

Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos de Uso Humano

Anexo 4

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

1. -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. De igual manera contribuirán adecuados lineamientos que abarquen el análisis, acondicionamiento, fraccionamiento, conservación, manipuleo y reanálisis de dichos materiales.

A.- MATERIALES DE REFERENCIA DE MATERIAS PRIMAS DE USO FARMACÉUTICO

2. Consideraciones correspondientes a SUSTANCIAS CODIFICADAS en Farmacopea Argentina y/o en alguna de las Farmacopeas internacionalmente reconocidas

2.1 El análisis de materias primas codificadas en Farmacopea Argentina y/o 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, Materiales de Referencia incluidos en el ítem 2.2

2.2 Materiales de Referencia admitidos para Sustancias Codificadas

- a) Sustancias y Espectros Infrarrojo de Referencia provenientes de A.N.M.A.T. - I.N.A.M.E., Farmacopea Argentina o Farmacopeas Internacionalmente reconocidas.
- b) Estándares Secundarios, desarrollados en el país, bajo responsabilidad del usuario, traceables a Materiales de Referencia mencionados en el ítem 2.2 a).

2.3 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
- Lotes de materia prima tal cual, adquiridos para la elaboración de productos

49 **2.4- Análisis a realizar para el desarrollo de Estándares Secundarios:** Las metodologías
50 analíticas a utilizar para el desarrollo de Estándares Secundarios y las especificaciones adoptadas
51 para los mismos, deberán ser, preferentemente, aquellas incluidas en la correspondiente monografía
52 de la Farmacopea de la cual provenga la Sustancia de Referencia a la cual será traceable dicho
53 Estándar, o bien las incluidas en la correspondiente monografía de alguna de las otras
54 Farmacopeas mencionadas en 2.2 a).

55 Para metodologías que requieran el uso de Sustancias de Referencia, deberán hacerse tantas
56 determinaciones independientes de las mismas como del Estándar Secundario en desarrollo.
57

58 **2.5 Cantidad mínima de determinaciones a realizar:**

59 a) **cuatro** para los siguientes ensayos:

- 60 • Contenido de agua
- 61 • Valoración volumétrica y determinación del factor de la solución titulante
- 62 • Valoración por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia
- 63 • Impurezas de sustancias no quirales y quirales por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia
- 64 • Valoración por Cromatografía Gaseosa

65 b) **Tres** para los siguientes ensayos:

- 66 • Absortividad específica y/o relación de absorbancias
- 67 • Polarimetría
- 68 • Punto de fusión
- 69 • Pérdida por secado
- 70 • Impurezas por Cromatografía en Capa Delgada

71 c) **dos** para los siguientes ensayos:

- 72 • Impurezas orgánicas volátiles por Cromatografía Gaseosa
- 73 • Cenizas sulfatadas

74 d) **una** determinación de:

- 75 • Espectroscopía Infrarroja
- 76 • Metales Pesados

77
78 Cuando las dispersiones obtenidas en los métodos precedentes no sean satisfactorias, deberá
79 aumentarse la cantidad de determinaciones independientes.
80

81 **2.6- Vigencia y Reanálisis de Materiales de Referencia de Sustancias Codificadas**

82 **2.6.1** La vigencia de las Sustancias y Espectros Infrarrojo de Referencia provenientes de
83 A.N.M.A.T. - I.N.A.M.E., Farmacopea Argentina o Farmacopeas internacionalmente reconocidas,
84 será determinada por las respectivas entidades que los desarrollan y establecen.

85 **2.6.2** La vigencia de los Espectros Infrarrojo desarrollados en el país bajo responsabilidad de los
86 usuarios, será determinada por los mismos.

87 **2.6.3** Los Estándares Secundarios podrán reanalizarse. Se mantendrán vigentes en tanto sigan
88 cumpliendo con las correspondientes especificaciones, evitando el innecesario descarte de
89 sustancias que conservasen su aptitud. Los reanálisis de los Estándares Secundarios serán
90 programados por los respectivos usuarios en función de la estabilidad de la sustancia, generalmente
91 con una frecuencia de 2 ó 3 años, o definiendo períodos más cortos para los casos de sustancias
92

99 altamente inestables, considerando las condiciones de fraccionamiento, manipuleo,
100 acondicionamiento y conservación empleadas.

101

102 **2.6.4** Deberán realizarse, por lo menos, dos determinaciones independientes de cada uno de los
103 ensayos descriptos en la monografía correspondiente, con excepción de las identificaciones y del
104 poder rotatorio. En caso de que los métodos de análisis requieran el uso de Sustancias de
105 Referencia, deberán hacerse tantas determinaciones independientes de las mencionadas sustancias
106 como del Estándar Secundario en reanálisis.

