaciones distintas:

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

Por un lado, se podrá comprar el biosensor conformado por el electrodo de grafito modificado, con los anticuerpos inmovilizados en su superficie, listo para conectar al potenciostato y ponerlo en funcionamiento (ver figura 11).



Fig. 11. Electrodo de grafito.

Esta versión del producto debe almacenarse a atmósfera ambiente a 4°C para garantizarnos su conservación, por lo que se venderá empaquetada individualmente en sobres metálicos termosellados, como el que se muestra en la figura 12, los cuales a su vez estarán dentro de una caja de telgopor.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina



Fig. 12. Sobre metalizado donde se empaquetará el producto.

En un principio, se venderán en cajas de 15 unidades. Cada caja contendrá un protocolo con todos los pasos a seguir para realizar la medición en el potenciómetro y la calibración del electrodo para calcular la concentración de las muestras. A medida que pase el tiempo se evaluará si es necesario comercializar cajas con distinto número de unidades.

Por el otro, se brindará la posibilidad de comprar un kit con las soluciones necesarias para preparar el sol ORMOSIL y los anticuerpos marcados, para que el laboratorio pueda fabricar su biosensor con un electrodo obtenido por su cuenta. En base a esto, la forma de comercializarlo será en soluciones separadas, a fin de que el operador pueda iniciar la reacción sólo una vez que vaya a realizar la inmovilización. Un tubo contará con la mezcla de APTES y TEOS, el segundo proveerá la solución correspondiente al anticuerpo marcado y el tercero tendrá el NaOH diluido con la cantidad de agua necesaria para iniciar luego la reacción de hidrólisis de APTES y TEOS. Los volúmenes que contendrán los tubos serán los necesarios para la preparación de diez biosensores. Así, en el momento que el técnico quiera obtener el biosensor funcional, todo lo que deberá hacer será calcular las proporciones correctas de todos estos ingredientes acorde a sus necesidades y seguir los pasos de fabricación que vendrán detallados en el protocolo.

Esta forma de presentación no requiere el almacenamiento a bajas temperaturas. Se

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

ofrecerá en una caja de cartón que contará con las tres soluciones más una ficha técnica con todas las instrucciones para el preparado del biosensor, junto con un cuadro con las proporciones recomendadas de cada una de las soluciones. Además, se incluirá un protocolo bien detallado del proceso de medición en sí.

Con la compra de ambas presentaciones se proveerá del set de soluciones estándar de hormona hCG requeridas para el armado de la curva de calibración a partir de la cual se calculará la concentración de esta hormona en las muestras. Es necesario que el laboratorio cuente con un potenciostato para el proceso de medición.

Cada biosensor puede ser reutilizado de cuatro a cinco veces sin pérdida significativa de sensibilidad, exactitud y precisión. Esto le brinda la posibilidad al consumidor de realizar un máximo de 60 ensayos por caja de 15 biosensores armados, y 40 ensayos por kit.

Etiqueta:

Las distintas presentaciones llevarán en la caja la etiqueta (como se muestra en la figura 13) con el nombre del producto, que será **Bio β** , y el del laboratorio que lo produce, *Electra*.



Fig. 13. Etiqueta del producto.

La etiqueta llevará también la fecha de elaboración, número de lote, formato que presenta el producto, teléfono y dirección de correo electrónico para atención al cliente y contenido de la caja.

Precio

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

El precio del producto se estableció luego de un profundo análisis económico-financiero. En este análisis se calcularon los costos de instalación de toda la planta, los servicios, las materias primas, la mano de obra y todos los gastos en los que se incurre durante el proceso productivo.

Luego de todo esto y de adicionarle un margen de ganancia del 25%, se concluyó que la caja de 15 unidades de biosensor terminado tendrá un valor de \$11.117,94.

Por otra parte, a fin de promover la venta del biosensor completo, al kit de soluciones con el volumen necesario para preparar 10 biosensores se le adicionó un 50% de margen de ganancia, costando finalmente \$1400,39.

Plaza

Los primeros años, la producción estará orientada sólo al abastecimiento de los laboratorios de análisis clínicos residentes en Capital Federal. La distribución estará tercerizada y la empresa responsable de llevarla a cabo, a través de un canal indirecto corto, será Transportes López Uriarte, que también se encargará de la logística del proceso de entrega. [30]

Transportes López Uriarte es una empresa dedicada pura y exclusivamente al sector de transportes frigoríficos y refrigerados por Capital Federal y Gran Buenos Aires, característica que resulta de gran utilidad al tener un producto que debe ser almacenado a bajas temperaturas.

Este servicio es de media jornada, razón por la cual se dividirá por zonas el mapa de entregas, de manera que una vez por semana se logre abastecer una zona distinta, para efectivizar el tiempo y evitar lo más que se pueda las pérdidas de tiempo por problemas en el tráfico. Además, la empresa ofrece un repartidor fijo para cada ruta, facilitando el conocimiento de los trayectos y la comunicación con los encargados de cada laboratorio. De esta manera, se logra minimizar las pérdidas de tiempo, lo que significa también minimizar la pérdida de dinero.

La empresa de transportes tiene una tarifa plana de \$500 la media jornada para el tipo de

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

vehículo contratado. En base a esto, se calcula un costo mensual fijo de \$2000 y un estimado de \$500 adicionales por si se requiere agregar un día de entrega.

Promoción

La promoción es un factor clave en el éxito o fracaso de una estrategia. Gracias a ella el producto se vuelve de público conocimiento. Es muy importante elegir las estrategias adecuadas según el público al que se apunta, y también saber remarcar las ventajas del producto de una manera que llame la atención de su target.

Como primer paso, es necesario determinar a quién va a estar dirigido el producto, y realizar el estudio de mercado correspondiente para planear las estrategias que se usarán en función a ello, siempre teniendo en cuenta el presupuesto al que deben acotarse.

En el caso particular de este proyecto, se intentará ampliar la estrategia lo máximo posible, manteniendo constante la presencia en todos los ámbitos para penetrar en el mercado con la mayor fuerza posible.

Para tal fin, se utilizarán medios como folletería, publicidad vía e-mail, se ofrecerán charlas informativas donde no sólo se contarán las propiedades del producto sino que también se mostrarán trabajos que demuestren la funcionalidad del dispositivo, comparándose con resultados provenientes de otras metodologías, entre otras.

A medida que el producto se haga más conocido, aumentarán las posibilidades de concurrir a eventos y congresos médicos, donde el proceso continuará.

ESTUDIO TÉCNICO

Localización

El laboratorio se instalará en las oficinas del tercer piso del Centro Industrial Sur, ubicado en la Avenida Intendente Francisco Rabanal 3200, Villa Soldati. La zona se encuentra a pocas cuadras de la estación Soldati del Ferrocarril General Belgrano y del Metrobus, y con excelentes salidas de acceso a zonas Norte y Oeste.

El Centro cuenta con áreas de servicio común, vestuario, comedor con capacidad para

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

130 personas y montacargas. El área descubierta tiene estacionamiento para automóviles y playones de carga y descarga, donde se podrán recibir los insumos y cargar los productos terminados para su distribución. El complejo también cuenta con vigilancia las 24 horas.

El tercer piso consta de una amplia recepción, cinco oficinas separadas, un archivo, tres baños y una cocina. Cuenta con servicios de gas natural, agua corriente, desagüe cloacal, internet, luz, teléfono y cable.

Las instalaciones deberán dividirse en los 200 m² con los que cuenta el espacio alquilado. Se contará con dos oficinas donde el Jefe de Laboratorio y el Gerente General cumplirán con sus tareas, y un área de laboratorio que se dividirá según los requerimientos de las normas ISO, para llevar a cabo el proceso productivo. Además, habrá un área reducida destinada al depósito de materiales y materias primas. Luego del tercer año, la nueva secretaria se instalará en el área común de la recepción, mientras que para el Jefe de Laboratorio habrá una oficina ubicada en un área reservada dentro del área de laboratorio.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina



Imagen 1. Instalaciones del Centro Industrial Sur.

Proceso productivo

El producto consta de un electrodo de grafito recubierto con una membrana de ORMOSIL (del inglés ORganically MODified SILicate, silicato modificado con moléculas orgánicas) preparada mediante la técnica sol-gel, que servirá de matriz para la encapsulación de los anticuerpos *anti*-hCG marcados con HRP (horseradish peroxidase o peroxidasa de rábano), que se unirán a la hormona. La formación de este inmunocomplejo se detectará por voltametría de pulso diferencial (VPD). [31]

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

La transferencia directa de electrones de proteínas como la HRP ha sido muy utilizada para la preparación de biosensores. Luego de una inmunoreacción de un simple paso entre la hormona hCG presente en la solución de muestra y el anticuerpo HRP-*anti*-hCG inmovilizado, se puede ver cómo el pico de corriente de HRP medido por VPD decrece linealmente a medida que aumenta la concentración de hormona. Esto se debe a que la transferencia directa de electrones entre la enzima HRP y el electrodo se dificulta por el creciente bloqueo espacial que genera la hormona unida al anticuerpo marcado. [31]

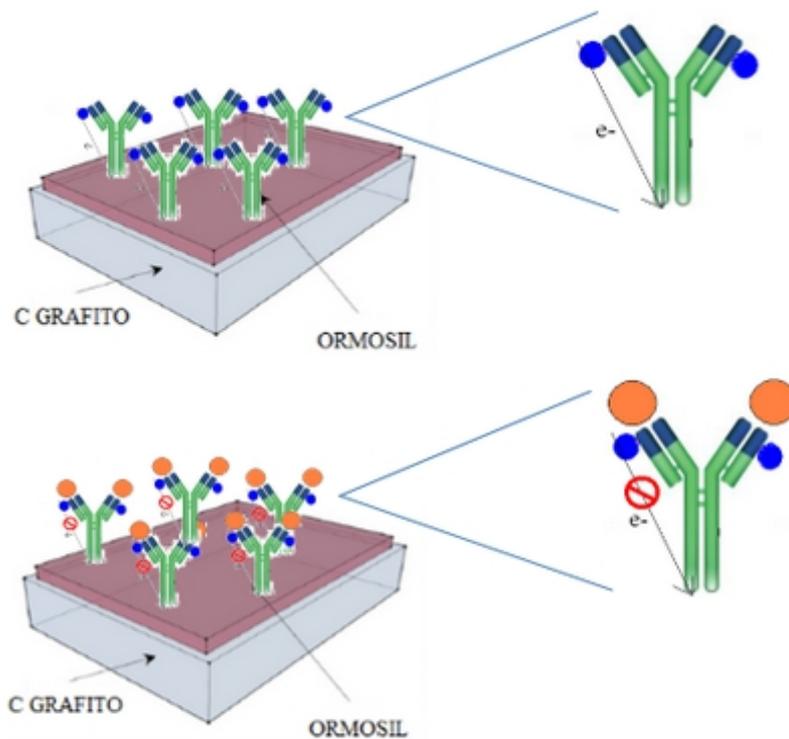


Fig. 14. Representación de la transferencia directa de electrones de la HRP (azul) en ausencia y presencia de hCG (naranja)

Anticuerpo HRP-anti-hCG

Para la producción del biosensor se utilizará el anticuerpo monoclonal, de isotipo IgG, *anti*-hCG Beta(4H7), conjugado con HRP, correspondiente a la empresa Gentaur.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

El *anti*-hCG Beta(4H7) (HRP) es un anticuerpo monoclonal de ratón que tiene muy buena especificidad por la subunidad β de la hCG y no presenta reacciones cruzadas con hLH, hTSH o hFSH. [32]

HRP corresponde a la marcación del anticuerpo con la enzima *horseradish peroxidase* (peroxidasa de rábano). Esta enzima es una oxidorreductasa que tiene grandes aplicaciones en técnicas inmunoquímicas y de diagnóstico debido a su gran estabilidad, facilidad de conjugación con las inmunoglobulinas y sencillez para detectarlas.

En presencia de un sustrato, el cual se oxida con HRP usando peróxido de hidrógeno como agente oxidante, se produce un cambio característico que es detectable por el método que se utiliza en este trabajo.

Proceso de sol-gel [33]

Un sol es una suspensión coloidal estable de partículas en un líquido y un gel es una estructura porosa tridimensional continua de sólido interconectada con una fase líquida también continua. El proceso sol-gel puede definirse como una ruta coloidal que permite obtener un óxido con una etapa intermedia que incluye los estados sol y/o gel. Este tipo de síntesis se realiza a temperaturas moderadas y en solventes acuosos u orgánicos. Estas condiciones de síntesis "suaves" hacen que sea posible incorporar moléculas orgánicas o biológicas al material final y procesar los materiales obtenidos de muy diversas maneras.

La formación de un óxido por el método sol-gel implica conectar centros metálicos mediante puentes oxo o hidroxilo para generar (hidroxilo)polímeros de metal en solución. Para ello se hace reaccionar un precursor MX_4 con agua donde M es el elemento del cual se quiere obtener el óxido y X es un anión inorgánico o un grupo -OR.

El primer paso de la reacción es la *hidrólisis* de un grupo alcóxido (o de un anión) para dar lugar a un hidroxocompuesto, tal como se ejemplifica en la ecuación 1 para el caso de un alcóxido.

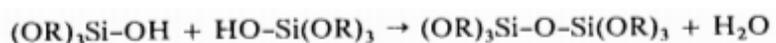
Usando de ejemplo el tetraetil ortosilicato:



PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

Luego, la especie hidroxilada puede reaccionar con otros centros metálicos, dando lugar a reacciones de *condensación*, cuyos productos son oligómeros:



Ecuación 2. [33]

Esta reacción puede continuar para construir moléculas cada vez más grandes en un proceso de polimerización. Si una molécula alcanza tales dimensiones de manera que se extienda por toda la solución, la sustancia formada se denomina gel y está compuesta principalmente del óxido del elemento de interés (en el caso mostrado, SiO₂).

