

www.cmc.unl.edu.ar

Centro de Medicina Comparada

**Herramientas para el apoyo a la Investigación
y el Desarrollo, con trayectoria y calidad.**



ICIVET LITORAL

Acerca del Centro de Medicina Comparada

*Más de 15 años
brindando apoyo
tecnológico de alta
complejidad a la
investigación
biomédica*

El Centro de Medicina Comparada (CMC), nueva denominación del Centro de Experimentaciones Biológicas y Bioterio de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional del Litoral (FCV-UNL), tiene como objetivo general el abordaje integral de investigaciones realizadas con animales de laboratorio bajo normas internacionales de ética y calidad en su uso y cuidado. Este Centro fue creado en agosto de 1997, por docentes e investigadores interesados en el cuidado y uso de los animales de experimentación, principalmente en las disciplinas de las Ciencias Veterinarias, Medicina y Biología. En la actualidad, cuenta con una superficie total de aproximadamente 520 m² con áreas destinadas a producción de diferentes especies, ensayos biológicos, gestión de calidad y dependencias administrativas. A esto se suman 300 m² de laboratorios de alta complejidad asociados al Centro. Desde marzo de 2013, el CMC ha pasado a formar parte del Instituto de Ciencias Veterinarias del Litoral (ICiVet-Litoral), instituto de doble dependencia UNL-CONICET. Desde 2016 se constituye en el primer y único centro integrado a una institución del Sistema Científico-Tecnológico en el país que conjuga las certificaciones y habilitaciones correspondientes a SENASA, ANMAT, ISO 9001 y BPL-OCDE.

El CMC es integrante desde 2014 del Sistema Nacional de Bioterios (SNB) del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva.

Las actividades están enfocadas en mejorar la Salud Animal así como también la Humana mediante la provisión de animales de laboratorio y el desarrollo de modelos experimentales y ensayos biológicos de alta complejidad, necesarios para el perfeccionamiento de productos y procedimientos biomédicos.

El equipo de trabajo incluye Médicos Veterinarios, Biólogos, Bioquímicos, Licenciados en Biodiversidad y Licenciados en Biotecnología, así como también técnicos especializados en el trabajo con animales de laboratorio; abarcando de este modo diferentes áreas de las ciencias biomédicas: clínica médica, patología, microbiología, parasitología, farmacología, toxicología, cultivo celulares, inmunología, diagnóstico por imágenes, química fina, bioquímica, ética, biología molecular entre otras.

Una de las misiones fundamentales del Centro de Medicina Comparada es prestar apoyo calificado desde la etapa de investigación básica, pasando por la fase de desarrollo hasta la etapa de control de calidad a investigadores y empresas que lo requieran.

Hay que considerar que el animal de laboratorio es para el investigador en ciencias médicas, como un panel de dibujo para un arquitecto, o un reactivo químico para el bioquímico o el químico. Los ensayos farmacológicos y toxicológicos y todo aquello que hace a la microbiología y a la fisiología requieren de animales de muy buena calidad y fundamentalmente del respeto de las normas nacionales e internacionales sobre Ética en Experimentación y Bienestar Animal.



Gestión de Calidad

Todos los registros del sistema de gestión de calidad se encuentran disponibles para auditar in-situ.

El Centro de Medicina Comparada posee un Sistema de Gestión de la Calidad certificado según la norma IRAM-ISO 9001:2008 y declarado por el Organismo Argentino de Acreditación en conformidad con las Buenas Prácticas de Laboratorio de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), para la realización de estudios no clínicos, con alcance específico para productos farmacéuticos. El Sistema de Gestión de Calidad nace de la política de calidad definida por la Dirección del CMC y comprende la estructura organizativa, las funciones, las actividades, los recursos, la capacitación, entrenamiento del personal y la documentación necesaria para asegurar que los servicios brindados satisfacen las expectativas de los clientes, además de los requisitos reglamentarios y legales relativos a la actividad.