107

108 **2.7- Trazabilidad de Estándares Secundarios:** Durante el desarrollo y/o reanálisis de los
109 Estándares Secundarios, deberá implementarse la trazabilidad a la correspondiente Sustancia de
110 Referencia vigente, proveniente de A.N.M.A.T. - I.N.A.M.E., Farmacopea Argentina y/o
111 Farmacopeas internacionalmente reconocidas.

112

113

114 **3- Consideraciones correspondientes a SUSTANCIAS NO CODIFICADAS en Farmacopea**
115 **Argentina ni en Farmacopeas internacionalmente reconocidas**

116

117 **3.1** El análisis de materias primas que no se encuentren codificadas en Farmacopea Argentina ni en
118 Farmacopeas internacionalmente reconocidas, como así también el análisis de productos terminados
119 que las contengan, deberá llevarse a cabo utilizando, toda vez que la metodología analítica lo
120 requiera, los Materiales de Referencia incluidos en el ítem 3.3.

121

122 **3.2** Si Farmacopea Argentina y/o alguna Farmacopea internacionalmente reconocida, en el
123 transcurso de la vida útil del Estándar de Trabajo, codificaran la sustancia y/o establecieran la
124 correspondiente Sustancia de Referencia, los requisitos a cumplimentar por el Estándar en
125 cualquiera de los mencionados aspectos, pasarán a ser, en un término no mayor a dos años, los
126 correspondientes a un Estándar Secundario.

127

128 **3.3- Materiales de Referencia admitidos para Sustancias No Codificadas**

129 Estándares de Trabajo y Espectros Infrarrojo desarrollados en el país bajo responsabilidad del
130 usuario.

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

133

- Casa matriz del propio laboratorio innovador de la sustancia

134

- Elaboradores no innovadores

135

- Síntesis propia realizada en el país

136

- Lotes de materia prima purificada, adquiridos para la elaboración de productos

137

- Lotes de materia prima tal cual, adquiridos para la elaboración de productos

138

139

140 **3.4- Análisis a realizar para el desarrollo de Estándares de Trabajo**

141

142 **3.4.1** Los métodos empleados deberán estar validados por el usuario o por bibliografía que los
143 avale, la cual deberá ser de nivel reconocido.

144

145 **3.4.2** A fines de garantizar la validez de la identificación, la valoración y la pureza de estos
146 estándares en desarrollo, surge la necesidad de reforzar los análisis con algunas técnicas
147 complementarias, dando origen al siguiente listado de metodologías:

- 148 a) Caracterización estructural por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y Espectroscopía de
149 Masas (EM).
- 150 b) Espectroscopía Infrarroja (EI).
- 151 c) Determinación de Punto de fusión (PF) y Punto de fusión mezcla (PFM), cuando
152 corresponda.
- 153 d) Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB).
- 154 e) Determinación del Contenido de agua (por Karl Fischer o Coulombimetría) y/o Pérdida por
155 desecación.
- 156 f) Espectrofotometría Ultravioleta, cuando corresponda.
- 157 g) Polarimetría, cuando corresponda.
- 158 h) Cromatografía en Capa Delgada (CCD).
- 159 i) Impurezas orgánicas por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (CLAE), con detector de
160 arreglo de diodos.
- 161 j) Impurezas orgánicas volátiles por Cromatografía Gaseosa (CG).
- 162 k) Impurezas inorgánicas por análisis de metales pesados, cenizas sulfatadas o Espectroscopía
163 de Absorción Atómica.
- 164 l) Volumetría, toda vez que sea factible.
- 165
- 166

167 **3.4.3** La caracterización estructural, conducente a determinar la identidad de la sustancia, se
168 realizará a través de técnicas que permitan la correcta asignación de los átomos de C y de H
169 constitutivos de la molécula, siendo adecuada la **Resonancia Magnética Nuclear** asociada con
170 **Espectroscopía de Masas**. De esta manera podrán descartarse isómeros y/o sustancias de
171 estructuras estrechamente relacionadas.

172

173 **3.4.4** La **Espectroscopía Infrarroja** deberá realizarse de manera de no alterar el estado sólido de la
174 muestra. Cuando se utilice esta técnica a partir del desarrollo de un segundo Estándar de Trabajo,
175 podrá establecerse la trazabilidad al Estándar de Trabajo anterior, analizando ambos estándares en
176 paralelo. Si la finalidad del ensayo fuera solamente identificar la estructura molecular y se
177 encontraran diferencias entre los espectros de los Estándares, deberá buscarse un solvente adecuado
178 para la recristalización simultánea de ambos, proceder a la misma, repetir los espectros y
179 compararlos.