Formación del sol precursor de ORMOSIL [32]

La matriz a utilizar en este producto se preparará mediante la hidrólisis de Tetraetil ortosilicato (TEOS) (fig. 15) y (3-aminopropil) trietoxisilano (APTES) (fig. 16). La hidrólisis y condensación de estas moléculas transcurre mediante las reacciones mostradas en el apartado anterior. La incorporación de APTES al óxido deja disponible un grupo NH₂, que será indispensable para la formación de una amida que permita la unión covalente con la correcta orientación del anticuerpo.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

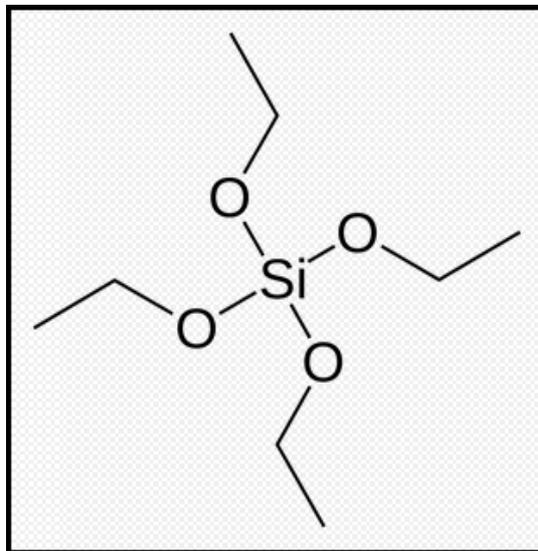


Fig. 15. Molécula de tetraetil ortosilicato

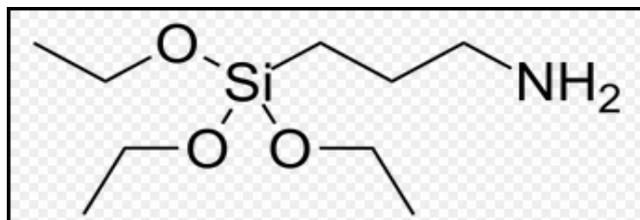


Fig. 16 Molécula de (3-aminopropil) trietoxisilano

Para esta parte del proceso se requieren:

- √¹ 150 μ l APTES
- √¹ 50 μ l TEOS
- √¹ 100 μ l NaOH 10 mM
- √¹ 700 μ l H₂O
- √¹ Tubos de ensayos
- √¹ Mixer o agitador

En un tubo de ensayo se mezclan 150 μ l de APTES, 50 μ l de TEOS, 100 μ l de NaOH 10

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

mM y 700 μ l de H₂O. Se deja reaccionar en el agitador durante 4-5 minutos a temperatura ambiente. El hidróxido de sodio actúa como catalizador. A su vez, el medio débilmente alcalino mejora la tasa de hidrólisis y evita la desnaturalización de proteínas cuando se utiliza para la inmovilización de biomoléculas.

En el caso del producto 2 (kit de soluciones), sólo se proveerán las soluciones en las concentraciones adecuadas. El paso de mezclado y de preparación del sensor se realizarán en el laboratorio del cliente.

Inmovilización del anticuerpo y preparación del sensor

En esta etapa del proceso se une el anticuerpo marcado con los grupos amino del sol ORMOSIL y, posteriormente, se deposita el sol ORMOSIL sobre el electrodo de grafito para dar lugar a la membrana sensora.

La inmovilización del anticuerpo es de gran importancia en el desarrollo del ensayo inmunológico, por lo que hay que prestarle especial atención. Debe unirse al soporte mediante una unión estable, difícil de romper. Para que los anticuerpos sean capaces de detectar su antígeno es muy importante que al unirse al soporte adopten la orientación correcta (ver figura 17). Esto se puede lograr utilizando el método de inmovilización que más se adapte a las necesidades. [34]

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

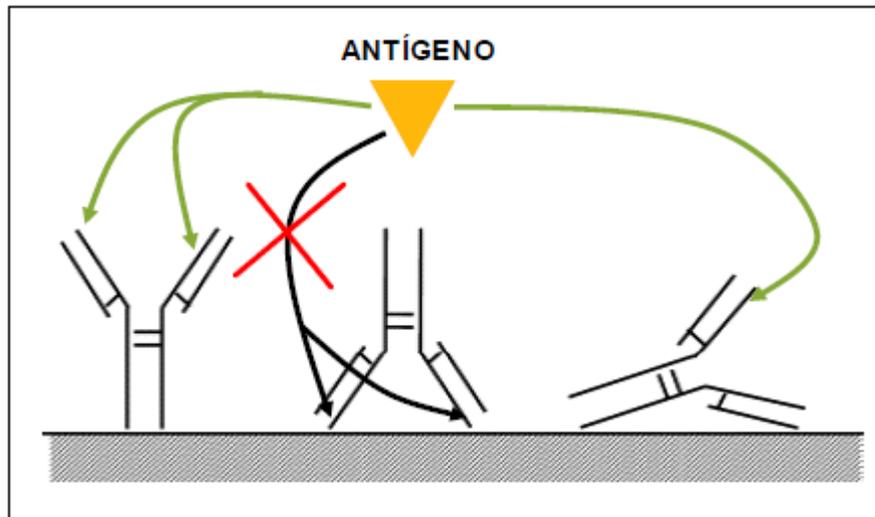


Fig.17. Representación esquemática de las diferentes orientaciones que puede adoptar un anticuerpo al unirse al soporte. [34]

Lo ideal sería que el anticuerpo se una a través de la base de la región Fc.

La inmovilización orientada de este anticuerpo en este soporte particular, se logrará gracias a la formación de una amida entre el grupo NH_2 libre de la membrana de ORMOSIL y un grupo carboxilo proveniente de la cadena pesada del anticuerpo.

Este es un proceso muy conocido y estudiado [34], por lo que se espera que luego de los estudios iniciales de fabricación de este biosensor, se estandarice la técnica para lograr unir una cantidad conocida de anticuerpo con la orientación correcta.

Para evaluar la cantidad de anticuerpo que se une a la membrana, es posible cargar cantidades conocidas de antígeno y posteriormente cuantificar por medio de una curva cuánto efectivamente se incorporó.

Los materiales necesarios para la producción de una unidad de biosensor son:

√¹ 2 μl de HRP-*anti*-hCG

√¹ 2 μl de sol de ORMOSIL

√¹ Electrodo de grafito (GE)

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

√¹ Agua doblemente destilada

Para inmovilizar el anticuerpo marcado en la red de sílica, 2 µl de HRP-*anti*-hCG se mezclan con 2 µl del sol ORMOSIL para luego gotear sobre la superficie de cada electrodo de grafito (pretratado mediante una serie de pasos de lavado). Una vez volcada la solución sobre el electrodo, se lo deja secar bajo condiciones ambientales por tres horas para dar lugar a la formación del gel. [32]

Luego del proceso de inmovilización, se procede a enjuagar el electrodo tres veces con agua doblemente destilada, para finalmente obtener el inmunosensor HRP-*anti*-hCG/gel ORMOSIL/GE. Cuando no está en uso, se deberá almacenar a 4°C en atmósfera ambiente. [32]

Las cantidades descriptas son las necesarias para preparar un único biosensor. En la práctica, se preparará una cantidad de biosensores en paralelo dependiendo la demanda calculada en ese período, por lo que será necesario escalar adecuadamente las cantidades descriptas.

A fin de facilitar todo tratamiento sobre los electrodos, se diseñará un soporte que los contenga durante las diferentes etapas del proceso. Dicho soporte constará de una placa similar a una gradilla para sostener tubos de ensayo, pero con el diámetro adecuado para contener los electrodos y con un agarre lo suficientemente fuerte para que estos no se muevan. De esta manera podrá realizarse tanto la limpieza de los electrodos como la inmovilización del anticuerpo en la matriz de ORMOSIL en varios electrodos a la vez, simplificando el proceso productivo.

Por otro lado, es importante destacar que este mismo proceso de inmovilización se puede llevar a cabo con otros anticuerpos, lo que permitiría ampliar este proceso productivo para la preparación de otros sensores que funcionen de manera equivalente al presentado.

Voltametría de pulso diferencial [35]

La voltametría comprende un grupo de técnicas electroquímicas que se basan en la

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

respuesta corriente-potencial de un electrodo polarizable en la solución que se analiza. Se estudian los cambios de corriente como una función del potencial aplicado a través de una celda electrolítica.

En la voltametría de pulso diferencial, la forma de la onda en la señal de excitación consiste en una serie de pulsos a manera de escalera, donde el potencial de base aumenta gradualmente en pequeños intervalos de entre 10 y 100 mV. La amplitud del pulso, ΔE_p , se mantiene constante con respecto al potencial de base. La corriente resultante del proceso electroquímico se mide justo antes de la aplicación del pulso y al final de la aplicación del mismo. Se grafica la diferencia de corrientes obtenidas en función del potencial aplicado, donde la intensidad máxima de corriente será proporcional a la concentración de especies reactantes.

Para cualquier voltametría, el sistema cuenta con tres electrodos: el electrodo de trabajo, el electrodo de referencia y el electrodo auxiliar.

El electrodo de trabajo es el que está en contacto con el analito, debe aplicar el potencial deseado de una manera controlada y facilitar la transferencia de electrones desde y hacia el analito. El de referencia, en tanto, es una semicelda con un potencial de reducción conocido, cuya única función es actuar como referencia en la medición y controlar el potencial de los electrodos de trabajo, sin sufrir paso de corriente. Finalmente, el electrodo auxiliar es aquel por el que pasa toda la corriente necesaria para equilibrar la corriente observada en el electrodo de trabajo.

Proceso de medición [32]

Una vez obtenido el inmunosensor ya puede ser utilizado para determinar la concentración de hCG en una muestra dada. Para esto, 10 μ l de dicha muestra se diluyen con 40 μ l de buffer y se procede a incubar el inmunosensor en esta solución por 40 minutos a 30°C, luego del cual se lava cuidadosamente dos veces con agua destilada, obteniendo la capa de inmunoconjugado hCG/HRP-*anti*-hCG/gel ORMOSIL/GE sobre la superficie del electrodo. La cantidad de inmunoconjugado obtenido dependerá de la concentración de hCG en la muestra original.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

Es importante evaluar el efecto matriz del biosensor para determinar la correcta concentración de hormona en la muestra a partir de los valores arrojados por el potenciostato. Para esto, se incubó el biosensor en una solución que no contiene gonadotropina coriónica humana y se mide la respuesta generada.

Luego de enjuagar el inmunosensor en buffer PBS (pH 7), se detecta la presencia del inmunoconjugado (en PBS 0,1M pH 7) por voltametría de pulso diferencial, desde +200 a -200 mV, utilizando 50mV de amplitud de pulso y 50 ms de ancho de pulso.

Al aumentar la concentración de hCG, el pico de intensidad de corriente disminuye, resultado del aumento en la cantidad de inmunocomplejos formados, que crean una barrera para la transferencia directa de electrones.

En la figura 18 se puede ver la respuesta de voltametría de pulso diferencial del biosensor luego de la incubación del mismo en 50 μ l de solución que contenían 10 μ l de soluciones estándar con 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 20.0, 27.5, 35.0, 42.5, 50.0, 75.0, 100 y 150 mUI/ml de hCG a 30°C por 40 minutos (del pico más alto al más bajo). El gráfico observado en la esquina superior izquierda muestra la relación entre el pico de corriente en función de la concentración de hCG (curva de calibración). Se evidencia una respuesta lineal en el rango de 0.5 a 50 mUI/ml.

El límite de detección de este ensayo es de 0.3 mUI/ml, más sensible que los métodos tradicionales de detección descriptos previamente.

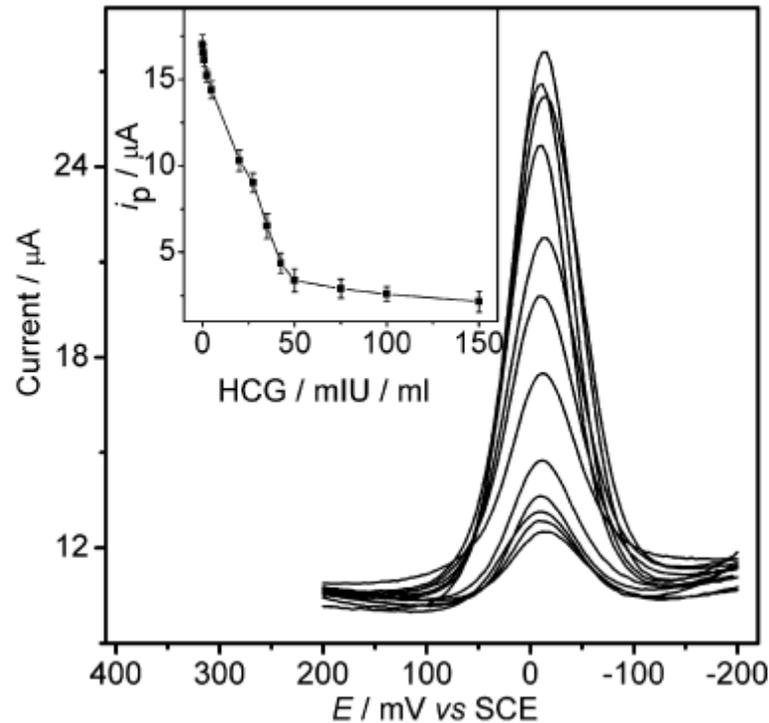


Fig. 18. Respuesta de DPV ante distintas concentraciones de hCG. [32]

Análisis de calidad

El análisis de calidad es un paso muy importante del proceso productivo, en donde se decidirá si el lote producido cumple con los mínimos requisitos para ser comercializado. Gracias a su aval, se incrementa la probabilidad de que cada resultado arrojado por los biosensores de ese lote sea válido y pueda ser utilizado con confianza por el médico para dar su diagnóstico y decidir a partir de él cuál es el tratamiento adecuado.