El funcionamiento de la organización bajo un sistema de Gestión Integral de la Calidad aporta control y previsión al momento de proveer animales de laboratorio y llevar a cabo los servicios encomendados por terceros, disminuyendo los riesgos de inconvenientes durante su prestación y provocando, en lógica consecuencia, un aumento de la productividad de la organización y de la fidelidad de los clientes. Además, se disponen de procedimientos específicos muy estrictos para garantizar la confidencialidad de la relación con los clientes.

Se dispone de un sistema de seguimiento y medición de la calidad que permite la mejora continua de los procedimientos al detectar los aspectos problemáticos e implantar, tras un análisis minucioso, las acciones necesarias para corregir las causas de los problemas evitando así que se repitan.

Dentro del proceso organizativo están contempladas auditorías internas periódicas a cada una de las Áreas que componen el Centro. Además, los clientes y las autoridades de certificación y monitoreo realizan auditorías permanentes a los diferentes procesos dentro del Centro, lo que ha permitido realizar numerosas mejoras en dichos procesos.

El Sistema de Gestión de Calidad del CMC se encuentra reflejado en los siguientes documentos:

- Manual de Calidad,
- Procedimientos operativos estandarizados (POEs)
- Instructivos
- Técnicas analíticas
- Organigramas
- Registros

El Centro realiza periódicamente controles microbiológicos internos de calidad de diferentes procesos e insumos. También se efectúan monitoreos microbiológicos y genéticos en Laboratorios del exterior, referentes a nivel mundial. Sumado a esto, se efectúan periódicamente monitoreos clínicos (a través de necropsias y análisis bioquímicos) y monitoreos parasitológicos, con personal capacitado de la institución.





ANMAT

El Centro de Medicina Comparada ha adoptado en el año 2007 el cumplimiento de «Buenas prácticas de Laboratorio», lo que ha sido verificado por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), certificando el cumplimiento de la Disposición ANMAT 6344/96 referida al «Reglamentación para Bioterios de laboratorios elaboradores de especialidades medicinales y/o de análisis para terceros»



SENASA

El Centro de Medicina Comparada desde el año 2008, forma parte de la Red Nacional de Laboratorios de Ensayo y Diagnóstico del Servicio Nacional de Sanidad Animal y Calidad Agroalimentaria con el N°LR0139, para la provisión de animales de laboratorio y realización de ensayos biológicos de acuerdo a la Res. 736/06. Además ha certificado el cumplimiento de la Resolución 617/2002 referida a «Requisitos, condiciones y procedimientos para la habilitación técnica de laboratorios que posean bioterios de producción, mantenimiento y local de experimentación».



IRAM - ISO 9001:2008

El Centro de Medicina Comparada ha certificado en el año 2014, bajo el registro 9000-0006005, su Sistema de Gestión de Calidad de acuerdo a los requisitos de la norma IRAM-ISO 9001:2008 cuyo alcance es «Cría de ratas, ratones y conejos de laboratorio destinados a actividades de docencia e investigación en instituciones científicas, académicas y empresas».



GESTION
DE LA CALIDAD
RI-9000-0006005



BPL OCDE

El Centro de Medicina Comparada ha sido declarado por el Organismo Argentino de Acreditación en conformidad con las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL-OCDE) para la realización de estudios pre clínicos. En particular las áreas de competencia incluidas son estudios de toxicidad, mutagenicidad, toxicocinética, farmacocinética y evaluación de seguridad pre-clínica de productos biotecnológicos y farmacéuticos. Registro de Conformidad con las BPL - 018.



Organismo
Argentino de
Acreditación

Registro de conformidad con
las Buenas Prácticas
de Laboratorio

BPL 018

Sistema Nacional de Bioterios

El Centro de Medicina Comparada desde el año 2014 es integrante (id 841) del Sistema Nacional de Bioterios (SNB) del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva.



Nuestros objetivos son:

El objetivo general es el abordaje integral de investigaciones realizadas con animales de laboratorio y métodos alternativos bajo las mas estrictas normas de calidad.

Generales.

- Producir animales de laboratorio de alta calidad y en la cantidad necesaria, diseñar, asesorar y ejecutar ensayos biomédicos, garantizando siempre una alta calidad, para satisfacer los requerimientos de los diferentes usuarios.
- Velar por el respeto de las normas nacionales e internacionales sobre el cuidado y uso de animales para experimentación y otros fines científicos.

