



Poder Ejecutivo  
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria  
Resolución DINAUSA N° 344/23 -

**"POR LA CUAL SE IMPLEMENTAN LINEAMIENTOS GENERALES PARA EL DESARROLLO DE ESTANDARES SECUNDARIOS Y DE TRABAJO A SER UTILIZADOS EN LOS ENSAYOS FISICOS QUIMICOS DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS"**

Asunción, 14 de agosto de 2023

**VISTO:**

El Memorandum DGCC N° 013/2023 de fecha 27 de enero del 2023, por el cual la Dirección General de Control de Calidad solicita la implementación de lineamientos generales para el desarrollo de estándares de trabajo a ser utilizados en los ensayos físicos químicos de control de calidad de medicamentos.

**CONSIDERANDO:**

Que, la Constitución Nacional, en su Artículo 72, Del Control de Calidad, establece: "*El Estado velará por el control de calidad de los productos alimenticios, químicos, farmacéuticos y biológicos, en las etapas de producción, importación y comercialización*".

Que, la Ley 1119/97 "*De productos para la salud y otros*" expresa en su Artículo 1°.- "*1. La presente ley y sus correspondientes reglamentos regulan la fabricación, elaboración, fraccionamiento, control de calidad, distribución, prescripción, dispensación, comercialización, representación, importación, exportación, almacenamiento, uso racional, régimen de precios, información, publicidad, y la evaluación, autorización y registro de los medicamentos de uso humano, drogas, productos químicos, reactivos y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana, y los productos considerados como cosméticos y domisanitarios. 2. También regula los principios, normas, criterios y exigencias básicas sobre la eficacia, seguridad y calidad de los productos objeto de esta ley, y la actuación de las personas físicas o jurídicas que intervienen en las actividades mencionadas en el párrafo anterior*".

Igualmente, en su Artículo 9° dispone: "*1. La autoridad sanitaria nacional reglamentará el tipo de controles exigibles al fabricante para garantizar la calidad de las materias primas, de los productos semielaborados, del proceso de fabricación y del producto final, a efectos de la autorización y registro, manteniéndose dichos controles mientras dure la producción y/o comercialización de la especialidad farmacéutica, sin perjuicio de los cambios o modificaciones tecnológicas que puedan producirse por la evolución de la ciencia y las buenas prácticas de fabricación y control. Dichos cambios o modificaciones deberán ser informados a la autoridad sanitaria nacional para su aprobación y actualización del expediente de la especialidad farmacéutica afectada*".

Que, la misma Ley 1119 en su Artículo 28, dispone: "*La autoridad sanitaria nacional realizará controles periódicos de calidad de las especialidades farmacéuticas existentes en el mercado, de las materias primas y productos semielaborados, así como del material de envasado y de las condiciones de conservación, transporte y venta, a efectos de verificar si se mantienen las condiciones establecidas en la autorización y registro de las mismas*".





Poder Ejecutivo  
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria  
Resolución DINAUSA N° 34423.-

**"POR LA CUAL SE IMPLEMENTAN LINEAMIENTOS GENERALES PARA EL DESARROLLO DE ESTANDARES SECUNDARIOS Y DE TRABAJO A SER UTILIZADOS EN LOS ENSAYOS FISICOS QUIMICOS DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS"**

Que la Ley N° 6788/2021, "Que establece la competencia, atribuciones y estructura orgánica de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria", en su artículo

3, De la competencia y objetivos, dispone que: "La Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAUSA) será considerada como la autoridad responsable en cuanto a las disposiciones relativas al ámbito de su competencia, a través de la ejecución de las políticas públicas diseñadas por el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, en su carácter de rector de la materia, el desarrollo de estrategias adecuadas, la regulación, control y fiscalización de los productos para la salud como medicamentos de uso humano, drogas, productos químicos, reactivos, dispositivos médicos y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana, así como los productos considerados como cosméticos, perfumes, domisanitarios y afines, y aquellos productos cuya regulación y control sean asignados por Ley, así como el aseguramiento de su calidad, seguridad y eficacia, pudiendo sancionar las infracciones que detecten.