El proceso comienza con una toma de muestra. El número de muestras a tomar y evaluar debe ser representativo del número total de productos en el lote. Estas muestras se deberán tomar aleatoriamente, para crear variabilidad.

El proceso de análisis en sí consiste en medir la concentración de hCG en un set de soluciones estándar y comparar si las mediciones arrojadas coinciden con las concentraciones

conocidas de dichas soluciones.

Para evaluar los resultados del análisis de calidad, se dispone de varios valores estadísticos, por ejemplo media, desvío estándar y coeficiente de variación.

- Media: es el promedio aritmético de un conjunto de datos.
- Desvío estándar: cuantifica el grado de dispersión de cada dato con respecto a la media. Sirve para evaluar la precisión de las medidas.
- Coeficiente de variación: es una medida porcentual de variabilidad. Expresa la desviación estándar como porcentaje de la media aritmética.

ESTRUCTURA ORGANIZACIONAL

La estructura organizacional especifica las relaciones formales de dependencia, los controles, la autoridad y los procesos de toma de decisiones. Normalmente, se presenta a través de un organigrama, es decir, un mapa de la estructura formal de la organización. Estos organigramas definen los niveles y papeles dentro de la organización y describen quién es responsable de cada tarea o sector. La estructura de la jerarquía también afecta a los patrones de comunicación y al intercambio de conocimientos.

Como primer paso, hay que establecer a qué tipo de estructura se adaptará la organización. Al tratarse de una empresa que recién se está formando, con poco empleados, conviene adoptar una estructura simple. Es considerada una estructura no formal, que presenta bajo nivel de departamentalización, autoridad centrada en una sola persona (suele ser el mismo dueño) y poco nivel de formalización. Es una estructura plana, con pocos niveles verticales, donde la coordinación se alcanza mediante la supervisión directa. La comunicación es informal entre el director y los demás miembros, por lo que es imprescindible mantener un buen ambiente de trabajo, con relaciones interpersonales saludables. El flujo de trabajo es flexible y las tareas son intercambiables y poco especializadas. Permite una rápida adaptación a ambientes cambiantes ya que las decisiones se encuentran centralizadas en una sola persona y la complejidad de la organización es baja. [18]

Este tipo de estructura sólo puede operar en forma efectiva hasta alcanzar determinada

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

dimensión, por lo que si el crecimiento se da acorde a lo planeado, será necesario adoptar una nueva estructura.

Plan de recursos humanos

La organización contará con dos áreas bien definidas dentro de las instalaciones:

Por un lado, estará el área de laboratorio, donde se llevará a cabo la producción del producto. Los responsables de esta actividad serán dos operarios, los cuales deberán contar con estudios secundarios completos, recibidos o estudiantes avanzados de carreras como Bioquímica, Biotecnología, Química, Ingeniería Química o afines.

Como capacidades y aptitudes personales se requerirá que sean responsables, ordenados y limpios a la hora de realizar el trabajo de mesada, que cumplan con las normas de seguridad para evitar accidentes y problemas legales, que tengan capacidad de trabajar en equipo y que sean capaces de cumplir con las tareas que se les encomiende. Deberán estar dispuestos a seguir capacitándose siempre, particularmente cuando las innovaciones tecnológicas lo requieran.

Por fuera del área de laboratorio, se encontrará el área de oficinas. Allí estarán desarrollando sus tareas un Director Ejecutivo y un Gerente General. Estos puestos los ocuparán las mismas dueñas de la empresa. La diferenciación se realiza sólo por una cuestión de división de tareas, puesto que el poder que poseerán será igual, por lo que todas las decisiones deben pasar la aprobación de ambas. El Director Ejecutivo será el encargado de la organización de la empresa en general, y particularmente del orden de las tareas de marketing, distribución y ventas. Por su parte, el Gerente General hará a su vez de jefe de laboratorio, supervisando las tareas de los operarios y el proceso productivo en sí, proveyendo lo que necesiten, y también se hará cargo del intercambio con los proveedores. Además de sus tareas especializadas, algunas como la logística, administración de recursos, planificación de estrategias, entre otras, se llevarán a cabo en conjunto.

Se espera que aproximadamente al tercer año la producción y el rendimiento hayan crecido lo suficiente para que la empresa también pueda hacerlo. Por esto, para dicho año se

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

planifica la incorporación de un nuevo operario, junto con un jefe de laboratorio, un licenciado en marketing y una secretaria. Los tres últimos ayudarán a disminuir las tareas de los directivos, para que puedan desviar su atención a la dirección general de la organización y a la investigación de nuevas aplicaciones para esta clase de dispositivos.

El jefe de laboratorio será el encargado de dirigir y supervisar el trabajo realizado por los técnicos de laboratorio, con el objetivo de asegurar el cumplimiento de las actividades encomendadas y responder por ellos ante cualquier necesidad o problema; es decir, será el nexo para la comunicación entre los directivos y los empleados; también deberá resguardar y mantener en condiciones de uso y funcionamiento los instrumentos y equipos del laboratorio, y realizar cualquier otra actividad de esta índole que se le pida. A su vez, semestralmente deberá presentar un informe sobre la situación en el área de producción, que incluya al proceso en sí y un reporte de cada uno de los trabajadores.

De esta persona se busca que presente aptitudes naturales para el liderazgo, sea responsable, atenta a las necesidades de sus trabajadores, sepa trabajar en equipo, busque siempre la calidad de la producción y sepa administrar los recursos. Como requisito, se solicitará que posea un título universitario en el área de la Biología, Química, Biotecnología o afines, y a su vez deberá presentar experiencia en cargos similares.

La persona encargada de la secretaría deberá ser responsable, muy ordenada, con buena capacidad de comunicación, dinamismo, es decir, poder desarrollar diferentes actividades al mismo tiempo, adaptarse a toda tarea que se le pida y buena presencia.

Para el área de marketing se contratará un profesional cuya tarea será la de comunicar el valor del nuevo producto, con el objetivo de darlo a conocer y así lograr aumentar las ventas. A su vez, será el responsable de estudiar el mercado objetivo para transmitir a la empresa aquellos cambios o necesidades que detecte que se requieran, a fin de poder seguir aumentando el valor al producto, y de evaluar el impacto que tendría alguna modificación que se planee sobre el mismo. Esto podría incluso derivar en la producción de algún nuevo producto relacionado.

Durante esta etapa no será necesario un cambio de estructura, ya que seguirá siendo una

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

organización de baja complejidad y pocos empleados. Si el crecimiento se da acorde a lo que se plantea, durante los años venideros se podrán agregar nuevas áreas que en un principio estarán tercerizadas, obligando a modificar la estructura por una que se adapte mejor a las necesidades.

Estructura y organigrama

Como ya se mencionó, la estructura que presentará la empresa (ver figura 19) será una estructura simple, compuesta en los primeros años por un Director Ejecutivo, un Gerente General y dos Operarios.

Los servicios de Distribución, Contaduría, Asuntos Jurídicos y Limpieza estarán tercerizados.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNIC HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

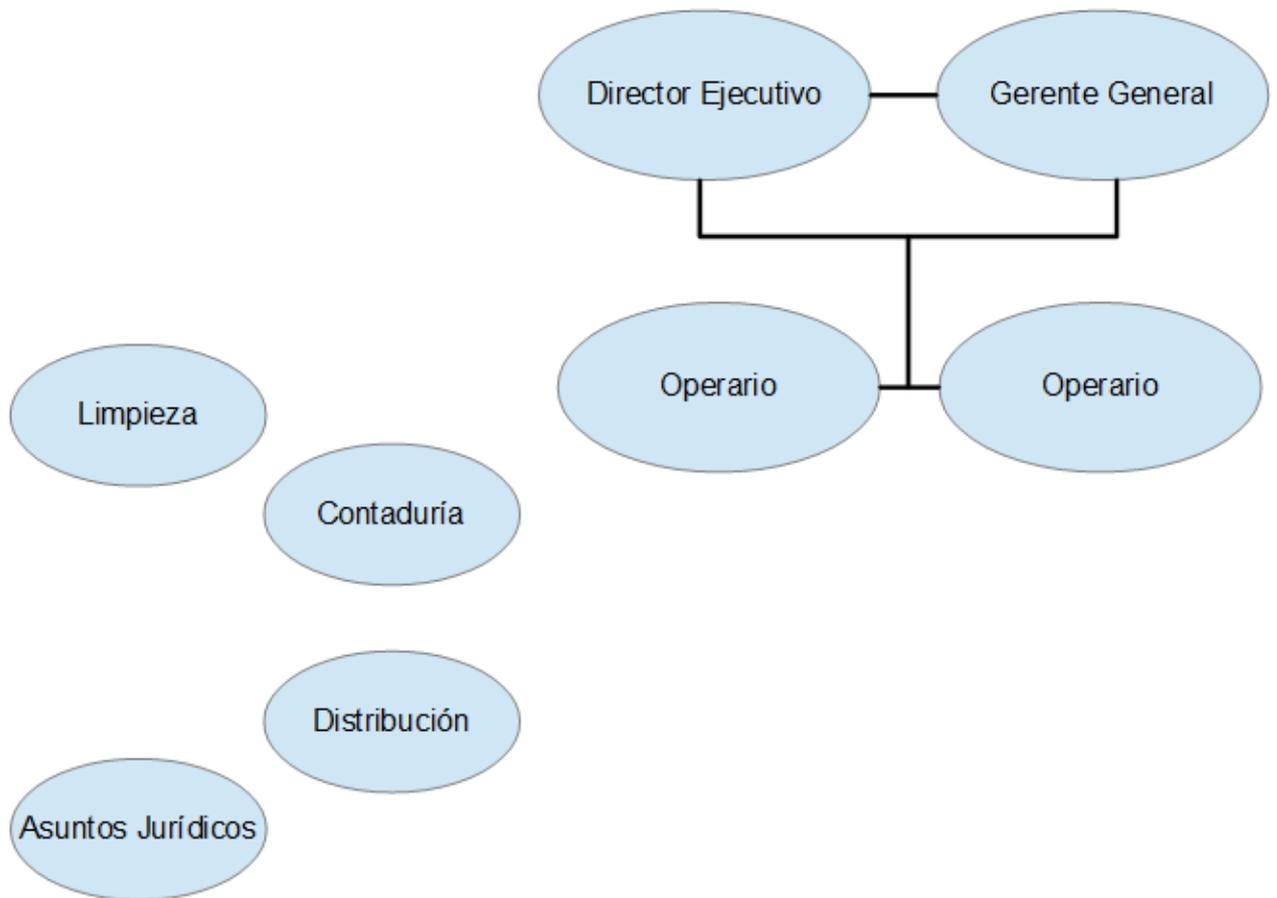


Fig. 19. Organigrama actual.

A partir del tercer año, se espera que la estructura de la organización luzca como se muestra en la figura 20.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

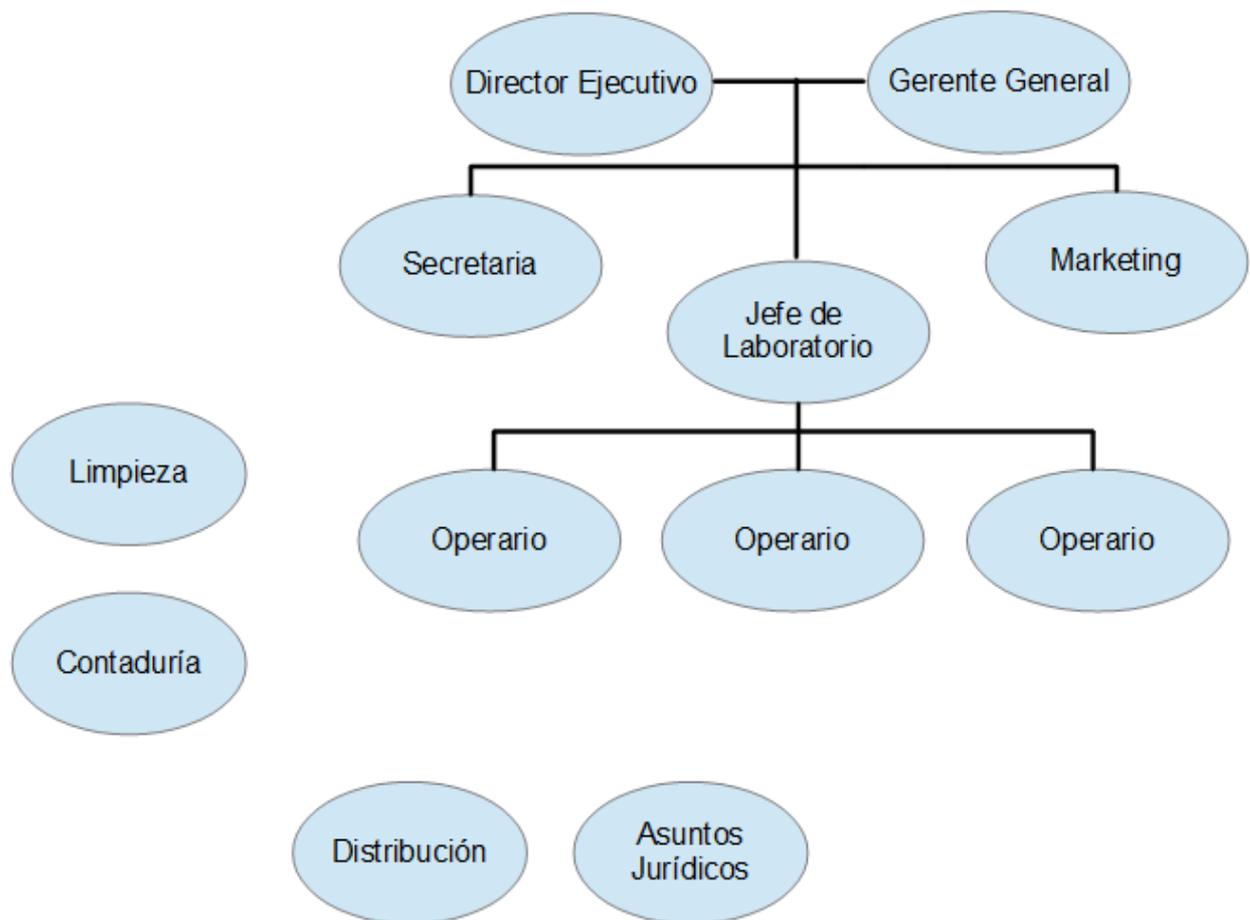


Fig. 20. Organigrama proyectado.