Específicos.

- Propender al desarrollo de investigaciones básicas y aplicadas sobre la utilización de modelos animales.
- Contribuir a la generación de conocimiento para mejorar la salud y el bienestar de los seres humanos y de los animales.
- Brindar servicios de apoyo tecnológico de excelencia.
- Constituir un Centro de referencia regional y difundir los conocimientos que destaquen la importancia del uso de modelos experimentales en el estudio de las Ciencias Biomédicas.
- Contribuir a la formación integral de profesionales de las Ciencias Veterinarias.
- Proveer infraestructura y apoyo a tareas de investigación y formación de recursos humanos dentro del ámbito de la Facultad de Ciencias Veterinarias y para investigadores de otras instituciones públicas y privadas que lo requieran.



Ética y Bienestar

El uso de animales en la investigación, enseñanza y pruebas biológicas, es aceptable solamente si contribuye en forma efectiva a la mejor comprensión de principios biológicos y no puede ser reemplazada por métodos alternativos.

El animal de experimentación es una de las piezas fundamentales en la biomedicina, tanto en los proyectos de investigación como en las pruebas diagnósticas y en los controles de productos farmacológicos. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) expresaba en su XI Reunión Interamericana de 1980: «los países que han logrado un gran avance en el control de las enfermedades humanas y animales son aquellos que han establecido entidades que se dedican al mejor desarrollo de la Ciencia de los Animales de Laboratorio».

El uso de animales en la investigación, enseñanza y pruebas biológicas, es aceptable solamente si contribuye en forma efectiva a la mejor comprensión de principios biológicos fundamentales, o al desarrollo de conocimientos que, razonablemente, podemos esperar que beneficien a los seres humanos o a los animales.

Los animales deberían usarse únicamente cuando el investigador haya buscado sin encontrar con éxito una alternativa aceptable. El intercambio continuo de conocimientos, la revisión de literatura, y la adhesión a los principios de los «Tres R» de Russell-Burch (Reemplazo, Reducción, Refinamiento), son otras condiciones necesarias. Los investigadores que usan animales deberían emplear con ellos los métodos más humanitarios, hacer que el número usado sea el menor posible y que sólo sea requerida la especie apropiada para poder obtener una información válida.

Los trabajos que se desarrollan en el Centro de Medicina Comparada cumplen con los principios de Guías Internacionales de cuidado y uso de animales de laboratorio, así como con las guías sobre ética en ensayos biológicos.

Además la FCV cuenta con un Comité Asesor de Ética y Seguridad (CAES) el cual fue creado con el fin de asegurar que las actividades que impliquen el uso de animales y que se lleven a cabo en el ámbito físico, o cuenten con el aval institucional de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional del Litoral, se desarrollen en forma humanitaria y en el marco de las normas internacionales de ética y bioseguridad. Los protocolos y procedimientos operativos estandarizados que se llevan a cabo en el CMC cuentan con la evaluación por parte de este comité.



Instalaciones del C.M.C.

Se dispone de un área de ensayos biológico productivos que cuenta con corrales e instalaciones para el manejo de grandes animales durante ensayos clínicos.

El Centro de Medicina Comparada cuenta con 520 m² cubiertos, integrando áreas de producción de diferentes especies animales, ensayos biológicos, gestión de calidad y varias dependencias destinadas a administración, mantenimiento y depósitos.

Todas las salas, tanto del área de producción como de ensayos, cuentan con controles automatizados de temperatura, iluminación y renovación de aire, mediante sistemas automatizados con filtrado de alta eficiencia.

El área de producción cuenta con 4 salas de cría y stock. Además posee vestuarios, lavaderos, sala de preparación de materiales y depósito independiente.

El área de ensayos cuenta con salas para el mantenimiento de distintas especies, boxes para el alojamiento de animales de mayor tamaño, zona de aislamiento y cuarentena y laboratorios destinados a procedimientos generales y procesamiento inicial de muestras.