Que, en su Artículo 5°, la Ley 6788 dispone: "La Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAUSA), tiene por finalidad velar por la protección de la salud humana. A tal efecto, deberá cumplir las siguientes funciones: a) ...b) Establecer normas, reglamentos técnicos, guías y códigos de buenas prácticas de las actividades relacionadas a los productos para la salud, cuya regulación y control le sean asignados por Ley, las que serán actualizadas de forma periódica y en concordancia con la evolución científica y tecnológica. c) Regular, controlar y fiscalizar los productos para la salud como medicamentos de uso humano, drogas, productos químicos, reactivos, dispositivos médicos y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana, así como los considerados productos de higiene de uso personal, cosméticos, perfumes y domisanitarios, asegurando su calidad, seguridad y eficacia, cuya regulación y control le sean asignados por Ley. d) Regular y fiscalizar las actividades realizadas por las personas físicas o jurídicas que intervienen durante las etapas de la fabricación, elaboración, fraccionamiento, control de calidad, distribución, prescripción, dispensación, comercialización, representación, importación, exportación, almacenamiento, uso racional, fijación de precios, información y publicidad de los productos para la salud como medicamento de uso humano, drogas, productos químicos, reactivos, dispositivos médicos y todo otro producto de uso y aplicación de uso humano, así como los considerados de higiene personal, cosméticos, perfumes y domisanitarios. e) Otorgar la habilitación y ejercer el control y la fiscalización de los establecimientos dedicados a las actividades relacionadas con los productos para la salud. g) Establecer las reglamentaciones técnicas para la ejecución de cualquier actividad de su competencia en todo el territorio nacional, de acuerdo a las legislaciones pertinentes, siendo las mismas de acatamiento obligatorio por parte de toda persona física, jurídica u organismos públicos o privados sin excepción.





Poder Ejecutivo  
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria  
Resolución DINAVisA N° 344123.-

**"POR LA CUAL SE IMPLEMENTAN LINEAMIENTOS GENERALES PARA EL DESARROLLO DE ESTÁNDARES SECUNDARIOS Y DE TRABAJO A SER UTILIZADOS EN LOS ENSAYOS FÍSICOS QUÍMICOS DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS"**

Que, el objetivo principal de la implementación de los lineamientos generales para el desarrollo de estándares de trabajo a ser utilizados en los ensayos fisicoquímicos de control de calidad, es validar las composiciones cualitativas y cuantitativas de los medicamentos, mediante la utilización de estándares de trabajo de calidad que garanticen la confiabilidad de los resultados obtenidos con los mismos.

Que, dicha implementación permitirá mejorar la calidad de los resultados obtenidos en las pruebas de laboratorio, por tanto, se hace necesario aprobar los lineamientos generales para el desarrollo de estándares de trabajo a ser utilizados en los ensayos fisicoquímicos de control de Calidad, bajo la competencia de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAVisA) propuesto por la Dirección General de Control de Calidad.

Que, la Dirección General de Asuntos Legales de la DINAVisA, a través del Dictamen/DGAL N°751 de fecha 17 de marzo de 2023, ha emitido su parecer favorable a la firma de la presente Resolución.

POR TANTO, en uso de sus atribuciones legales,

**EL DIRECTOR NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA  
RESUELVE:**

**Artículo 1°.** - Implementar los lineamientos generales para el desarrollo de estándares secundarios y de trabajo a ser utilizados en los ensayos fisicoquímicos de control de calidad de medicamentos.

**Artículo 2°.** Aprobar el Anexo I: Materiales de referencia para ensayos físico - químicos, que forma parte indisoluble de la presente resolución.

**Artículo 3°.** Comunicar a quienes corresponda, cumplido y archivar.

  
  
MSc Q.F. Jorge Illiou Silvero  
Director General  
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo  
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria  
Resolución DINA VISA N° 344123.-

**"POR LA CUAL SE IMPLEMENTAN LINEAMIENTOS GENERALES PARA EL DESARROLLO DE ESTANDARES SECUNDARIOS Y DE TRABAJO A SER UTILIZADOS EN LOS ENSAYOS FISICOS QUIMICOS DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS"**

**ANEXO I**

**MATERIALES DE REFERENCIA PARA ENSAYOS FÍSICO - QUÍMICOS**

**CONTENIDO:**

1. Consideraciones correspondientes a sustancias codificadas en Farmacopeas reconocidas (Estándares Secundarios).
2. Consideraciones correspondientes a Sustancias No Codificadas en Farmacopeas internacionalmente reconocidas (estándar de trabajo).
3. Acondicionamiento, fraccionamiento, conservación y manipuleo de sustancias de referencia y estándares.
4. Documentación.

**CONSIDERACIONES GENERALES**

Las Sustancias de Referencia y los Estándares necesarios para la implementación de los diversos métodos analíticos que figuran en las monografías, contribuyen a resguardar la calidad de los resultados obtenidos. La ausencia de dichas referencias de materias primas codificadas o no codificadas y de impurezas, dificulta las posibilidades analíticas correspondientes. La preparación de Estándares Secundarios y Estándares de Trabajo por parte de los usuarios, tiende a resolver la carencia de los mencionados materiales, haciéndose necesario en estos casos, establecer criterios que permitan garantizar la confiabilidad de los mismos. Esta resolución incluye el análisis, acondicionamiento, fraccionamiento, conservación, manipuleo y reanálisis de dichos materiales de referencia.