180

181 **3.4.5** El **Punto de fusión** y el **Punto de fusión mezcla** no se determinarán cuando el calentamiento
182 produzca descomposición y la misma interfiera en la determinación. El **Punto de fusión mezcla** se
183 realizará, cuando corresponda, sobre la mezcla con el estándar anterior.

184

185 **3.4.6** El perfil calorimétrico de las sustancias a través de **Calorimetría Diferencial de Barrido**,
186 contribuye significativamente a la identificación de las mismas, a la evaluación del estado sólido en
187 relación a las formas amorfas o polimórficas presentes y a la tipificación del tipo de isomería óptica
188 presente en las sustancias quirales.

189

190 **3.4.7** Se seleccionará para su implementación uno de los siguientes ensayos: **Contenido de agua** ó
191 **Pérdida por secado**. La selección se basará en las características particulares del estándar en
192 desarrollo.

193

194 **3.4.8** Si la molécula de la sustancia posee centros, planos o ejes quirales, será necesario evaluar si la
195 misma se presenta en forma de racemato, compuesto racémico o como alguno de los isómeros
196 ópticos puro o impurificado. La determinación de la **Rotación Óptica** provee información al
197 respecto cuando el Poder Rotatorio es de magnitud considerable. Se obtienen resultados
198 satisfactorios con adecuados **sistemas quirales de Cromatografía Líquida de Alta Eficacia**, que
199 demandan menor cantidad de muestra y aportan información más específica sobre el tema.

200

201 **3.4.9** Las impurezas orgánicas determinadas por **Cromatografía en Capa Delgada**, por
202 **Cromatografía Líquida de Alta Eficacia**, o por **Cromatografía Gaseosa**, no deberán estar
203 presentes en cantidades que individualmente excedan el 0,2 %, y la sumatoria de las mismas no
204 deberá ser mayor al 1 %. De no cumplimentarse estos requerimientos, deberán presentarse estudios
205 toxicológicos para garantizar la inocuidad de las impurezas presentes, estableciéndose nuevos
206 límites de aceptación.

207 Además, las impurezas orgánicas volátiles determinadas por **Cromatografía Gaseosa** deberán
208 satisfacer las especificaciones que al respecto figuren en Farmacopea Argentina o en alguna de las
209 Farmacopeas internacionalmente reconocidas.

210

211 **3.4.10** Los métodos isocráticos de **Cromatografía Líquida de Alta Eficacia** a ensayar deberán
212 complementarse, durante su desarrollo, con la aplicación de gradientes antes de finalizar las
213 corridas, para detectar la presencia de la mayor cantidad posible de impurezas presentes, y además
214 con el estudio de pureza de picos, a través de un detector con arreglo de diodos.

215

216 **3.4.11** Será necesario contar, de ser posible, con testigos de impurezas, especialmente de aquellas
217 consideradas tóxicas.

218

219 **3.4.12** Una vez conocidos los alcances de los métodos cromatográficos estudiados, se seleccionará
220 el más eficiente para incorporarlo a la rutina de control subsiguiente. Si sus resultados fueran
221 complementarios con los de otro método, deberán utilizarse ambos.

222

223 **3.4.13** Si la **Valoración volumétrica** no fuera específica, las impurezas deberán ser detectables por
224 **Cromatografía en Capa Delgada** o por **Cromatografía Líquida de Alta Eficacia**, excepto
225 cuando tengan actividad farmacológica similar a la del principio activo.

226

227 **3.4.15** Los métodos enunciados podrán ser reemplazados por otros equivalentes o de mayor
228 especificidad, en tanto éstos cumplan con el objetivo del análisis al cual sustituyan.

229

230

231

232 **VER TABLA 1**

233

234

235

236

237

238

239

240

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

242

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

Ensayo		Requerimientos	Estándar de Trabajo inicial	Estándares de Trabajo posteriores	Cantidad mínima de determinaciones independientes
	CLAE	Desarrollar el método evaluando impurezas y pureza de pico en por lo menos 2 ó 3 fases móviles de distintas características	SI (con las 2 ó 3 fases móviles de distintas característica)	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 ó 3 fases móviles de distintas características	SI (en 2 ó 3 fases móviles de distintas característica)	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
Impurezas orgánicas volátiles (por CG)		-----	SI	SI	2
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

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

⁽¹⁾ 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).

⁽²⁾ 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.

⁽³⁾ Ensayo a realizar cuando corresponda.