Además, se dispone de un área administrativa, con sala de reuniones con sistema de video conferencia, archivos con sistema de protección ante incendios y oficinas de investigación y desarrollo. Las instalaciones cuentan con sistemas de seguridad que permiten el monitoreo permanente y remoto de todas las dependencias mediante cámaras de alta resolución, así como el control de equipos y ambientes a través de sensores específicos que garantizan la respuesta inmediata ante cualquier imprevisto.

Esta estructura se encuentra integrada con la infraestructura de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional del Litoral y del Instituto de Ciencias Veterinarias del Litoral (ICIVET-Litoral) (UNL-CONICET) en relación directa con Laboratorios de Alta Complejidad con los que se trabaja en forma asociada, permitiéndonos abordar en forma integral el desarrollo de protocolos experimentales complejos. Entre los laboratorios, totalmente instalados, se destacan:

- Área de cultivos celulares.
- Laboratorio de Biología Celular y Molecular Aplicada
- Laboratorio de Análisis Clínicos
- Laboratorio de Farmacología y Toxicología
- Laboratorio de Análisis de Alimentos
- Laboratorio de Análisis de Imágenes
- Laboratorio de Microbiología
- Laboratorio de Parasitología
- Laboratorio de Histología y Anatomía Patológica
- Área de radiología y diagnóstico por imágenes.
- Quirófanos de alta complejidad.





Equipamiento del Bioterio:

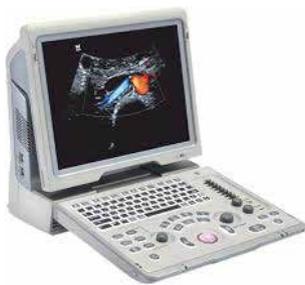
- Sistema acondicionador de aire con filtrado de alta eficiencia.
- Racks microventilados.
- Estaciones de recambio con protección de clase II.
- Cabinas de seguridad biológica.
- Generador de emergencia.
- Autoclave.
- Sistema de monitoreo automático de condiciones ambientales.

- Ecógrafo Chisson 8300 vet
- Sistema de vaciado de camas de alta seguridad.
- Ultrafreezers.
- Servidores informáticos de alta capacidad.
- Sistema integral de seguridad edilicia.
- Ecógrafo doppler color Mindray modelo Z6Vet

Equipamiento analítico:

- Equipamiento de biología celular y molecular (termocicladores real time, microscopios digitales, etc) para diagnóstico y monitoreo sanitario.
- Sistema LC-MS/MS compuesto por un cromatógrafo líquido Shimadzu UFLC XR y un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo con trampa de iones lineal AB Sciex Q-Trap 3200.
- Espectrofotómetro infrarrojo cercano

- (NIR) Shimadzu modelo IR Prestige.
- Autoanalizador clínico Metrolab 2300 plus.
- Autoanalizador hematológico Mindray BC-2800 Vet.
- Sala de cultivos totalmente equipada para ensayos in vitro.
- Citómetro de flujo de enfoque acústico Attune NxT



Animales con los que trabajamos

El CMC cuenta con producción propia de ratones, ratas y conejos y ha registrado su propio código internacional de laboratorio (Cmedc) en el Institute for Laboratory Animal Research (The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, USA). Además, tiene áreas disponibles para el mantenimiento de otras especies que son usualmente utilizadas en ensayos tales como aves, cerdos y bovinos.



Ratas.

Cepa Wistar/Cmedc: Cepa de producción propia, actualmente estabilizada con una endocría superior a F30.



Ratones.

Cepa BALB/cCmedc: Cepa derivada de animales del Jackson Laboratory (USA), actualmente con una endocría superior a F15



Conejos.

Raza Neocelandeza: Animales producidos en nuestro centro, provenientes de plantales adquiridos en las mejores cabañas del país, con certificación genética otorgada por la Sociedad Rural Argentina.



Monitoreos y controles de calidad



Periódicamente se realiza el monitoreo microbiológico de insumos (cama, alimento y agua) así como de animales provenientes de las colonias de producción y stock para evaluar diferentes aspectos sanitarios. Además, se efectúan monitoreos microbiológicos y genéticos en laboratorios del exterior, referentes a nivel mundial para evaluar la presencia de patógenos frecuentes en los animales de laboratorio y la calidad genética de nuestros animales. Los controles realizados incluyen a los patógenos específicos y parásitos listados en los informes correspondientes que son reconocidos por causar enfermedades o comprometer el estado sanitario. También son detectados agentes oportunistas, sin embargo algunos de ellos son tolerados en base a las guías internacionales de referencia. Los datos de producción de todas las especies se encuentran bajo un sistema de buenas prácticas, con registros archivados que permiten la trazabilidad de todos los animales utilizados o vendidos.