**GLOSARIO**

**DETERMINACIONES INDEPENDIENTES**

Son aquellas realizadas a partir de distintas pesadas (para ensayos cuantitativos) o distintas porciones (para ensayos no cuantitativos) de la sustancia a analizar.

**ESTÁNDAR SECUNDARIO**

Material de uniformidad comprobada, cuya monografía ha sido incluida en Farmacopeas Internacionalmente reconocidas, desarrollado en el país bajo responsabilidad del usuario, trazable a una Sustancia de Referencia de alguna de las mencionadas Farmacopeas, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos en los que se comparan sus propiedades con las de un producto en análisis y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina

**ESTÁNDAR DE TRABAJO**

Material de uniformidad comprobada, cuya monografía no ha sido incluida en Farmacopeas Internacionalmente reconocidas, desarrollado en el país bajo responsabilidad del usuario, trazable (a partir del segundo), si fuese posible, al Estándar anterior, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos, en los que se comparan sus propiedades con las de un producto en análisis y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina





Poder Ejecutivo  
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria  
Resolución DINA VISA N° 344123.-

**"POR LA CUAL SE IMPLEMENTAN LINEAMIENTOS GENERALES PARA EL DESARROLLO DE ESTANDARES SECUNDARIOS Y DE TRABAJO A SER UTILIZADOS EN LOS ENSAYOS FISICOS QUIMICOS DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS"**

**MATERIALES DE REFERENCIA**

Los materiales de referencia están constituidos por: Sustancias de referencia y espectros infrarrojos de referencia provenientes de farmacopeas internacionales reconocidas, estándares secundarios y estándares de trabajo, correspondientes a materias primas de uso farmacéutico provenientes de catálogos comerciales reconocidos y de elaboradores o proveedores.

**SUSTANCIAS DE REFERENCIA**

Material de uniformidad comprobada, cuya monografía ha sido incluida en Farmacopeas internacionales, desarrollado total o parcialmente en laboratorios avalados por dichas Farmacopeas, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos en los que se comparan sus propiedades con las de un producto en análisis y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina.

**MATERIALES DE REFERENCIA DE MATERIAS PRIMAS DE USO FARMACÉUTICO**

**Lineamientos generales para el desarrollo de estándares secundarios y de trabajo**

**1. Consideraciones correspondientes a sustancias codificadas en Farmacopeas reconocidas (Estándares Secundarios).**

El análisis de materias primas codificadas en farmacopeas reconocidas, y el análisis de productos terminados que las contengan, deberá llevarse a cabo utilizando, toda vez que la metodología analítica lo requiera, materiales de referencia incluidos en el punto 1.2.

**1.1. Materiales de referencia admitidos para sustancias codificadas:**

- a) Sustancias y espectros infrarrojos de referencia provenientes de farmacopeas reconocidas
- b) Estándares secundarios, desarrollados en el país, bajo responsabilidad del usuario, trazables a Sustancias y espectros infrarrojos de referencia provenientes de farmacopeas reconocidas.

**1.2. Origen de la materia prima para el desarrollo de Estándares Secundarios:** La materia prima tendrá los siguientes orígenes alternativos:

- Elaboradores o proveedores de la sustancia.
- Síntesis propia realizada en el país.
- Lotes de materia prima purificada, adquiridos para la elaboración de productos.

**1.3. Análisis a realizar para el desarrollo de Estándares Secundarios:** Las metodologías analíticas a utilizarse para el desarrollo de Estándares Secundarios y las especificaciones adoptadas para los mismos, serán preferentemente, aquellas incluidas en la correspondiente monografía de las Farmacopeas reconocidas de la cual provenga la Sustancia de Referencia a la cual será trazable dicho Estándar secundario.





Poder Ejecutivo  
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria  
Resolución DINA VISA N° 344123.-

**"POR LA CUAL SE IMPLEMENTAN LINEAMIENTOS GENERALES PARA EL DESARROLLO DE ESTANDARES SECUNDARIOS Y DE TRABAJO A SER UTILIZADOS EN LOS ENSAYOS FISICOS QUIMICOS DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS"**

**1.4. Cantidad mínima de determinaciones a realizarse:**

- a) cuatro para los siguientes ensayos:
- Contenido de agua
  - Valoración volumétrica y determinación del factor de la solución titulante
  - Valoración por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia
  - Impurezas de sustancias no quirales y quirales por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia
  - Valoración por Cromatografía Gaseosa.
- b) tres para los siguientes ensayos:
- Absortividad específica y/o relación de absorbancias
  - Polarimetría
  - Punto de fusión
  - Pérdida por secado
  - Impurezas por Cromatografía en Capa Delgada
- c) dos para los siguientes ensayos:
- Impurezas orgánicas volátiles por Cromatografía Gaseosa
  - Cenizas sulfatadas
- d) una determinación de:
- Espectroscopía Infrarroja
  - Metales Pesados

Cuando las dispersiones obtenidas en los métodos precedentes no sean satisfactorias, deberá aumentarse la cantidad de determinaciones independientes.