Servicios tercerizados

√¹ Limpieza

Se contratará una persona que trabaje en forma particular. Se espera que cumpla con una jornada de 6 horas de Lunes a Viernes, y dependiendo las necesidades, se le podrá pedir que concurra también 4 horas los sábados. Se encargará de la limpieza de las áreas de oficinas, baños, depósito y también del área de laboratorio. Es necesario que sea puntual y de confianza. Se le enseñará todo lo que requiera saber sobre la limpieza en el sitio de los

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNIC HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

laboratorios. La limpieza de los materiales de trabajo usados durante el proceso productivo no estará a cargo de esta persona, sino de los mismos operarios.

√¹ Contaduría

Se contratará un contador que trabaje en forma particular. Se espera que se encargue de llevar los registros contables de la organización, registrando los movimientos monetarios de bienes y derechos. También será el responsable de la liquidación de impuestos. Deberá hacerse cargo de mantener todos los papeles y habilitaciones necesarias al día.

√¹ Distribución

Se contratará una empresa de distribución llamada Transportes López Uriarte (TLU), dedicada exclusivamente al sector de transportes frigoríficos y refrigerados por Capital Federal y Gran Buenos Aires, condición necesaria para el almacenamiento y mantenimiento del producto. Esta empresa cuenta con un servicio "free-lance", el cual permite contratarlo en días puntuales.

√¹ Asuntos Jurídicos

Se contratará un abogado que se encargará de mantener a la organización en orden con respecto a sus asuntos legales.

ESTUDIO ECONOMICO-FINANCIERO

Se realizó el estudio económico y financiero para la puesta en marcha de la empresa y también se proyectó cómo evolucionaría su funcionamiento a 5 años. A continuación se hace un resumen del mismo. En el Anexo C se puede ver el detalle del estudio.

Estructura de costos

Para la puesta en marcha de la empresa, la inversión inicial estimada es de \$149.361,04. Este monto incluye el equipamiento de laboratorio, el costo de habilitación, el mobiliario de oficina, los costos de contingencia y los del periodo de prueba.

En la tabla 3 se desglosan estos importes:

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

Inversión inicial	
Equipamiento de laboratorio	\$75.528,04
Consultor externo	\$20.000,00
Habilitación	\$13.200,00
Mueblería	\$20.982,00
Contingencias (10%)	\$9.651,00
Período de prueba	\$10.000,00
Total	\$149.361,04

Tabla 3. Inversión inicial. Detalle de inversión Ver Anexo.

La contingencia del 10% es un valor que se calcula para cubrir cualquier inconveniente que se podría generar al comienzo del año productivo, lo mismo sucede con los gastos en el período de prueba.

En las tablas 4 y 5 se muestran las estructuras correspondientes a los costos fijos y variables, respectivamente.

	COSTOS FIJOS					
	Mensual	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Alquiler laboratorio (*)	\$14.000,00	\$168.000,00	\$184.800,00	\$203.280,00	\$223.608,00	\$245.968,80
Empleados	\$40.602,00	\$487.224,00	\$487.224,00	\$771.840,00	\$771.840,00	\$771.840,00
Servicios	\$1.549,00	\$18.588,00	\$19.703,28	\$20.885,48	\$22.138,61	\$23.466,92
Gastos administrativos	\$1.300,00	\$15.600,00	\$15.600,00	\$15.600,00	\$15.600,00	\$15.600,00
Material descartable (***)	\$3.500,00	\$42.000,00	\$42.000,00	\$42.000,00	\$42.000,00	\$42.000,00
Servicios de contaduría	\$6.000,00	\$72.000,00	\$72.000,00	\$72.000,00	\$72.000,00	\$72.000,00
Asesoría jurídica	\$6.000,00	\$72.000,00	\$72.000,00	\$72.000,00	\$72.000,00	\$72.000,00
Promoción	\$17.000,00	\$204.000,00	\$204.000,00	\$204.000,00	\$204.000,00	\$204.000,00
Distribución (****)	\$2.500,00	\$30.000,00	\$31.500,00	\$33.075,00	\$34.728,75	\$36.465,19
Total	\$92.451,00	\$1.109.412,00	\$1.128.827,28	\$1.434.680,48	\$1.457.915,36	\$1.483.340,91

(*) Aumenta 10% anual
 (**) Aumenta 6% anual
 (***) Tips para micropipetas, guantes de látex, eppendorfs, agua destilada, etanol, etc.
 (****) Aumenta 5% anual

Tabla 4. Estructura de los costos fijos. Detalles de costos fijos Ver Anexo.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

COSTOS VARIABLES		
	1*	2*
Electrodo de Grafito	\$7.500,000	\$0,000
APTES	\$0,048	\$0,032
TEOS	\$0,003	\$0,002
NaOH	\$0,0009	\$0,0006
Suspensión de alúmina	\$2,8000	\$0,0000
Ácido nítrico	\$3,2900	\$0,0000
Acetona	\$1,4000	\$0,0000
HRP- <i>anti</i> -hCG	\$1.114,26	\$776,18
Packaging	\$47,55	\$7,38
Solución Patrón hCG	\$225,00	\$150,00
Total	\$8.894,35	\$933,59

Tabla 5. Estructura de los costos variables.

Sueldos y Cargas Patronales

A la hora de calcular los salarios, el costo de cada empleado para la empresa consta del sueldo bruto más las Cargas Patronales, las cuales incluyen jubilación, obra social, INSSJP, asignaciones familiares, ART (Aseguradora de Riesgo de Trabajo), sindicato y fondo nacional de empleo. Se intentarán realizar los trámites necesarios para obtener el beneficio de la Ley 26.940, que establece la creación del Registro Público de Empleadores con Sanciones Laborales (REPSAL) y la creación de un subsidio estatal a cargas patronales para las PyMEs.

La ley cuenta con 2 regímenes de beneficios. El primero, denominado “Régimen Permanente de Contribución a la Seguridad Social para Microempleadores”, establece que las empresas con hasta 5 empleados, inclusive, pagarán sólo el 50% de lo que se tributa en concepto de cargas patronales, siendo el otro 50% subsidiado por el Estado. Cabe aclarar que este descuento que establece la ley no es aplicable a la Obra Social ni a la ART.

El segundo régimen, denominado “Régimen de Promoción del Trabajo Registral”, establece un sistema de beneficios para las empresas que tengan desde 6 empleados en adelante. Las empresas que tengan de 6 a 15 empleados no pagarán cargas patronales durante

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

el primer año y luego durante el segundo pagarán sólo el 25%. Finalmente, a partir del tercer año pagarán el total de las cargas patronales. Por otro lado, las empresas que tengan de 16 a 80 empleados pagarán durante los primeros 2 años el 50% de dichas cargas.

Teniendo en cuenta lo establecido en la ley, nuestra empresa aplicaría al beneficio de “Régimen Permanente de Contribución a la Seguridad Social para Microempleadores” ya que según lo expuesto en el organigrama, se contará con 4 empleados durante los primeros años.

Luego, según el organigrama proyectado, la empresa contará con 7 empleados. Cuando esto suceda, se tendría que llevar a cabo una actualización del beneficio establecido por la Ley 26.940, pasando del primer régimen al segundo (“Régimen de Promoción del Trabajo Registral”).

Presupuesto

Para financiar el proyecto se solicitará un crédito FONDER Emprendedor. Esta es una línea de crédito lanzada por la Fundación EMPRETEC y el Fideicomiso Fondo Integral para el Desarrollo Regional (FONDER) del Banco de la Nación Argentina, dirigida a impulsar el ingreso al mercado y la consolidación de nuevos emprendimientos. Pueden acceder todos aquellos nuevos emprendimientos que se encuentren en condiciones de lanzarse al mercado dentro de los seis meses posteriores a la monetización del crédito, y también empresas jóvenes con antigüedad máxima de dos años desde la primera venta fiscalmente registrada. [36]

El valor total del préstamo a solicitar será de \$150.000 y el plazo de pago será de 5 años, con una tasa de interés en pesos, equivalente al 50% de la Tasa de Interés activa de cartera general para operaciones en pesos, vigente en el Banco de la Nación Argentina, por lo que sería del 12,5%. El régimen de amortización es el Sistema Francés.

Precio de venta

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

PRECIO DE VENTA		
	1*	2*
CV unitario	\$8.894,35	\$933,59
Margen de ganancias	\$2.223,59	\$466,80
Precio de venta	\$11.117,94	\$1.400,39

Tabla 6. Precio de venta del producto.

El precio de venta, mostrado en la tabla 6, fue fijado en base a los costos variables por caja y se le adicionó un 25% correspondiente al margen de ganancias al formato 1, y un 50% al formato 2.

Punto de equilibrio

El punto de equilibrio es el punto de actividad (volumen de ventas) en el cual los ingresos son iguales a los costos.

Gracias a él se puede saber a partir de que volumen de ventas la empresa comenzará a generar utilidades y así poder determinar la viabilidad del proyecto.

Como se ve en la tabla 7, el punto de equilibrio de nuestro producto es de 76 unidades entre ambos formatos. A partir del porcentaje de participación (tabla 8) en el mercado calculado para cada uno, se pudo calcular que 59 cajas corresponderán al formato 1 y 18 cajas al formato 2.

PUNTO DE EQUILIBRIO			
	1*	2*	Promedio
Costo Fijo Total	\$92.451,00		
Costo Variable Unitario	\$8.894,35	\$933,59	\$4.913,97
Precio de venta	\$11.117,94	\$1.400,39	\$6.259,17
P.E. (unidades)*	69		
* Las unidades calculadas corresponden a la suma de ambos formatos.			
P.E. (unidades)	53	16	

Tabla 7. Punto de equilibrio

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

Porcentaje de participación en el mercado	
1*	2*
77,00%	23,00%

Tabla 8. Porcentaje de participación en el mercado.

Ventas Anuales Estipuladas

Se realizó una estimación de las ventas durante el primer año (Anexos), y luego se hizo una proyección de a 5 años, mostrada en la tabla 9.

1*	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Producción anual (unidades)	495	594	713	998	1397
Producción anual + stock	495	595	718	1006	1406
Ventas	494	590	710	997	1390
Stock	1	5	8	9	16
Ingreso por ventas	\$5.492.262,30	\$6.559.584,53	\$7.893.737,31	\$11.084.586,06	\$15.453.936,43

2*	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Producción anual (unidades)	126	151	197	275	413
Producción anual + stock	126	151	197	275	413
Ventas	126	151	197	275	413
Stock	0	0	0	0	0
Ingreso por ventas	\$176.449,38	\$211.739,26	\$275.261,03	\$385.365,44	\$578.048,17

Total ingresos por ventas	\$5.668.711,68	\$6.771.323,78	\$8.168.998,34	\$11.469.951,50	\$16.031.984,59
----------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	------------------------	------------------------

Tabla 9. Ventas estipuladas del año 1 al 5.

Cabe aclarar que las ventas del formato 2 (kit de soluciones) se prepararán en el mismo momento que se realice el encargo, por lo que no generarán un stock remanente.

Estado de Resultados

En la tabla 10 se puede ver el estado de resultados esperado durante los 5 años en los que se plantea este proyecto. El año 0 corresponde al año previo al comienzo de las actividades comerciales, momento en que se realizarán las inversiones necesarias para montar la empresa. El diagrama de Gantt donde se especifican estas inversiones se puede ver en los

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

Anexos.

ESTADO DE RESULTADOS							
	Año 0	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5	
Inversión inicial	-\$149.361,04						
Ventas	0	\$5.668.711,68	\$6.771.323,78	\$8.168.998,34	\$11.469.951,50	\$16.031.984,59	
Costos	0	\$5.629.749,11	\$6.533.816,53	\$7.652.228,67	\$10.567.442,42	\$14.269.473,11	
Resultado operativo	0	\$38.962,57	\$237.507,25	\$516.769,67	\$902.509,08	\$1.762.511,49	
Amortizaciones	0	\$19.302,01	\$19.302,01	\$19.302,01	\$19.302,01	\$19.302,01	
Resultado antes de intereses e impuestos	0	\$19.660,56	\$218.205,24	\$497.467,67	\$883.207,07	\$1.743.209,48	
Intereses	0	\$18.750,00	\$15.827,74	\$12.540,19	\$8.841,70	\$4.680,90	
Resultado imponible	0	\$910,56	\$202.377,50	\$484.927,48	\$874.365,37	\$1.738.528,58	
Impuestos	0	\$318,70	\$70.832,13	\$169.724,62	\$306.027,88	\$608.485,00	
Resultado Neto	-\$149.361,04	\$591,86	\$131.545,38	\$315.202,86	\$568.337,49	\$1.130.043,58	

Tabla 10. Estado de resultados.

Para el cálculo de los impuestos, sólo se tiene en cuenta el 35% correspondiente al impuesto a las ganancias. Por la ley 13656, se está exento de pagar impuestos sobre los ingresos brutos.

Valor acumulado neto, tasa interna de retorno y PAYBACK

Estos 3 indicadores nos dan una buena aproximación del rendimiento que se espera de este proyecto.

El V.A.N., o Valor Actual Neto, nos permite calcular el valor presente de un determinado flujo de fondos. Tiene en cuenta la desvalorización que sufre el dinero.

El T.I.R. o Tasa Interna de Retorno, es la tasa que iguala el valor presente neto a cero.