Servicios y Ofertas

Los principales servicios brindados comprenden la venta de animales y la realización de ensayos de diferente complejidad incluyendo la producción de sueros hiperinmunes, protocolos específicos y proyectos de investigación, ensayos complejos multidisciplinarios, cirugías, estudios de inmunogenicidad, ensayos in vitro, evaluación preclínica integral de biofármacos, etc. El Centro también procura proveer a los usuarios un ámbito para que efectúen todas las labores en el lugar, asignado salas específicas a cada ensayo y evitando de esta forma la necesidad de trasladar los animales a ámbitos que no cumplen los estándares correspondientes o su manipulación por personal no calificado.

En los últimos años ha brindado servicios a más de 40 grupos de investigación y desarrollo radicados en Universidades Nacionales e Institutos del CONICET y a más de 30 empresas del sector farmacéutico y de la salud. Estos usuarios provienen de diferentes lugares del país y del exterior, disponiendo de la logística necesaria para el transporte de animales y muestras.





Estudios biológicos de alta complejidad bajo estrictos sistemas de control de calidad.

- Provisión de animales para el desarrollo de actividades de Investigación y Docencia.
- Asesoramiento para la instalación de Bioterios y Areas de Ensayos.
- Diseño y ejecución de pruebas biológicas según normas nacionales e internacionales (SENASA, ANMAT, OPPT, OCDE, FDA, EMA, EPA, ICH, Farmacopeas, etc).
- Planificación y desarrollo de ensayos preclínicos de alta complejidad según normas nacionales e internacionales (ANMAT, FDA, EMA, ICH, ANVISA).
- Planificación y desarrollo de ensayos clínicos a campo en animales de granja, según normas nacionales e internacionales (SENASA, VICH).
- Evaluación biológica de dispositivos médicos de acuerdo a norma ISO 10993.
- Desarrollo de modelos experimentales específicos de alta complejidad.
- Control de calidad y actividad de fármacos y biológicos de acuerdo a farmacopeas.
- Ensayos de inocuidad
- Test de pirógenos
- Ensayos de toxicidad aguda, subaguda y crónica
- Estudios de biocompatibilidad
- Ensayos de tolerancia y sensibilización.
- Estudios de Carcinogénesis, toxicología reproductiva y teratogenicidad.
- Estudios de farmacocinética y toxicocinética
- Ensayos in vitro.
- Provisión de Reactivos Biológicos (Suero, Plasma, Tejidos).
- Preparación de Anticuerpos Policlonales.
- Técnicas de Biología Molecular.
- Estudios Bioquímicos.
- Estudios Farmacológicos.
- Estudios Toxicológicos.
- Estudios Histopatológicos.
- Estudios Inmunológicos.
- Cirujías Experimentales.

El Centro de Medicina Comparada cuenta con un Sistema de Gestión de la Calidad certificado por la Norma ISO 9001:2008 para la provisión de animales y los ensayos se realizan en conformidad con las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL - OCDE). Este sistema comprende la estructura organizativa, las funciones, las actividades, los recursos y la documentación necesaria para asegurar que los servicios brindados satisfagan las expectativas de los clientes además de los requisitos reglamentarios y legales relativos a la actividad. Todos los registros se encuentran disponibles para auditar in-situ.

Investigación y transferencia

Dentro del CMC se desarrollan proyectos de investigación y transferencia que han permitido el crecimiento constante de las capacidades operativas del centro y la generación de conocimientos en el área de la medicina comparada. Varios de esos proyectos han sido en colaboración con empresas del sector farmacéutico del país y el exterior.