**1.5. Vigencia y Reanálisis de Materiales de Referencia de Sustancias Codificadas**

- 1.5.1.** La vigencia de las sustancias y espectros infrarrojo de referencia provenientes de farmacopeas internacionales reconocidas, será determinada por las respectivas entidades que los desarrollan.
- 1.5.2.** La vigencia de los espectros infrarrojo desarrollados en el país, bajo la responsabilidad de los usuarios, será determinada por los mismos.
- 1.5.3.** Los Estándares Secundarios podrán reanalizarse. Se mantendrán vigentes en tanto sigan cumpliendo con las correspondientes especificaciones, evitando el innecesario descarte de sustancias que conservasen su aptitud. Los reanálisis de los Estándares Secundarios serán programados por los respectivos usuarios en función a la estabilidad de la sustancia (generalmente con una frecuencia de 2 ó 3 años), o definiendo períodos más cortos para los casos de sustancias altamente inestables, considerando las condiciones de fraccionamiento, manipuleo, acondicionamiento y conservación empleadas.
- 1.5.4.** Deberán realizarse, por lo menos, dos determinaciones independientes de cada uno de los ensayos descritos en la monografía correspondiente, con excepción de las identificaciones y del poder rotatorio.





Poder Ejecutivo  
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria  
Resolución DINA VISA N° 344123-

**"POR LA CUAL SE IMPLEMENTAN LINEAMIENTOS GENERALES PARA EL DESARROLLO DE ESTANDARES SECUNDARIOS Y DE TRABAJO A SER UTILIZADOS EN LOS ENSAYOS FISICOS QUIMICOS DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS"**

**1.6. Trazabilidad de Estándares Secundarios:** Durante el desarrollo y/o reanálisis de los Estándares Secundarios, deberá implementarse la trazabilidad a la correspondiente Sustancia de Referencia vigente, proveniente de farmacopeas reconocidas.

**2. Consideraciones correspondientes a Sustancias No Codificadas en Farmacopeas internacionalmente reconocidas (estándares de trabajo).**

**2.1.** El análisis de materias primas que no se encuentren codificadas en Farmacopeas internacionalmente reconocidas, como así también el análisis de productos terminados que las contengan, deberá llevarse a cabo utilizando, toda vez que la metodología analítica lo requiera, los Materiales de Referencia admitidos para sustancias no codificadas.

**2.2.** Si alguna Farmacopea internacionalmente reconocida, en el transcurso de la vida útil del Estándar de Trabajo, codificara la sustancia y/o estableciera la correspondiente Sustancia de Referencia, los requisitos a cumplimentar por el Estándar de trabajo pasarán a ser los correspondientes a un Estándar Secundario, en un plazo no mayor a dos años.

**2.3. Materiales de Referencia admitidos para Sustancias No Codificadas**

Estándares de Trabajo y espectros infrarrojos correspondientes desarrollados en el país bajo responsabilidad del usuario.

La materia prima para el desarrollo de Estándares de Trabajo tendrá los siguientes orígenes alternativos:

- Casa matriz del propio laboratorio innovador de la sustancia.
- Elaboradores no innovadores.
- Síntesis propia realizada en el país.
- Lotes de materia prima purificada, adquiridos para la elaboración de productos.

**2.4. Análisis a realizar para el desarrollo de Estándares de Trabajo**

**2.4.1** Los métodos empleados deberán estar validados por el usuario y poseer bibliografía que los avale (publicaciones científicas), las cuales deberán ser de nivel reconocido.

**2.4.2** A fines de garantizar la validez de la identificación, la valoración y la pureza de estos estándares en desarrollo, surge la necesidad de reforzar los análisis con algunas técnicas complementarias, dando origen al siguiente listado de metodologías:

- a) Caracterización estructural por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y Espectroscopía de Masas (EM).
- b) Espectroscopía Infrarroja (EI).
- c) Determinación de Punto de fusión (PF) y Punto de fusión mezcla (PFM), cuando corresponda.
- d) Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB).
- e) Determinación del Contenido de agua (por Karl Fischer o Coulombimetría) y/o Pérdida por desecación.
- f) Espectrofotometría Ultravioleta, cuando corresponda.