Por último el PAYBACK, corresponde al plazo de recuperación de una inversión.

En la tabla 11 se pueden ver los valores calculados de estos tres indicadores para este proyecto.

V.A.N.	\$1.131.739,39
T.I.R.	111,47%
PAYBACK	2,476 años

Tabla 11. VAN, TIR y PAYBACK.

CONCLUSIÓN

Luego de la elaboración y análisis que se presentó en este trabajo, se concluye que la construcción y comercialización del biosensor es un proyecto prometedor, tanto para el mercado donde va a operar, como para la empresa, desde un punto de vista económico.

Por un lado, como se mencionó a lo largo del desarrollo del trabajo, el producto busca suplantar las metodologías vigentes para la detección cuantitativa de la hormona Gonadotropina Coriónica Humana, lo que se buscará lograr mediante una amplia campaña de promoción que destaque sus ventajas por sobre los métodos existentes. En referencia a esto, se pueden destacar como principales la simplicidad y rapidez del proceso de medición. Por otro lado, abre una nueva puerta en relación a los procesos de análisis clínicos, donde la empresa seguirá buscando y creando nuevos biosensores de estas características para distintos materiales biológicos.

De la misma manera, también se continuará investigando para buscar nuevas aplicaciones de este biosensor en particular, por ejemplo, se buscará crear un dispositivo portátil de detección inmediata, para que los profesionales de la salud puedan tener a su disposición y puedan realizar el análisis en la comodidad de su consultorio.

Por otro lado, desde el punto de vista técnico, se puede observar que el proceso productivo es muy sencillo y no requiere demasiada especialización, lo que aumenta la factibilidad del proyecto.

Por último, al analizar el estudio económico-financiero, y gracias también a los indicadores del proyecto calculados, V.A.N., T.I.R. y PAYBACK, se concluye que la rentabilidad del proyecto es muy interesante, ya que arrojan resultados positivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. YEN, Samuel S. C., JAFFE, Robert B. y BARBIERI, Robert L. *Endocrinología de la reproducción: fisiología, fisiopatología y manejo clínico*. 4a ed. Philadelphia, Pennsylvania: Editorial Médica Panamericana, 2001. 912 p. ISBN 978-950-062-538-8.
2. SPENCER, K. Screening for Down Syndrome. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. Supplementum* [en línea]. 2014, vol. 244 [consulta 27 nov. 2014] <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25083892>>. ISSN: 0085-591.
3. JOHNSON, Sarah R., MIRO, Fernando, BARRETT, Sophie y ELLIS, Jayne E. Levels of urinary human chorionic gonadotrophin (hCG) following conception and variability of menstrual cycle length in a cohort of women attempting to conceive. *Current Medical Research and Opinion* [en línea]. 2009, vol. 25, n. 3 [consulta 27 nov. 2014] <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19196217>>. ISSN: 1473-4877.
4. TAY, J. I., MOORE, J. y WALKER, J. J. Ectopic pregnancy. *Western Journal of Medicine* [en línea]. 2000, vol. 173, n. 2 [consulta 27 nov. 2014] <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1071024/>>. ISSN: 0093-0415.
5. STENMAN, UH., ALFTHAN, H. y HOTAKAINEN, K. Human chorionic gonadotropin in cancer. *Clinical Biochemistry* [en línea]. 2004 vol. 37, n. 7 [consulta 27 nov. 2014] <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15234236>>. ISSN: 0009-9120.
6. NATIONAL CANCER INSTITUTE, NCI [en línea]. [consulta 3 sep. 2014] <<http://www.cancer.gov/espanol>>.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNIC HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

7. DR. MIGUEL ANNETTA. Guía de práctica clínica. Marcadores tumorales. OSECAC [en línea]. 2013 [consulta 27 nov. 2014] <http://www.osecac.org.ar/documentos/guias_medicas/GPC%202008/Clinica-Medica/Cli-128%20Marcadores%20Tumorales_v0-13.pdf>.
8. MINISTERIO DE SALUD. PRESIDENCIA DE LA NACIÓN. Estandarización de Procesos Asistenciales: calidad en la gestión clínica. 1a ed., Buenos Aires: Ministerio de salud de la Nación 2007. ISBN: 978-950-710-106-9.
9. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. ARGENTINA [en línea]. [consulta 3 sep. 2014] <<http://www.who.int/countries/arg/es/>>.
10. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Organización Mundial de la Salud. [en línea]. [consulta 3 sep. 2014] <<http://www.iarc.fr/>>.
11. KUMAR, V., ABBAS, A. K., FAUSTO, N. y ASTER, J. C. *Robbins y Cotran. Patología Estructural y Funcional*. 8a ed., Elseiver España, 2010. ISBN: 978-848-086-314-8.
12. AMINIMOGHADDAM, S., YARANDI, F., NEJADSALAMI, F., TAFTACHI, F., NOOR BAKHSH, F. y MAHMOUDZADEH, F. Human chorionic gonadotropin as an indicator of persistent gestacional trophoblastic neoplasia. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran* [en línea]. 2014, vol. 28. [consulta 30 nov. 2014] <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4219875/>>. ISSN: 2251-6840.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

13. GONZÁLEZ, M. y COSTA GARCÍA, A. Los biosensores electroquímicos: herramientas de la analítica y el diagnóstico clínico. *Revista Academia Nacional de Farmacia* [en línea]. 2010 [consulta 11 sep. 2014] <<http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/view/1068>>. ISBN: 978-849-373-893-8.
14. REISNER, David E. *Bionanotechnology: Global Prospects*. 1a ed. CRC Press, 2008. 368 p. ISBN 978-142-000-773-2.
15. INSTRUCTION MANUAL. ELISA kit for quantitative determination of hCG in human serum. NovaTec.
16. INSTRUCTION MANUAL. Inmunoensayo de fluorescencia para detección de β -hCG total en suero humano. Ichroma.
17. INSTRUCTION MANUAL. Ensayo Inmunoenzimático por Quimioluminiscencia para la medición cuantitativa de hCG en suero humano. Grupo MEXLAB.
18. JOHNSON, G., SCHOLE, K. y WHITTINGTON, R. *Dirección Estratégica*. 7a ed., Canada: Pearson Education, 2006. 712 p. ISBN: 978-842-054-618-6.
19. ASOCIACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA. (A.N.M.A.T.) [en línea]. [consulta 11 sep. 2014] <<http://www.anmat.gov.ar/principal.asp>>

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

20. INFORMACIÓN LEGISLATIVA Y DOCUMENTAL. Ministerio de Economía y Finanzas Públicas. Presidencia de la Nación. [en línea]. [consulta 11 sep. 2014] <<http://www.infoleg.gov.ar/>>

21. NORMAS ISO 9001 [en línea]. [consulta 28 nov. 2014] <<http://www.normas9000.com/index.html>>

22. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICAS Y CENSOS (I.N.D.E.C.) [en línea]. [consulta 11 sep. 2014] <<http://www.indec.mecon.ar/>>

23. INDICADORES DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA. ARGENTINA 2011. Año 15 - Julio de 2013. [en línea]. [consulta 15 sep. 2014]. ISSN: 2344-908X <http://www.unpa.edu.ar/sites/default/files/descargas/Administracion_y_Apoyo/Materiales/2013/19_Sec_Extension_Universitaria_UnidadDeVinculacion/indicadores-2011.pdf>.

24. SECRETARÍA DE AMBIENTE Y DESARROLLO SUSTENTABLE DE LA NACIÓN. [en línea]. [consulta 4 sep. 2014] <www.ambiente.gov.ar>.

25. PROGRAMA DE LAS NACIONES UNIDAS PARA EL MEDIO AMBIENTE (PNUMA). [en línea]. [consulta 4 sep. 2014] <<http://www.pnuma.org/>>.

26. LABORATORIO ROCHE. [en línea]. [consulta 28 nov. 2014] <<http://www.roche.com.ar/>>.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

27. LABORATORIO ABBOTT. [en línea]. [consulta 28 nov. 2014]
<<http://www.abbottlab.com.ar/>>.
28. LABORATORIO DE SENSORES Y BIOSENSORES. Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas. Universidad Nacional del Litoral. [en línea]. [consulta 28 nov. 2014]
<<http://www.fcb.unl.edu.ar/pages/investigacion/areas-de-investigacion/sensores-y-biosensores.php>>.
29. CENSO NACIONAL DE POBLACIÓN, HOGARES Y VIVIENDAS. [en línea]. [consulta 28 ago. 2014] <<http://www.censo2010.indec.gov.ar/>>.
30. TRANSPORTES LÓPEZ URIARTE. [en línea]. [consulta 20 sep. 2014]
<<http://www.translopezuriarte.com.ar/>>.
31. TAN, F., YAN, F. y JU, H. (2007). Sensitive reagentless electrochemical immunosensor based on an ormosil sol-gel membrane for human chorionic gonadotropin. *Biosensors and Bioelectronics* [en línea]. 2007, vol. 22, n. 12. [consulta 10 sep. 2013]
<<http://sklac.nju.edu.cn/hxju/lunwenlunzhu/paper2007/232%20BB%20Tan%20F.pdf>>. ISSN: 0956-5663.
32. GENTAUR. [en línea]. [consulta 10 dic. 2014] <<http://gentaur.com/toc.htm>>.
33. BRINKER, C. J. y SCHERER, G. W. *Sol-Gel Science. The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing*. Gulf Professional Publishing, 1990. 908 p. ISBN: 978-012-134-970-7.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

34. GUISÁN SEIJAS, J. M. y FERNÁNDEZ-LAFUENTE, R. Nuevos métodos para la inmovilización orientada de anticuerpos sobre soportes sólidos. Instituto de Catálisis y Petroleoquímica. Universidad Autónoma de Madrid, 2009. [en línea]. [consulta 28 nov. 2014] ID: 49427202.

35. ORTIZ R., R. MARTINEZ, I. y HERNÁNDEZ, R. *Técnicas electroanalíticas. Parte II. Voltamperometría*. Universidad de los Andes. Mérida, 2006. [en línea]. [consulta 20 sep. 2014]

36. FUNDACIÓN EMPRETEC ARGENTINA. [en línea]. [consulta 5 oct. 2014] <<http://www.empretec.org.ar/index.php>>.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

ANEXOS

ANEXO A

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

SALUD PUBLICA

Disposición N°2319/2002 (texto ordenado según Disposición 3433/2004)

Apruébase el texto ordenado del "Reglamento Técnico Relativo a la Autorización de Funcionamiento de Empresa Fabricante y/o Importadora de Productos Médicos". Rectifíquese la Disposición N° 2319/2002.

Bs. As., 11/6/2004

VISTO el Expediente N° 1-47-2272/04-1 del registro de la ADMINISTRACION NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA; y

CONSIDERANDO:

Que mediante la Disposición ANMAT N° 2319/02, se incorporó al ordenamiento jurídico nacional el texto de la Resolución GMC N° 21/98 "Reglamento Técnico Relativo a la Autorización de Funcionamiento de Empresa Fabricante y/o Importadora de Productos Médicos".

Que la Dirección de Tecnología Médica informa a fs. 1, que la Disposición ANMAT N° 2319/02 fue dictada omitiéndose incorporar a la misma los Anexos I y II de la Resolución GMC N° 21/98.

Que dicha omisión se considera subsanable en los términos de lo normado por el artículo 101 del Reglamento de Procedimientos Administrativos aprobado por Decreto N° 1759/ 72 (T.O. 1991).

Que la Dirección de Tecnología Médica y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas en los

Por ello;

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

Art. 1° — Rectifícase la Disposición ANMAT N° 2319 del 23 de mayo de 2002, incorporándose a la misma los Anexos I y II de la Resolución GMC N° 21/98 "Reglamento Técnico Relativo a la Autorización de Funcionamiento de Empresa Fabricante y/o Importadora de Productos Médicos".

Art. 2° — Apruébase el texto ordenado del "Reglamento Técnico Relativo a la Autorización de Funcionamiento de Empresa Fabricante y/o Importadora de Productos Médicos" que fuera aprobado por Disposición ANMAT N° 2319/02 con las modificaciones introducidas por el presente, el que se titulará: "Reglamento Técnico Relativo a la Autorización de Funcionamiento de Empresa Fabricante y/o Importadora de Productos Médicos. Disposición ANMAT N° 2319/02. T.O. 2004", que como Anexo I forma parte de la presente Disposición.

Art. 3° — Comuníquese a la Secretaría Administrativa del MERCOSUR con sede en la Ciudad de Montevideo, para el conocimiento de los Estados Parte, a través de la Sección Nacional del Grupo Mercado Común-Mercosur.

Art. 4° — Regístrese; comuníquese a CACID, CADIE, CADIEM, CADIME, CAEHFA, CAEME, CAPA, CAPEMVeL, CAPGEN, CAPROFAC, CILFA, COOPERALA y FAIC. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Dése copia al Departamento de Registro, a la Dirección de Tecnología Médica y al Departamento de Relaciones Institucionales. Cumplido, archívese (PERMANENTE). — Manuel R. Limeres.

ANEXO I

MERCOSUR/GMC/RES N° 21/98

REGLAMENTO TECNICO RELATIVO A LA AUTORIZACION DE
FUNCIONAMIENTO DE EMPRESA FABRICANTE Y/O IMPORTADORA DE
PRODUCTOS MEDICOS

VISTO: El Tratado de Asunción, el Protocolo de Ouro Preto, las Resoluciones N° 91/93,

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

152/96 del Grupo Mercado Común y la Recomendación N° 1/ 98 del SGT N° 11 "Salud".

CONSIDERANDO:

Que los Estados Partes aprobaron el contenido del documento sobre la Autorización de Funcionamiento de Empresa Fabricante y/o Importadora de Productos Médicos.

Que existe la necesidad de establecer un reglamento único para autorizar el funcionamiento de las empresas existentes en cada Estado Parte.