Dentro de los proyectos que se han ejecutado hasta 2013 o que actualmente se están desarrollando se destacan los siguientes:

- Proyecto «Centro de Experimentaciones Biológicas y Bioterio (FCV-UNL): Adecuación a Normas Nacionales», financiado en el marco de la convocatoria de Registro Cambio de Escala, Curso de Acción para la Transferencia Tecnológica 2006. Universidad Nacional del Litoral.

- Proyecto «Adopción de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) en el Centro de Experimentaciones Biológicas y Bioterio (FVC-UNL): herramientas imprescindibles para el aseguramiento de la calidad», financiado en el marco de la convocatoria de Registro Cambio de Escala, Curso de Acción para la Transferencia Tecnológica 2007. Universidad Nacional del Litoral.

- Proyecto «Validación de métodos alternativos en el Centro de Experimentaciones Biológicas y Bioterio (FCV-UNL): nuevas herramientas para la investigación aplicada al desarrollo», financiado en el marco de la convocatoria de Registro Cambio de Escala, Curso de Acción para la Transferencia Tecnológica 2008 (Res CS 292/08). Universidad Nacional del Litoral.

- Proyecto «Certificación de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) en el Centro de Experimentaciones Biológicas y Bioterio (FVC-UNL): herramientas imprescindibles para el aseguramiento de la calidad», financiado en el marco de la convocatoria de Registro Cambio de Escala, Curso de Acción para la Transferencia Tecnológica 2009. Universidad Nacional del Litoral.

- Proyecto «Aplicación de los principios de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) a los sistemas informáticos del Centro de Experimentaciones Biológicas y Bioterio (FVC-UNL)», financiado en el marco de la convocatoria de Registro Cambio de Escala, Curso de Acción para la Transferencia Tecnológica 2009. Universidad Nacional del Litoral.

- Proyecto «Desarrollo de una plataforma analítica para estudios preclínicos bajo los lineamientos de las Buenas Prácticas de Laboratorio», financiado en el marco de la convocatoria de Registro Cambio de Escala, Curso de Acción para la Transferencia Tecnológica 2010. Universidad Nacional del Litoral.

- Proyecto «Plataforma tecnológica para el desarrollo y producción de nanotransportadores inteligentes para fármacos», financiado por la Agencia de Promoción Científica y Tecnológica, en el marco de la convocatoria FS Nanotecnología 2011, a través del Fondo Argentino Sectorial (FONARSEC).

- Proyecto «Generación de una plataforma tecnológica bajo Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), para la industria farmacéutica dentro del Centro de Experimentaciones Biológicas y Bioterio», financiado en el marco de la convocatoria de Registro Cambio de Escala, Curso de Acción para la Transferencia Tecnológica 2010. Universidad Nacional del Litoral.



- Proyecto «Desarrollo de métodos alternativos para la evaluación de nuevos materiales de uso biomédico en Medicina Humana y Veterinaria», financiado en el marco de la convocatoria del Fortalecimiento de las capacidades de innovación del sistema productivo de la provincia de Santa Fe 2010. Secretaría de Estado de Ciencia, Tecnología e Innovación (SECTeI) de la Provincia de Santa Fe.