Poder Ejecutivo  
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria  
Resolución DINAVISA N° 344123.-

**"POR LA CUAL SE IMPLEMENTAN LINEAMIENTOS GENERALES PARA EL DESARROLLO DE ESTANDARES SECUNDARIOS Y DE TRABAJO A SER UTILIZADOS EN LOS ENSAYOS FISICOS QUIMICOS DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS"**

- g) Polarimetría, cuando corresponda.
- h) Cromatografía en Capa Delgada (CCD).
- i) Impurezas orgánicas por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (CLAE), con detector de arreglo de diodos.
- j) Solventes residuales por Cromatografía Gaseosa (CG).
- k) Impurezas inorgánicas por análisis de metales pesados, cenizas sulfatadas o Espectroscopía de Absorción Atómica.
- l) Volumetría, toda vez que sea factible.

**2.4.3** La caracterización estructural, conducente a determinar la identidad de la sustancia, se realizará a través de técnicas que permitan la correcta asignación de los átomos de C y de H constitutivos de la molécula, siendo adecuada la Resonancia Magnética Nuclear asociada con Espectroscopía de Masas. De esta manera podrán descartarse isómeros y/o sustancias de estructuras estrechamente relacionadas.

**2.4.4** La Espectroscopía Infrarroja deberá realizarse de manera de no alterar el estado sólido de la muestra. Cuando se utilice esta técnica a partir del desarrollo de un segundo Estándar de Trabajo, podrá establecerse la trazabilidad al Estándar de Trabajo anterior, analizando ambos estándares en paralelo. Si la finalidad del ensayo fuera solamente identificar la estructura molecular y se encontraran diferencias entre los espectros de los Estándares, deberá buscarse un solvente adecuado para la recristalización simultánea de ambos, proceder a la misma, repetir los espectros y compararlos.

**2.4.5** El Punto de fusión y el Punto de fusión mezcla no se determinarán cuando el calentamiento produzca descomposición y la misma interfiera en la determinación. El Punto de fusión mezcla se realizará, cuando corresponda, sobre la mezcla con el estándar anterior.

**2.4.6** El perfil calorimétrico de las sustancias a través de Calorimetría Diferencial de Barrido, contribuye significativamente a la identificación de las mismas, a la evaluación del estado sólido en relación a las formas amorfas o polimórficas presentes y a la tipificación del tipo de isomería óptica presente en las sustancias quirales.

**2.4.7** Se seleccionará para su implementación uno de los siguientes ensayos: Contenido de agua ó Pérdida por secado. La selección se basará en las características particulares del estándar en desarrollo.

**2.4.8** Si la molécula de la sustancia posee centros, planos o ejes quirales, será necesario evaluar si la misma se presenta en forma de racemato, compuesto racémico o como alguno de los isómeros ópticos puro o impurificado. La determinación de la Rotación Óptica provee información al respecto cuando el Poder Rotatorio es de magnitud considerable. Se obtienen resultados satisfactorios con adecuados sistemas quirales de Cromatografía Líquida de Alta Eficacia, que demandan menor cantidad de muestra y aportan información más específica sobre el tema.





Poder Ejecutivo  
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria  
Resolución DINA VISA N° 344/23.-

**"POR LA CUAL SE IMPLEMENTAN LINEAMIENTOS GENERALES PARA EL DESARROLLO DE ESTANDARES SECUNDARIOS Y DE TRABAJO A SER UTILIZADOS EN LOS ENSAYOS FISICOS QUIMICOS DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS"**

- 2.4.9** Las impurezas orgánicas determinadas por Cromatografía en Capa Delgada, por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia, o por Cromatografía Gaseosa, no deberán estar presentes en cantidades que individualmente excedan el 0,2 %, y la sumatoria de las mismas no deberá ser mayor al 1 %. De no cumplimentarse estos requerimientos, deberán presentarse estudios toxicológicos para garantizar la inocuidad de las impurezas presentes, estableciéndose nuevos límites de aceptación. Además, los solventes residuales determinados por Cromatografía Gaseosa deberán satisfacer las especificaciones que al respecto figuren en alguna de las Farmacopeas internacionalmente reconocidas.
- 2.4.10** Los métodos isocráticos de Cromatografía Líquida de Alta Eficacia a ensayar deberán complementarse, durante su desarrollo, con la aplicación de gradientes antes de finalizar las corridas, para detectar la presencia de la mayor cantidad posible de impurezas presentes, y además con el estudio de pureza de picos, a través de un detector con arreglo de diodos.
- 2.4.11** Será necesario contar, de ser posible, con testigos de impurezas, especialmente de aquellas consideradas tóxicas.
- 2.4.12** Una vez conocidos los alcances de los métodos cromatográficos estudiados, se seleccionará el más eficiente para incorporarlo a la rutina de control subsiguiente. Si sus resultados fueran complementarios con los de otro método, deberán utilizarse ambos.
- 2.4.13** Si la Valoración volumétrica no fuera específica, las impurezas deberán ser detectables por Cromatografía en Capa Delgada o por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia, excepto cuando tengan actividad farmacológica similar a la del principio activo.
- 2.4.14** Los métodos enunciados podrán ser reemplazados por otros equivalentes o de mayor especificidad, en tanto éstos cumplan con el objetivo del análisis al cual sustituyan.