EL GRUPO MERCADO COMUN

RESUELVE:

Art. 1 Aprobar el Reglamento Técnico "Autorización de Funcionamiento de Empresa Fabricante y/o Importadora de Productos Médicos" que consta como Anexo, en sus versiones en español y portugués, y forma parte de la presente Resolución.

Art. 2 Los Estados Partes pondrán en vigencia las disposiciones legislativas, reglamentarias, administrativas necesarias para dar cumplimiento a la presente Resolución a través de los siguientes organismos:

ARGENTINA:

Ministerio de Salud y Acción Social

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica,

BRASIL: Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde

PARAGUAY:

Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

URUGUAY:

Ministerio de Salud Pública

Art. 3 Los Estados Partes del MERCOSUR deberán incorporar la presente Resolución a sus ordenamientos jurídicos nacionales antes del 18/1/99.

XXX GMC - Buenos Aires, 22/VII/98

REGLAMENTO TECNICO RELATIVO A LA AUTORIZACION DE
FUNCIONAMIENTO DE EMPRESA FABRICANTE Y/O IMPORTADORA DE
PRODUCTOS MEDICOS

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

Parte 1

Alcances

Este reglamento se aplica a todas las empresas que se hallen interesadas en realizar actividades de fabricación y/o importación de productos médicos, con o sin fines comerciales en los Estados Parte.

Parte 2

Requisitos

2.1) El solicitante debe presentar ante la Autoridad competente, la siguiente documentación:

a) Solicitud de Autorización de Funcionamiento de Empresa cuyo modelo constituye el Anexo I de este reglamento.

b) Solicitud de inscripción del Responsable Técnico de la Empresa según Anexo II de este reglamento.

c) Solicitud de inspección para la verificación de Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Médicos.

d) Comprobante de pago de arancel correspondiente a la Autorización de Funcionamiento de Empresa.

e) Planos de la distribución edilicia, acotados con nombres de ambientes que definan el destino o uso de los mismos.

f) Documento comprobatorio de la constitución legal de la Empresa.

g) Copia del documento que compruebe la licencia de funcionamiento de la empresa o constancia de iniciación del trámite frente a la autoridad que corresponda (municipal y/o departamental/ provincial). Los requisitos para obtener esta licencia son los descriptos en la legislación vigente en la jurisdicción que se instale la empresa.

h) Certificado otorgado por órganos fiscales.

2.2) La documentación presentada debe ser original o copia autenticada.

2.3) La responsabilidad técnica debe ser ejercida por profesionales de nivel universitario terciario, capacitado en las tecnologías que componen los productos médicos comercializados

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

por la empresa, conforme a lo definido por la Resolución MERCOSUR- "Registro Armonizado de Productos Médicos".

2.4) Toda modificación a los datos solicitados en los ítems a, b y e del punto 2.1, debe ser informada a la Autoridad competente, en un plazo máximo de 30 días.

La Autoridad Sanitaria competente comunicará la aceptación o no de la modificación en un plazo máximo de 30 días a partir de la recepción de la solicitud, pasado el mismo sin manifestación por parte de la Autoridad Sanitaria competente, se da por aceptada.

Parte 3

Otorgamiento de la Autorización

3.1) La autorización de funcionamiento se otorgará una vez que la empresa haya obtenido el Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Médicos, otorgado de acuerdo a la solicitud mencionada en el punto 2.1.c.

3.2) La autorización de funcionamiento de la empresa será comunicada en documentación oficial por la Autoridad Sanitaria competente.

Parte 4

Sanciones

4.1) La autorización de funcionamiento de la empresa será suspendida cuando se constate omisión en el cumplimiento del Punto 2.4 de este reglamento.

4.2) La autorización de funcionamiento de la Empresa será cancelada en caso de ser comprobada la falsedad de la información en alguno de los documentos referidos en el punto 2.1 de este reglamento.

ANEXO I

SOLICITUD DE AUTORIZACION DE FUNCIONAMIENTO DE EMPRESA

1. IDENTIFICACION DE LA EMPRESA

1.a. RAZON SOCIAL DE LA EMPRESA 1.b. DOMICILIO LEGAL COMPLETO, TELEFONO, FAX y E - MAIL

2. ACTIVIDADES QUE REALIZARA CON PRODUCTOS MEDICOS (fabricación o importación, detallando actividad):

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

3. IDENTIFICACION DEL/ DE LOS ESTABLECIMIENTO/ S DE LA EMPRESA
DOMICILIO COMPLETO, TELEFONO, FAX DE CADA ESTABLECIMIENTO

4. IDENTIFICACION DEL REPRESENTANTE LEGAL, FIRMA, ACLARACION,
TIPO Y NUMERO DE DOCUMENTO

LOS DATOS CONSIGNADOS TIENEN CARACTER DE DECLARACION JURADA
ANEXO II

SOLICITUD DE INSCRIPCION PARA ACTUAR COMO RESPONSABLE
TECNICO

1. RAZON SOCIAL DE LA EMPRESA:

2. IDENTIFICACION DEL RESPONSABLE TECNICO:

2.a. APELLIDO Y NOMBRE:

2.b. TITULO PROFESIONAL:

2.c. N° DE MATRICULA/ COPIA DE CERTIFICADO DE MATRICULA/
REGISTRO:

2.d. FIRMA, ACLARACION, TIPO Y NUMERO DE DOCUMENTO

LOS DATOS CONSIGNADOS TIENEN CARACTER DE DECLARACION JURADA

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

ANEXO B

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

SALUD PUBLICA

Disposición 2318/2002 (texto ordenado según Disposición 1285/2004)

Apruébase el texto ordenado del "Reglamento Técnico Mercosur de Registro de Productos Médicos" que fuera aprobado por Disposición N° 2318/2002.

Bs. As., 1/3/2004

VISTO el Expediente N° 1-47-5172-02-1 del registro de la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA; y
CONSIDERANDO:

Que por Disposición ANMAT N° 2318/02, se incorporó al ordenamiento jurídico nacional el texto de la Resolución GMC N° 40/00 "Reglamento Técnico Mercosur de Registro de Productos Médicos".

Que la Dirección de Tecnología Médica informa a fs. 45, acerca de diversos errores materiales cometidos en la transcripción del texto de dicha normativa.

Que dichos errores se consideran subsanables en los términos de lo normado por el artículo 101 del Reglamento de Procedimientos Administrativos aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 1991).

Que la Dirección de Tecnología Médica y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas en los Decretos N° 1490/92 y 197/02.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA DISPONE:

Art. 1° — Incorpóranse los Artículos 3.13, 3.14, 3.15 y 3.16 del Anexo III.B y el Anexo III.C de la Resolución GMC N° 40/00 "Reglamento Técnico Mercosur de Registro de Productos Médicos" a la Disposición ANMAT N° 2318 del 23 de mayo de 2002.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

Art. 2° — Apruébase el texto ordenado del "Reglamento Técnico Mercosur de Registro de Productos Médicos" que fuera aprobado por Disposición ANMAT N° 2318/02 con las modificaciones introducidas por el presente, conforme ANEXO I, el que se titulará:

"Reglamento Técnico Mercosur de Registro de Productos Médicos. Disposición ANMAT N° 2318/02. T.O. 2004", que forma parte de la presente Disposición.

Art. 3° — Comuníquese a la Secretaría Administrativa del MERCOSUR con sede en la Ciudad de Montevideo, para el conocimiento de los Estados Parte, a través de la Sección Nacional del Grupo Mercado Común-Mercosur.

Art. 4° — Regístrese; comuníquese a CACID, CADIE, CADIEM, CADIME, CAEHFA, CAEME, CAPA, CAPEMVeL, CAPGEN, CAPROFAC, CILFA, COOPERALA y FAIC. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Dése copia al Departamento de Registro, a la Dirección de Tecnología Médica y al Departamento de Relaciones Institucionales. Cumplido, archívese (PERMANENTE). —Manuel R. Limeres.

ANEXO I

MERCOSUR/GMC/RES. N° 40/00

REGLAMENTO TECNICO MERCOSUR DE REGISTRO DE PRODUCTOS
MEDICOS (DEROGACION DE LA RESOLUCION GMC N° 37/96)

VISTO: el Tratado de Asunción, el Protocolo de Ouro Preto, las Resoluciones N° 91/93, 37/96, 152/ 96, 38/98 y 72/98 del Grupo Mercado Común y la Recomendación N° 13/99 del SGT N° 11 "Salud".

CONSIDERANDO:

Que es necesario actualizar los criterios para el Registro de los Productos Médicos.

EL GRUPO MERCADO COMUN

RESUELVE:

Art. 1 - Aprobar el "Reglamento Técnico MERCOSUR de Registro de Productos Médicos (Derogación de la Resolución GMC N° 37/96)", que figura como Anexo y forma parte de la presente Resolución.

Art. 2 - Los Estados Partes, pondrán en vigencia las disposiciones legislativas,

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

reglamentarias y administrativas necesarias para dar cumplimiento a la presente Resolución a través de los siguientes organismos:

Argentina: ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica)

Brasil: ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde)

Paraguay: Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Uruguay: Ministerio de Salud Pública

Art. 3 - Al entrar en vigencia la presente Resolución queda derogada la Resolución GMC N° 37/ 96.

Art. 4 - La presente Resolución se aplicará en el territorio de los Estados Partes, al comercio entre ellos y a las importaciones extrazona.

Art. 5 - Los Estados Partes del MERCOSUR deberán incorporar la presente Resolución a sus ordenamientos jurídicos nacionales antes del 1° de enero de 2001.

XXXVIII GMC - Buenos Aires, 28/VI/00

REGLAMENTO TECNICO MERCOSUR DE REGISTRO DE PRODUCTOS
MEDICOS

(Derogación de la Resolución GMC N° 37/96)

PARTE 1 - ALCANCES Y DEFINICIONES

1. Los fabricantes e importadores de productos médicos de los Estados Partes del MERCOSUR, deben cumplir las disposiciones de este documento.

2. La clasificación, los procedimientos y las especificaciones descriptas en este documento, a los fines del registro, se aplican a los productos médicos y sus accesorios según lo definido en el Anexo I.

3. Para los propósitos de este documento, son adoptadas las definiciones establecidas en el Anexo I.

4. Este documento no es aplicable a los productos médicos usados o reacondicionados.

PARTE 2 - CLASIFICACION

1. Los productos médicos, objeto de este documento, están encuadrados según el riesgo

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

intrínseco que representan para la salud del consumidor, paciente, operador o terceros involucrados, en las clases I, II, III o IV. Para el encuadramiento del producto médico en una de esas clases, deben ser aplicadas las reglas de clasificación descritas en el Anexo II de este documento.

2. En caso de duda en la clasificación resultante de la aplicación de las reglas descritas en el Anexo II será atribución de la autoridad sanitaria competente el encuadramiento del producto médico.

3. Las reglas de clasificación descritas en el Anexo II de este documento podrán ser actualizadas de acuerdo a los procedimientos administrativos adoptados por el MERCOSUR, teniendo en cuenta el progreso tecnológico y las informaciones de incidentes ocurridos con el uso o aplicación del producto médico.

PARTE 3 - PROCEDIMIENTOS PARA REGISTRO

1. Es obligatorio el registro de todos los productos médicos encuadrados en este documento, excepto aquellos productos referidos en los ítem 2, 3 y 12 siguientes.

2. Están exentos de registro los productos médicos destinados a investigación clínica, cumpliendo las disposiciones legales de la autoridad sanitaria competente para la realización de esas actividades, estando prohibida su comercialización y/o uso para otros fines.

3. Están exentas de registro las nuevas presentaciones constituidas de un conjunto de productos médicos registrados, debiendo contener en el rótulo y/o instrucciones de uso las informaciones de los productos médicos correspondientes.

4. La autoridad sanitaria competente concederá el registro para familias de productos médicos.

5. Los fabricantes o importadores, para solicitar el registro de productos médicos encuadrados en las Clases II, III y IV deben presentar a la autoridad sanitaria competente los siguientes documentos:

- a) Comprobante de pago de la tasa correspondiente.
- b) Informaciones para la identificación del fabricante o importador y del producto médico descritas en los anexos III.A, III.B y III.C de este documento, declaradas y firmadas

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

por el responsable legal y por el responsable técnico.

c) Copia de autorización del fabricante intra o extra-zona o del exportador, para que el importador comercialice su producto médico en el Estado Parte receptor del producto. Cuando sea autorizado por el exportador, el importador deberá demostrar la relación comercial entre el exportador y el fabricante.

d) Para productos médicos importados, comprobante de registro o certificado de libre comercialización o documento equivalente otorgado por la autoridad competente, en el país donde el producto médico es fabricado y/o comercializado.

e) Comprobante del cumplimiento de las disposiciones legales determinadas por los reglamentos técnicos, en la forma de legislación MERCOSUR que reglamente esta materia.

6. Los fabricantes o importadores que soliciten el registro de productos médicos encuadrados en clase I, deben presentar a la autoridad sanitaria competente los documentos indicados en los ítem 5(a), 5(b) y 5(e).

7. La autoridad sanitaria competente evaluará la documentación presentada para registro, alteración, o revalidación del registro y se manifestará a través de documento oficial.

8. Una vez puesto en práctica este reglamento, las autoridades sanitarias de los Estados Partes, dispondrán de un plazo máximo de 180 días para la evaluación de la documentación y comunicación al interesado.

9. Para solicitar la modificación del registro de producto médico; el fabricante o importador deberá presentar como mínimo los documentos requeridos en el ítem 5(a), y demás documentos requeridos para el registro original del producto médico, cuya información fue modificada.

10. Para solicitar la revalidación del registro de producto médico, el fabricante o importador deberá presentar la información requerida en el ítem 5(a), así como también copia del registro original. Esta información deberá ser presentada antes del vencimiento del registro vigente, lo que no interrumpirá su comercialización.