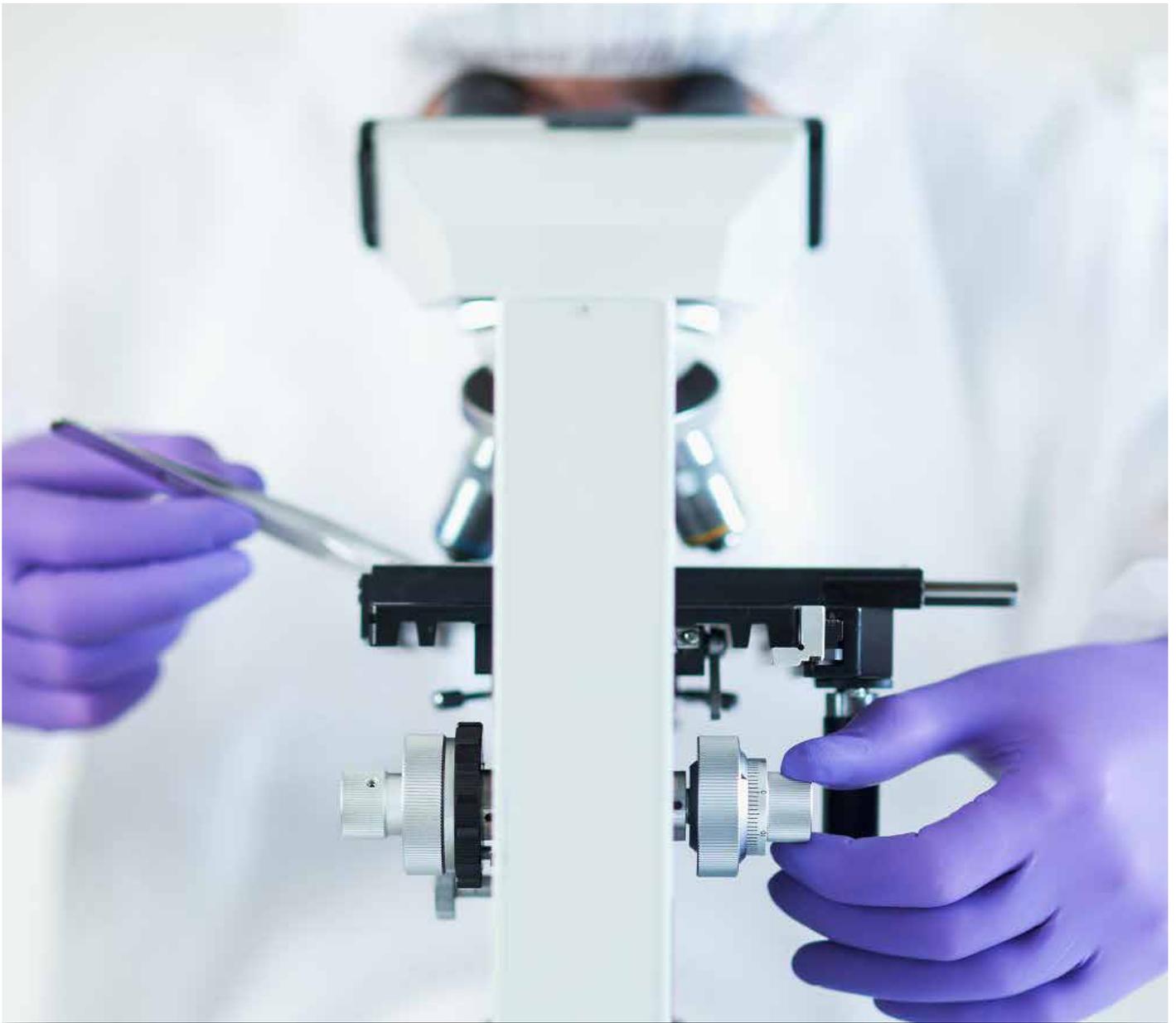
- Proyecto «Programa de Acreditación de Laboratorios en Ciencia y Tecnología» financiado por la Agencia de Promoción Científica y Tecnológica. Res MINCYT 428/12.

- Proyecto «Desarrollo de una plataforma de producción de proteínas recombinantes de interés veterinario y sus aplicaciones.», financiado en el marco de la convocatoria de Registro Cambio de Escala, Curso de Acción para la Transferencia Tecnológica 2012. Universidad Nacional del Litoral.

- Proyecto «Centro de Medicina Comparada: Consolidación de una plataforma tecnológica de alta complejidad para el análisis de fármacos y productos biotecnológicos», financiado por la Agencia de Promoción Científica y Tecnológica, en el marco de la convocatoria FIN-SET 2015, del Fondo Tecnológico Argentino (FONTAR)

- Fondo de Financiamiento para Actividades de Promoción, Fomento y Gestión Tecnológica (CONICET).





**Instituto de Ciencias
Veterinarias del Litoral**



**Facultad de Ciencias Veterinarias
Universidad Nacional del Litoral**

R.P. Kreder 2805 - S3080HOF
Esperanza - Santa Fe - ARGENTINA
Tel: 03496 428576 / 428577 Int. 349
Fax: 03496 428576 / 428577 Int. 350
informes@cmc.unl.edu.ar
www.cmc.unl.edu.ar