Poder Ejecutivo  
 Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria  
 Resolución DINA VISA N° 344123.-

**“POR LA CUAL SE IMPLEMENTAN LINEAMIENTOS GENERALES PARA EL DESARROLLO DE ESTANDARES SECUNDARIOS Y DE TRABAJO A SER UTILIZADOS EN LOS ENSAYOS FISICOS QUIMICOS DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS”**

**Tabla 1: Análisis a realizar para el desarrollo de Estándares de Trabajo**

| Ensayo  | Requerimientos  | Estándar de Trabajo inicial | Estándares de Trabajo posteriores  | Cantidad mínima de determinaciones independientes |
|---|---|-----------------------------|--|---|
| Caracterización estructural por RMN y EM                  | -----   | SI                          | NO <sup>(1)</sup>  | 1   |
| Espectroscopía Infrarroja                                 | entre 4000 y 300 cm <sup>-1</sup>   | SI                          | SI <sup>(1)</sup><br>Preferente-mente en paralelo con el estándar anterior | 1   |
| Identificación por CLAE, a través del tiempo de retención | -----   | NO                          | SI <b>(1) y (2)</b><br>en paralelo con el estándar anterior                | Las necesarias para corroborar la identificación  |
| Punto de fusión <sup>(3)</sup>                            | <i>Temperatura inicial y velocidad de calentamiento:</i><br>10 °C antes del comienzo de la fusión y 2°C/min para sustancias térmicamente estables.<br>15 °C antes del comienzo de la fusión y 3 °C/min para sustancias térmicamente inestables. | SI                          | SI   | 3   |
| Punto de fusión mezcla <sup>(3)</sup>                     | Sobre la mezcla con estándar anterior   | NO                          | SI <sup>(1)</sup>  | 2   |
| Calorimetría Diferencial de Barrido                       | <i>Rango de calentamiento:</i><br>entre temperatura ambiente y de fusión/descomposición de la forma cristalina estable a mayor temperatura.<br><i>Velocidad de calentamiento:</i><br>entre 10 y 20 °C/min.                                      | SI                          | SI <sup>(1)</sup>  | 1   |



Msc. Jorge Ilion  
 Director Nacional Interino  
 Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo  
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria  
Resolución DINAVISA N° 344123.-

**"POR LA CUAL SE IMPLEMENTAN LINEAMIENTOS GENERALES PARA EL DESARROLLO DE ESTANDARES SECUNDARIOS Y DE TRABAJO A SER UTILIZADOS EN LOS ENSAYOS FISICOS QUIMICOS DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS"**

| Ensayo  | Requerimientos | Estándar de Trabajo inicial   | Estándares de Trabajo posteriores                             | Cantidad mínima de determinaciones independientes                                 |  |
|---|----------------|---|---|---|--|
| Contenido de agua o Pérdida por secado                            | -----          | SI  | SI  | 4   |  |
|   |                |   |   | 3   |  |
| Espectro Ultravioleta (3)   | -----          | SI  | SI (1)  | 1   |  |
| Absortividad específica y/o Relación de absorbancias (3)          | -----          | SI  | SI (1)  | 3   |  |
| Impurezas de sustancias no quirales (CCD o CLAE)                  | CCD            | Desarrollar el método evaluando impurezas en por lo menos 2 ó 3 sistemas de distintas características                       | SI (en los 2 ó 3 sistemas de distintas características)       | SI (en el/los sistemas que resuelvan más impurezas, incluyendo las tóxicas)       | 3 (en el/los sistemas que resuelvan más impurezas, incluyendo las tóxicas)       |
|   | CLAE           | Desarrollar el método evaluando impurezas y pureza de pico en por lo menos 2 o 3 fases móviles de distintas características | SI (con las 2 o 3 fases móviles de distintas características) | SI (con la/las fases móviles que resuelvan más impurezas, incluyendo las tóxicas) | 4 (con la/las fases móviles que resuelvan más impurezas, incluyendo las tóxicas) |
| Impurezas de sustancias quirales (CLAE con sistemas quirales) (3) |                | Desarrollar el método evaluando impurezas y pureza de pico en por lo menos 2 o 3 fases móviles de distintas características | SI (en 2 o 3 fases móviles de distintas características)      | SI (con la/las fases móviles que resuelvan más impurezas, incluyendo las tóxicas) | 4 (con la/las fases móviles que resuelvan más impurezas, incluyendo las tóxicas) |
| Rotación Óptica (3)   | -----          | SI  | SI  | 3   |  |
| Solventes residuales (CG)   | -----          | SI  | SI  | 2   |  |