11. El fabricante o el importador detentor del registro del producto médico podrá solicitar la cancelación del registro mediante la presentación del Anexo III A.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

12. Estará exento de registro el accesorio producido por un fabricante exclusivamente para integrar otro producto médico de su fabricación ya registrado y cuyo informe técnico (Anexo III C) del registro de este producto médico contenga información sobre este accesorio. Los nuevos accesorios podrán anexarse al registro original como tal, detallando los fundamentos de su funcionamiento, acción y contenido.

13. El registro de productos médicos tendrá validez por 5 (cinco) años, pudiendo ser revalidado sucesivamente por igual período.

PARTE 4 - CONFORMIDAD DE LAS INFORMACIONES

1. Cualquier modificación realizada por el fabricante o importador, en las informaciones previstas en este reglamento, referidas al ítem 5 de la parte 3 de este documento, deberá ser comunicada a la autoridad sanitaria competente dentro de los 30 (treinta) días hábiles.

2. Toda comunicación o publicidad del producto lanzada al mercado de consumo deberá guardar estricta concordancia con las informaciones presentadas por el fabricante o importador a la autoridad sanitaria competente.

PARTE 5 - SANCIONES ADMINISTRATIVAS

1. Como medida de acción sanitaria y en vista de razones fundamentadas, la autoridad sanitaria competente suspenderá el registro de producto médico en los casos en que:

a) sea suspendida, por razones de seguridad debidamente justificada, la validez de cualquiera de los documentos referidos en el ítem 5 de la parte 3 de este documento.

b) sea comprobado el no cumplimiento de cualquier exigencia de la Parte 4 de este documento.

c) el producto estuviera bajo investigación por la autoridad sanitaria competente, en cuanto a

irregularidades o defecto del producto o del proceso de fabricación, que representen riesgo para la salud del consumidor, paciente, operador, o terceros involucrados, debidamente justificada.

2. La autoridad sanitaria competente cancelará el registro del producto médico en el caso que:

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

a) fuera comprobada la falsedad de información presentada en cualquiera de los documentos a que se refiere el ítem 5 de la parte 3 de este reglamento, o que fuera cancelado alguno de aquellos documentos, por la autoridad sanitaria competente.

b) en caso de comprobación por parte de la autoridad sanitaria competente de que el producto o proceso de fabricación puede presentar riesgo para la salud del consumidor, paciente, operador o terceros involucrados.

3. La suspensión del registro de producto médico será publicada en documento oficial por la autoridad sanitaria competente y será mantenida hasta que la solución del problema que ocasiona la sanción y su anulación sean comunicadas a través de documento oficial.

4. La cancelación del registro de producto médico será publicada en documento oficial por la autoridad sanitaria competente.

5. La autoridad sanitaria competente de un Estado Parte del MERCOSUR, al cancelar o suspender el registro de producto médico debe comunicar dentro de los 5 días hábiles, su decisión a las autoridades de los otros Estados Partes, justificando técnicamente las razones de la cancelación o suspensión. De la misma forma comunicará el momento y el motivo del levantamiento de la sanción, si fuera el caso.

(EL ANEXO II DE LA PRESENTE DISPOSICIÓN NO SE ENCUENTRA EN ESTE TEXTO).

ANEXO III.A

FORMULARIO CON INFORMACIONES DEL FABRICANTE O IMPORTADOR Y
SUS PRODUCTOS MEDICOS

1. Tipo de Solicitud:

- . Registro . Revalidación
- . Alteración
- . Cancelación

2. Identificación del Fabricante o Importador solicitante de Registro.

2.1. Código para identificación de la autorización del funcionamiento concedida al establecimiento para la fabricación o importación del producto médico.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNIC HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

2.2. Razón Social del fabricante o importador.

2.3. Nombre de fantasía del fabricante o importador, cuando correspondiera.

2.4. Informaciones del fabricante o importador.

Dirección completa;

Teléfono/Fax/E-mail.

3. Identificación del producto médico

3.1. Código de identificación y nombre técnico del producto médico, (utilizando nomenclatura universal o MERCOSUR cuando ésta se encuentre disponible).

3.2. Marca y modelo(s) de (los) producto(s) médico(s) (describir o detallar la familia de productos médicos, cuando fuese necesario).

3.3. Clasificación del producto médico conforme a las reglas establecidas en el Anexo II de éste documento.

3.4. Origen del producto médico:

Nombre del fabricante y su dirección completa.

4. El responsable legal y el responsable técnico del establecimiento asumen la responsabilidad de las informaciones presentadas en este formulario:

Nombre, cargo y firma del responsable legal.

Nombre, título (registro profesional) y firma del responsable técnico.

ANEXO III.B

INFORMACIONES DE LOS ROTULOS E INSTRUCCIONES DE USO DE PRODUCTOS MEDICOS

1. Requisitos Generales

1.1 Las informaciones que constan en el rótulo y en las instrucciones de uso deberán estar escritas en el idioma del Estado Parte en el que está siendo solicitado el registro del producto médico.

1.2 Todos los productos médicos deberán incluir en su envase las instrucciones de utilización. Excepcionalmente estas instrucciones podrán no estar incluidas en los envases de los productos médicos encuadrados en las Clases I y II, si la completa seguridad de su

utilización puede garantizarse sin ayuda de tales instrucciones.

1.3 Las informaciones necesarias para la utilización del producto médico con plena seguridad, deberán figurar siempre que sea factible y adecuado, en el propio producto médico y/o en envase unitario o, en caso de ser posible, en el envase comercial. Si no es factible envasar individualmente cada unidad, esta información deberá, figurar en unas instrucciones de utilización que acompañen a uno o varios productos médicos.

1.4 Cuando sea apropiado, las informaciones adoptarán, la forma de símbolos y/o colores. Los símbolos y los colores de identificación que se utilicen deberán ajustarse a reglamentación MERCOSUR. Si no existe ningún reglamento en este campo, los símbolos y colores se describirán en la documentación que acompaña al producto.

1.5 Si en un reglamento técnico específico de un producto médico hubiese necesidad de informaciones complementarias por la especificidad del producto, las mismas serán incorporadas al rótulo o en las instrucciones de uso, si corresponde.

2. ROTULOS

El modelo del rótulo debe contener las siguientes informaciones:

- 2.1. La razón social y dirección del fabricante y del importador, si corresponde;
- 2.2. La información estrictamente necesaria para que el usuario pueda identificar el producto médico y el contenido del envase;
- 2.3. Si corresponde, la palabra "estéril";
- 2.4. El código del lote precedido por la palabra "lote" o el número de serie según proceda;
- 2.5. Si corresponde, fecha de fabricación y plazo de validez o la fecha antes de la cual deberá utilizarse el producto médico para tener plena seguridad;
- 2.6. La indicación, si corresponde que el producto médico, es de un solo uso;
- 2.7. Las condiciones específicas de almacenamiento, conservación y/o manipulación del producto;
- 2.8. Las instrucciones especiales para operación y/o uso de productos médicos;
- 2.9. Cualquier advertencia y/o precaución que deba adoptarse;

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

- 2.10. Si corresponde, el método de esterilización;
- 2.11. Nombre del responsable técnico legalmente habilitado para la función;
- 2.12. Número de Registro del Producto Médico precedido de la sigla de identificación de la Autoridad Sanitaria competente.

3. INSTRUCCIONES DE USO

El modelo de las instrucciones de uso debe contener las siguientes informaciones cuando corresponda:

- 3.1. Las indicaciones contempladas en el ítem 2 de éste reglamento (Rótulo), salvo las que figuran en los ítem 2.4 y 2.5;
- 3.2. Las prestaciones contempladas en el ítem 3 del Anexo de la Resolución GMC N° 72/98 que dispone sobre los Requisitos Esenciales de Seguridad y Eficacia de los Productos Médicos y los posibles efectos secundarios no deseados;
- 3.3. Cuando un producto médico deba instalarse con otros productos médicos o conectarse a los mismos para funcionar con arreglo a su finalidad prevista, debe ser provista de información suficiente sobre sus características para identificar los productos médicos que deberán utilizarse a fin de tener una combinación segura;
- 3.4. Todas las informaciones que permitan comprobar si el producto médico está bien instalado y pueda funcionar correctamente y con plena seguridad, así como los datos relativos a la naturaleza y frecuencia de las operaciones de mantenimiento y calibrado que haya que efectuar para garantizar permanentemente el buen funcionamiento y la seguridad de los productos médicos;
- 3.5. La información útil para evitar ciertos riesgos relacionados con la implantación del producto médico;
- 3.6. La información relativa a los riesgos de interferencia recíproca relacionados con la presencia del producto médico en investigaciones o tratamientos específicos;
- 3.7. Las instrucciones necesarias en caso de rotura del envase protector de la esterilidad y si corresponde la indicación de los métodos adecuados de reesterilización;
- 3.8. Si un producto médico está destinado a reutilizarse, los datos sobre los

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

procedimientos apropiados para la reutilización, incluida la limpieza, desinfección, el acondicionamiento y, en su caso, el método de esterilización si el producto debe ser reesterilizado, así como cualquier limitación respecto al número posible de reutilizaciones.

En caso de que los productos médicos deban ser esterilizados antes de su uso, las instrucciones de limpieza y esterilización deberán estar formuladas de modo que si se siguen correctamente, el producto siga cumpliendo los requisitos previstos en la Sección I (Requisitos Generales) del Anexo de la Resolución GMC N° 72/98 que dispone sobre los Requisitos Esenciales de Seguridad y Eficacia de los productos médicos;

3.9. Información sobre cualquier tratamiento o procedimiento adicional que deba realizarse antes de utilizar el producto médico (por ejemplo, esterilización, montaje final, entre otros);

3.10. Cuando un producto médico emita radiaciones con fines médicos, la información relativa a la naturaleza, tipo, intensidad y distribución de dicha radiación debe ser descripta;

Las instrucciones de utilización deberán incluir además información que permita al personal médico informar al paciente sobre las contraindicaciones y las precauciones que deban tomarse. Esta información hará referencia particularmente a:

3.11. Las precauciones que deban adoptarse en caso de cambios del funcionamiento del producto médico;

3.12. Las precauciones que deban adoptarse en lo que respecta a la exposición, en condiciones ambientales razonablemente previsibles, a campos magnéticos, a influencias eléctricas externas, a descargas electrostáticas, a la presión o a variaciones de presión, a la aceleración a fuentes térmicas de ignición, entre otras;

3.13. Información suficiente sobre el medicamento o los medicamentos que el producto médico de que trate esté destinado a administrar, incluida cualquier restricción en la elección de sustancias que se puedan suministrar;

3.14. Las precauciones que deban adoptarse si un producto médico presenta un riesgo no habitual específico asociado a su eliminación;

3.15. Los medicamentos incluidos en el producto médico como parte integrante del

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

mismo, conforme al ítem 7.3. del Anexo de la Resolución GMC N° 72/98 que dispone sobre los Requisitos Esenciales de Seguridad y Eficacia de los productos médicos;

3.16. El grado de precisión atribuido a los productos médicos de medición.

ANEXO III.C

INFORME TECNICO

1. El informe técnico deberá contar con la siguiente información:

1.1 Descripción detallada del producto médico, incluyendo los fundamentos de su funcionamiento y su acción, su contenido o composición, cuando corresponda, así como el detalle de los accesorios destinados a integrar el producto médico;

1.2 Indicación, finalidad o uso al que se destina el producto médico según lo indicado por el fabricante;

1.3 Precauciones, restricciones, advertencias, cuidados especiales y aclaraciones sobre el uso del producto médico, como su almacenamiento y transporte;

1.4 Formas de presentación del producto médico;

1.5 Diagrama de flujo conteniendo las etapas del proceso de fabricación del producto médico, con una descripción resumida de cada etapa del proceso hasta la obtención del producto terminado;

1.6 Descripción de la eficacia y seguridad del producto médico, de acuerdo con la Resolución GMC N° 72/98 que rige sobre los Requisitos Esenciales de Seguridad y Eficacia de los Productos Médicos. En el caso de que esta descripción no compruebe la eficacia y la seguridad del producto médico, la Autoridad Sanitaria competente solicitará la investigación clínica del producto.

2. En el caso de solicitar el Registro de Productos Médicos encuadrado en Clase I, el informe técnico de tal petición deberá contener solamente las informaciones previstas en los ítem 1.1 a 1.4 de este Anexo III.C.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

3. El responsable legal y el responsable técnico del establecimiento asumirán la responsabilidad por las informaciones presentadas en el informe técnico el cual deberá estar firmado por los mismos aclarando nombre, cargo y registro profesional.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

ANEXO C

Inversión inicial	
Equipamiento de laboratorio	\$75.528,04
Consultor externo	\$20.000,00
Habilitación	\$13.200,00
Mueblería	\$20.982,00
Contingencias (10%)	\$9.651,00
Período de prueba	\$10.000,00
Total	\$149.361,04

Tabla A. Inversión Inicial.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

Mueblería	Precio unitario	Cantidad	Precio total	Vida útil (en años)	Valor amortización
Computadora	\$4.900,00	3	\$14.700,00	5	\$2.940,00
Teléfono	\$219,00	3	\$657,00	5	\$131,40
Escritorio	\$549,00	2	\$1.098,00	5	\$219,60
Sillas	\$219,00	4	\$876,00	5	\$175,20
Impresora	\$890,00	1	\$890,00	5	\$178,00
Banquetas	\$271,00	3	\$813,00	5	\$162,60
Tacho de residuos 12 lt.	\$180,00	3	\$540,00	5	\$108,00
Tacho de residuos 72 lt.	\$379,00	2	\$758,00	5	\$151,60
Biblioteca	\$650,00	1	\$650,00	5	\$130,00
Total			\$20.982,00		\$4.196,40

Equipamiento de laboratorio	Precio unitario	Cantidad	Precio total	Vida útil (en años)	Valor amortización
Potenciostato	\$30.782,00	1	\$30.782,00	5	\$6.156,40
Electrodo de referencia	\$4.291,00	1	\$4.291,00	5	\$858,20
Electrodo auxiliar	\$3.700,00	1	\$3.700,00	5	\$740,00
Agitador	\$14.331,20	1	\$14.331,20	5	\$2.866,24
Micropipeta 1000 µl	\$932,80	2	\$1.865,60	5	\$373,12
Micropipeta 200 µl	\$932,80	2	\$1.865,60	5	\$373,12
Micropipeta 100 µl	\$932,80	2	\$1.865,60	5	\$373,12
Micropipeta 10 µl	\$932,80	2	\$1.865,60	5	\$373,12
Heladera	\$5.805,00	1	\$5.805,00	5	\$1.161,00
Tubos de ensayo	\$12,00	50	\$600,00	5	\$120,00
Vasos de precipitados 50 mL	\$48,76	10	\$487,60	5	\$97,52
Vasos de precipitados 100 mL	\$50,88	10	\$508,80	5	\$101,76
Gradilla	\$51,00	5	\$255,00	5	\$51,00
Pisetas	\$48,76	4	\$195,04	5	\$39,01
Soporte para electrodos	\$97,00	3	\$291,00	5	\$58,20
Guardapolvos	\$190,00	3	\$570,00	5	\$114,00
Anteojos de seguridad	\$19,00	3	\$57,00	5	\$11,40
Buzos magnéticos	\$60,00	10	\$600,00	5	\$120,00
Ducha con lavajos	\$2.999,00	1	\$2.999,00	5	\$599,80
Manta antifiama	\$629,00	2	\$1.258,00	5	\$251,60
Matafuego	\$445,00	3	\$1.335,00	5	\$267,00
Total			\$75.528,04		\$15.105,61

Total Amortizaciones **\$19.302,01**

Tabla A.1. Detalles de la inversión inicial.