M.Sc. Jorge Aliou  
Subdirector Nacional Interino  
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo  
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria  
Resolución DINA VISA N° 344123.-

**“POR LA CUAL SE IMPLEMENTAN LINEAMIENTOS GENERALES PARA EL DESARROLLO DE ESTANDARES SECUNDARIOS Y DE TRABAJO A SER UTILIZADOS EN LOS ENSAYOS FISICOS QUIMICOS DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS”**

| Ensayo   |   | Requerimientos | Estándar de Trabajo inicial | Estándares de Trabajo posteriores | Cantidad mínima de determinaciones independientes |
|--|---|----------------|-----------------------------|-----------------------------------|---|
| Impurezas inorgánicas (por análisis de metales pesados o cenizas sulfatadas o Espectroscopía de Absorción Atómica) |   | -----          | SI                          | SI                                | 2   |
| Volumetría   | Sobre la sustancia                                | -----          | SI                          | SI                                | 4   |
| Volumetría   | Determinación del factor de la solución titulante | -----          | SI                          | SI                                | 4   |

<sup>(1)</sup> A partir del segundo Estándar de Trabajo y siempre que el Estándar anterior no presente variaciones significativas, la trazabilidad a dicho Estándar, podrá involucrar los siguientes ensayos: EI, CLAE, PFM, CDB, Espectro UV y Absortividad específica. En caso de presentarse alguna variación significativa o de haberse agotado el Estándar anterior, deberán cumplimentarse los análisis detallados en la Tabla I como si fuera el Estándar de Trabajo inicial (incluyendo las determinaciones estructurales por RMN y EM).

<sup>(2)</sup> Para sustancias no quirales, en las que se determinen impurezas por CLAE, se utilizará como criterio de identificación el  $t_r$  proveniente de dicho método. Para sustancias no quirales cuyas impurezas se determinen por CCD, deberá establecerse un sistema de CLAE cuyo  $t_r$  será utilizado como criterio identificatorio. Para sustancias quirales se utilizará como criterio de identificación el  $t_r$  proveniente del sistema de CLAE adoptado para determinar impurezas quirales y/o no quirales. En los casos detallados en este punto, se inyectarán soluciones de concentraciones adecuadas.

<sup>(3)</sup> Ensayo a realizar cuando corresponda.

**2.4.15** Cuando no se dispone de un método absoluto para asignar el título del Estándar de Trabajo, el valor de pureza podrá calcularse por alguna de las dos fórmulas siguientes,





Poder Ejecutivo  
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria  
Resolución DINAvisa N° 344123.-

**"POR LA CUAL SE IMPLEMENTAN LINEAMIENTOS GENERALES PARA EL DESARROLLO DE ESTANDARES SECUNDARIOS Y DE TRABAJO A SER UTILIZADOS EN LOS ENSAYOS FISICOS QUIMICOS DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS"**

$$\% \text{ Pureza} = 100 \% - (A+B+C+D)$$

ó

$$\% \text{ Pureza} = 100 \% - (B+C+E)$$

Donde:

- A: porcentaje del contenido de agua
- B: porcentaje del contenido de impurezas orgánicas no volátiles por CLAE
- C: porcentaje del contenido de impurezas inorgánicas \*
- D: porcentaje del contenido de solventes residuales por CG
- E: porcentaje de pérdida por secado

\* Estos valores a menudo no son significativos. Deberán ser tenidos en cuenta cuando igualen o superen el 0,05 %.

**2.5 Cantidad mínima de determinaciones independientes a realizar para aplicar este cálculo, según corresponda:**

- a) cuatro para los siguientes ensayos:
  - Contenido de agua
  - Impurezas de sustancias no quirales y quirales por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia
- b) tres para los siguientes ensayos:
  - Pérdida por secado
  - Impurezas por Cromatografía Gaseosa
  - Cromatografía en Capa Delgada
  - Cenizas sulfatadas
  - Metales Pesados

**2.5.1** Cuando las dispersiones obtenidas en los métodos precedentes no sean satisfactorias, deberá aumentarse la cantidad de determinaciones independientes.

**2.6 Vigencia y Reanálisis de Materiales de Referencia de Sustancias No Codificadas**

**2.6.1** La vigencia de los Espectros Infrarrojo desarrollados en el país bajo responsabilidad de los usuarios, será determinada por éstos últimos.

**2.6.2** Los Estándares de Trabajo podrán reanalizarse. Se mantendrán vigentes en tanto sigan cumpliendo con las correspondientes especificaciones, evitando el innecesario descarte de sustancias que conservasen su aptitud. La reanálisis de los Estándares de Trabajo será programados por los respectivos usuarios en función de la estabilidad de la sustancia (generalmente con una frecuencia de 1 ó 2 años) o definiendo períodos más cortos para los casos de sustancias altamente inestables, considerando las condiciones de acondicionamiento, fraccionamiento, conservación y manipuleo empleadas.