	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Habilitación	\$2.766,67	\$2.766,67	\$2.766,67	\$2.766,67	\$2.766,67	\$2.766,67	\$2.766,67	\$2.766,67	\$2.766,67	\$2.766,67	\$2.766,67	\$2.766,67
Maquinaria	\$7.098,25	\$7.098,25	\$7.098,25	\$7.098,25	\$7.098,25	\$7.098,25	\$7.098,25	\$7.098,25	\$7.098,25	\$7.098,25	\$7.098,25	\$7.098,25
Mueblería				\$2.331,33	\$2.331,33	\$2.331,33	\$2.331,33	\$2.331,33	\$2.331,33	\$2.331,33	\$2.331,33	\$2.331,33
Período de prueba									\$2.500,00	\$2.500,00	\$2.500,00	\$2.500,00
Total mensual	\$9.864,92	\$9.864,92	\$9.864,92	\$12.196,25	\$12.196,25	\$12.196,25	\$12.196,25	\$12.196,25	\$14.696,25	\$14.696,25	\$14.696,25	\$14.696,25
Total inversión inicial												\$149.361,04

Tabla A.2. Diagrama de Gantt.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

	COSTOS FIJOS					
	Mensual	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Alquiler laboratorio (*)	\$14.000,00	\$168.000,00	\$184.800,00	\$203.280,00	\$223.608,00	\$245.968,80
Empleados	\$40.602,00	\$487.224,00	\$487.224,00	\$771.840,00	\$771.840,00	\$771.840,00
Servicios	\$1.549,00	\$18.588,00	\$19.703,28	\$20.885,48	\$22.138,61	\$23.466,92
Gastos administrativos	\$1.300,00	\$15.600,00	\$15.600,00	\$15.600,00	\$15.600,00	\$15.600,00
Material descartable (***)	\$3.500,00	\$42.000,00	\$42.000,00	\$42.000,00	\$42.000,00	\$42.000,00
Servicios de contaduría	\$6.000,00	\$72.000,00	\$72.000,00	\$72.000,00	\$72.000,00	\$72.000,00
Asesoría jurídica	\$6.000,00	\$72.000,00	\$72.000,00	\$72.000,00	\$72.000,00	\$72.000,00
Promoción	\$17.000,00	\$204.000,00	\$204.000,00	\$204.000,00	\$204.000,00	\$204.000,00
Distribución (****)	\$2.500,00	\$30.000,00	\$31.500,00	\$33.075,00	\$34.728,75	\$36.465,19
Total	\$92.451,00	\$1.109.412,00	\$1.128.827,28	\$1.434.680,48	\$1.457.915,36	\$1.483.340,91

Tabla B. Costos Fijos del proceso.

Empleados				
Año 1	Cantidad	Sueldo bruto	Costo (134%)	
Director Ejecutivo	1	\$7.500,00	\$10.050,00	
Gerente General	1	\$7.500,00	\$10.050,00	
Operario	2	\$11.000,00	\$14.740,00	
Limpieza	1	\$4.300,00	\$5.762,00	
Total año 1 y 2			\$40.602,00	
Año 3				
Operario	1	\$5.500,00	\$7.370,00	
Jefe de Laboratorio	1	\$6.500,00	\$8.710,00	
Licenciado en Marketing	1	\$5.700,00	\$7.638,00	
Total año 3, 4 y 5			\$64.320,00	

Servicios	Mensual
Luz	\$508,00
Agua	\$300,00
Gas	\$400,00
Teléfono/Internet (Arnet + Telecom)	\$341,00
Total	\$1.549,00

Tabla B.1. Desglose de Costos Fijos.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

COSTOS VARIABLES		
	1*	2*
Electrodo de Grafito	\$7.500,000	\$0,000
APTES	\$0,048	\$0,032
TEOS	\$0,003	\$0,002
NaOH	\$0,0009	\$0,0006
Suspensión de alúmina	\$2,8000	\$0,0000
Ácido nítrico	\$3,2900	\$0,0000
Acetona	\$1,4000	\$0,0000
HRP- <i>anti</i> -hCG	\$1.114,26	\$776,18
Packaging	\$47,55	\$7,38
Solución Patrón hCG	\$225,00	\$150,00
Total	\$8.894,35	\$933,59

Tabla C. Costos Variables del proceso.

PRECIO DE VENTA		
	1*	2*
CV unitario	\$8.894,35	\$933,59
Margen de ganancias	\$2.223,59	\$466,80
Precio de venta	\$11.117,94	\$1.400,39

Tabla C.1. Precio de venta del producto.

PUNTO DE EQUILIBRIO			
	1*	2*	Promedio
Costo Fijo Total	\$92.451,00		
Costo Variable Unitario	\$8.894,35	\$933,59	\$4.913,97
Precio de venta	\$11.117,94	\$1.400,39	\$6.259,17
P.E. (unidades)*	69		
* Las unidades calculadas corresponden a la suma de ambos formatos.			
P.E. (unidades)	53	16	

Tabla C.2. Punto de equilibrio.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

1*	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5	
Producción anual (unidades)		495	594	713	998	1397
Producción anual + stock		495	595	718	1006	1406
Ventas		494	590	710	997	1390
Stock		1	5	8	9	16
Ingreso por ventas	\$5.492.262,30	\$6.559.584,53	\$7.893.737,31	\$11.084.586,06	\$15.453.936,43	

2*	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5	
Producción anual (unidades)		126	151	197	275	413
Producción anual + stock		126	151	197	275	413
Ventas		126	151	197	275	413
Stock		0	0	0	0	0
Ingreso por ventas	\$176.449,38	\$211.739,26	\$275.261,03	\$385.365,44	\$578.048,17	

Total ingresos por ventas	\$5.668.711,68	\$6.771.323,78	\$8.168.998,34	\$11.469.951,50	\$16.031.984,59
----------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	------------------------	------------------------

Tabla D. Ventas estipuladas anuales del año 1 a 5.

1*	AÑO 1												Total
	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	
Unidades producidas (caja)	35	36	36	37	39	40	40	43	43	45	50	51	495
Unidades producidas + stock	35	40	42	43	45	45	45	47	47	47	51	52	494
Unidades vendidas	31	34	36	37	40	40	41	43	45	46	50	51	494
Stock	4	6	6	6	5	5	4	4	2	1	1	1	
Ingresos por ventas	\$344.656,14	\$378.009,96	\$400.245,84	\$411.363,78	\$444.717,60	\$444.717,60	\$455.835,53	\$478.071,41	\$500.307,29	\$511.425,23	\$555.896,99	\$567.014,93	\$5.492.262,30
Costos													
Costos fijos	\$92.451,00	\$92.451,00	\$92.451,00	\$92.451,00	\$92.451,00	\$92.451,00	\$92.451,00	\$92.451,00	\$92.451,00	\$92.451,00	\$92.451,00	\$92.451,00	\$1.109.412,00
Costos variables	\$311.302,32	\$320.196,67	\$320.196,67	\$329.091,02	\$346.879,72	\$355.774,08	\$355.774,08	\$382.457,13	\$382.457,13	\$400.245,84	\$444.717,60	\$453.611,95	\$4.402.704,19
Margen Bruto '1	-\$59.097,18	-\$34.637,71	-\$12.401,83	-\$10.178,24	\$5.386,87	-\$3.507,48	\$7.610,46	\$3.163,28	\$25.399,16	\$18.728,40	\$18.728,40	\$20.951,99	-\$19.853,89

2*	AÑO 1												Total
	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	
Unidades producidas (caja)	0	0	5	6	8	8	12	14	15	18	20	20	126
Unidades producidas + stock	0	0	5	6	8	8	12	14	15	18	20	20	126
Unidades vendidas	0	0	5	6	8	8	12	14	15	18	20	20	126
Stock	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Ingresos por ventas	\$0,00	\$0,00	\$7.001,96	\$8.402,35	\$11.203,14	\$11.203,14	\$16.804,70	\$19.605,49	\$21.005,88	\$25.207,05	\$28.007,84	\$28.007,84	\$176.449,38
Costos													
Costos fijos	\$92.451,00	\$92.451,00	\$92.451,00	\$92.451,00	\$92.451,00	\$92.451,00	\$92.451,00	\$92.451,00	\$92.451,00	\$92.451,00	\$92.451,00	\$92.451,00	\$1.109.412,00
Costos variables	\$0,00	\$0,00	\$4.667,97	\$5.601,57	\$7.468,76	\$7.468,76	\$11.203,14	\$13.070,32	\$14.003,92	\$16.804,70	\$18.671,89	\$18.671,89	\$117.632,92
Margen Bruto '2	-\$92.451,00	-\$92.451,00	-\$90.117,01	-\$89.650,22	-\$88.716,62	-\$88.716,62	-\$86.849,43	-\$85.915,84	-\$85.449,04	-\$84.048,65	-\$83.115,05	-\$83.115,05	-\$1.050.595,54
MARGEN BRUTO **	-\$59.097,18	-\$34.637,71	-\$10.067,85	-\$7.377,46	\$9.121,25	\$226,90	\$13.212,03	\$9.698,45	\$32.401,12	\$27.130,75	\$28.064,34	\$30.287,93	\$38.962,57

** Para calcular el margen bruto total, se tuvo en cuenta que los costos fijos se encontraban multiplicados.

Tabla D.1. Ventas detalladas del primer año.

PRODUCCIÓN DE UN INMUNOSENSOR PARA DETECCIÓN CUANTITATIVA DE LA HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

Novello, Tatiana - Zubiri Gaitán, Agustina

ESTADO DE RESULTADOS						
	Año 0	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Inversión inicial	-\$149.361,04					
Ventas	0	\$5.668.711,68	\$6.771.323,78	\$8.168.998,34	\$11.469.951,50	\$16.031.984,59
Costos	0	\$5.629.749,11	\$6.533.816,53	\$7.652.228,67	\$10.567.442,42	\$14.269.473,11
Resultado operativo	0	\$38.962,57	\$237.507,25	\$516.769,67	\$902.509,08	\$1.762.511,49
Amortizaciones	0	\$19.302,01	\$19.302,01	\$19.302,01	\$19.302,01	\$19.302,01
Resultado antes de intereses e impuestos	0	\$19.660,56	\$218.205,24	\$497.467,67	\$883.207,07	\$1.743.209,48
Intereses	0	\$18.750,00	\$15.827,74	\$12.540,19	\$8.841,70	\$4.680,90
Resultado imponible	0	\$910,56	\$202.377,50	\$484.927,48	\$874.365,37	\$1.738.528,58
Impuestos	0	\$318,70	\$70.832,13	\$169.724,62	\$306.027,88	\$608.485,00
Resultado Neto	-\$149.361,04	\$591,86	\$131.545,38	\$315.202,86	\$568.337,49	\$1.130.043,58
Para calcular el PAYBACK	-\$149.361,04	-\$148.769,18	-\$17.223,80	\$297.979,06	\$866.316,55	\$1.996.360,12
F.E.O.	-\$149.361,04	\$38.643,87	\$166.675,12	\$347.045,06	\$596.481,20	\$1.154.026,48
V.A.N.	\$1.131.739,39					
T.I.R.	111,47%					
PAYBACK	2,476 años					

Tabla E. Estado de resultados del proceso junto con el detalle de los indicadores V.A.N., T.I.R. y PAYBACK.

\$150.000,00	importe inicial del préstamo
12,50	tipo de interés nominal anual inicial en tanto por ciento
5	años de vida del préstamo
1	número de pagos periódicos al año

tipo de interés	importe a anticipar	opción reducir	período actual	períodos pendientes	préstamo vivo	mensualidad o pago periódico	intereses del período	cuota amortización
12,50		0	1	5	\$150.000,00	\$42.128,11	\$18.750,00	\$23.378,11
12,50		0	2	4	\$126.621,89	\$42.128,11	\$15.827,74	\$26.300,37
12,50		0	3	3	\$100.321,53	\$42.128,11	\$12.540,19	\$29.587,92
12,50		0	4	2	\$70.733,61	\$42.128,11	\$8.841,70	\$33.286,40
12,50		0	5	1	\$37.447,21	\$42.128,11	\$4.680,90	\$37.447,21

Tabla F. Detalle de la liquidación del crédito solicitado.