M.Sc. Dr. Jorge Illion  
Receptor Nacional Interino  
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo  
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria  
Resolución DINAVISA N° 344/23.-

**"POR LA CUAL SE IMPLEMENTAN LINEAMIENTOS GENERALES PARA EL DESARROLLO DE ESTANDARES SECUNDARIOS Y DE TRABAJO A SER UTILIZADOS EN LOS ENSAYOS FISICOS QUIMICOS DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS"**

**2.6.3** Deberán realizarse, cuando corresponda, por lo menos, dos determinaciones independientes de cada uno de los siguientes ensayos: Punto de Fusión, Contenido de agua, Pérdida por secado, Absortividad específica y/o relación de Absorbancias, Impurezas de las sustancias quirales y no quirales por CCD o CLAE y Volumetría.

**2.7 Trazabilidad de Materiales de Referencia de Sustancias No Codificadas:** Durante el desarrollo de los Estándares de Trabajo, a partir del segundo, podrá implementarse la trazabilidad al Estándar de Trabajo anterior, si hubiera disponibilidad del mismo. Para que dicha trazabilidad sea aplicable, los resultados de los análisis deberán mostrar coherencia con los obtenidos oportunamente para el Estándar precedente, particularmente para los ensayos por Calorimetría Diferencial de Barrido. El Espectro Infrarrojo del Estándar de Trabajo en desarrollo, a partir del segundo, deberá ser trazable al registro impreso obtenido durante el desarrollo del Estándar de Trabajo anterior.

**3. ACONDICIONAMIENTO, FRACCIONAMIENTO, CONSERVACIÓN Y MANIPULEO DE SUSTANCIAS DE REFERENCIA Y ESTÁNDARES**

**3.1.** Se recomienda que las muestras seleccionadas como potenciales Estándares sean homogeneizadas adecuadamente antes de comenzar los ensayos.

**3.2.** Durante el manipuleo deberán tomarse las siguientes precauciones:

- Abrir el envase una vez que el mismo haya alcanzado temperatura ambiente.
- Proteger la sustancia de la luz si fuera fotosensible.
- Proteger la sustancia de la humedad durante la pesada, si fuera higroscópica.

**3.3.** Una vez finalizados los ensayos para el desarrollo de Estándares, si los resultados fueran satisfactorios, la sustancia deberá fraccionarse preferentemente en cantidades no mayores a 500 mg, empleando envases de vidrio neutro inactínico, u otro material apropiado, con un cierre que garantice la hermeticidad.

**3.4.** En el rótulo de los envases de las Sustancias de Referencia y de los Estándares deberá constar como mínimo:

- Nombre de la sustancia.
- Número de lote.
- Fecha de vencimiento o reanálisis, cuando corresponda.
- Número de veces que fue abierto el envase.

**3.5.** Se conservarán a temperatura y humedad adecuadas respetando las indicaciones del proveedor y protegidos de la luz.

**3.6.** Deberán reemplazarse las Sustancias de Referencia o los Estándares cuando concluyan su vigencia, dejen de cumplir las especificaciones correspondientes o cuando se detecte degradación significativa.



M. Sc. Jorge Hion  
Director Nacional Interino  
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria



Poder Ejecutivo  
Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria  
Resolución DINAVisA N° 344/23.

**"POR LA CUAL SE IMPLEMENTAN LINEAMIENTOS GENERALES PARA EL DESARROLLO DE ESTANDARES SECUNDARIOS Y DE TRABAJO A SER UTILIZADOS EN LOS ENSAYOS FISICOS QUIMICOS DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS"**

**4. DOCUMENTACION**

- 4.1. Toda la documentación correspondiente a los ensayos efectuados y a los Materiales de Referencia utilizados, deberá estar disponible y conservarse.
- 4.2. Estándares Secundarios (sustancias codificadas), continúan vigentes mientras cumplan con especificaciones y conserven su aptitud. Pueden reanalizarse y prolongar su vigencia, por lo tanto, mientras continúen vigentes, para garantizar la trazabilidad, debe conservarse la documentación de los ensayos realizados y la de los Materiales de Referencia utilizados en su desarrollo.
- 4.3. Estándares de Trabajo (sustancias no codificadas), en el primer estándar desarrollado la caracterización estructural se realiza por única vez siendo indispensable conservar esta documentación con el fin de garantizar la trazabilidad de los estándares posteriores. En caso contrario, deberá realizarse nuevamente la caracterización estructural cada vez que se requiera desarrollar el mismo estándar. Pueden reanalizarse y prolongar su vigencia, por lo tanto, mientras continúen vigentes debe conservarse la documentación de los ensayos realizados