259

260 **3.4.16** Cuando no se dispone de un método absoluto para asignar el título del Estándar de Trabajo,
261 el valor de pureza podrá calcularse por alguna de las dos fórmulas siguientes,

262

263

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

264

ó

265

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

266

donde:

267

A: porcentaje del contenido de agua

268

B: porcentaje del contenido de impurezas orgánicas no volátiles por CLAE

269

C: porcentaje del contenido de impurezas inorgánicas *

270

D: porcentaje del contenido de impurezas orgánicas volátiles (solventes residuales) por CG

271

E: porcentaje de pérdida por secado

272

273

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

274

275

276

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

277

278

279

3.5.1 cuatro para los siguientes ensayos:

280

- Contenido de agua

281

- Impurezas de sustancias no quirales y quirales por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia

282

283

284

3.5.2 tres para los siguientes ensayos:

285

- Pérdida por secado

286

- Impurezas por Cromatografía Gaseosa

287

- Cromatografía en Capa Delgada

288

- Cenizas sulfatadas

289

- Metales Pesados

290

291

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

292

293

294

295

3.6 - Vigencia y Reanálisis de Materiales de Referencia de Sustancias No Codificadas

296

297

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

298

299

300

3.6.2 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. Los reanálisis de los Estándares de Trabajo serán 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.

301

302

303

304

305

306

307

308

3.6.3 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,

309

310 Absortividad específica y/o relación de Absorbancias, Impurezas de las sustancias quirales y no
311 quirales por CCD o CLAE y Volumetría.

312

313 **3.7 Trazabilidad de Materiales de Referencia de Sustancias No Codificadas:** Durante el
314 desarrollo de los Estándares de Trabajo, a partir del segundo, podrá implementarse la trazabilidad al
315 Estándar de Trabajo anterior, si hubiera disponibilidad del mismo. Para que dicha trazabilidad sea
316 aplicable, los resultados de los análisis deberán mostrar coherencia con los obtenidos
317 oportunamente para el Estándar precedente, particularmente para los ensayos por Calorimetría
318 Diferencial de Barrido. El Espectro Infrarrojo del Estándar de Trabajo en desarrollo, a partir del
319 segundo, deberá ser traceable al registro impreso obtenido durante el desarrollo del Estándar de
320 Trabajo anterior.

321

322 **B- MATERIALES DE REFERENCIA DE IMPUREZAS DEFINIDAS POR LA** 323 **AUTORIDAD SANITARIA NACIONAL**

324

325 **4.1- Materiales de Referencia admitidos para Impurezas**

326

- 327 a) Sustancias de Referencia provenientes de ANMAT - I.NA.ME, Farmacopea
328 Argentina o Farmacopeas Internacionalmente reconocidas.
- 329 b) Sustancias provenientes de catálogos comerciales reconocidos.
- 330 c) Impurezas provenientes de elaboradores o proveedores.
- 331 d) Casa matriz del propio laboratorio innovador de la sustancia.
- 332 e) Síntesis local propia.

333

334 **4.2 Análisis a realizar sobre los Materiales de Referencia de Impurezas**

335 Solamente se analizarán las impurezas provenientes de elaboradores o proveedores y de síntesis
336 local propia, efectuando los siguientes ensayos:

- 337 a) Confirmación estructural de la identidad a través de RMN y EM.
- 338 b) Pureza utilizando un método de análisis adecuado. El resultado no deberá ser
339 inferior al 97 %.

340

341

342 **ACONDICIONAMIENTO, FRACCIONAMIENTO, CONSERVACIÓN Y MANIPULEO DE** 343 **SUSTANCIAS DE REFERENCIA Y ESTÁNDARES**

344

345 **5. Lineamientos generales**

346 Se recomienda que las muestras seleccionadas como potenciales Estándares sean
347 homogeneizadas adecuadamente antes de comenzar los ensayos

348 **5.1 Durante el manipuleo deberán tomarse las siguientes precauciones:**

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

352 **5.2** Una vez finalizados los ensayos para el desarrollo de Estándares, si los resultados fueran
353 satisfactorios, la sustancia deberá fraccionarse en cantidades no mayores a 500 mg, empleando

354 envases de vidrio neutro inactínico, u otro material apropiado, con un cierre que garantice la
355 hermeticidad.

356 **5.3** En el rótulo de los envases de las Sustancias de Referencia y de los Estándares deberá constar
357 como mínimo:

358 a. Nombre de la sustancia.

359 b. Número de lote.

360 c. Fecha de vencimiento o reanálisis, cuando corresponda.

361 d. Número de veces que fue abierto el envase.

362 **5.4** Se conservarán a temperatura y humedad adecuadas (generalmente a 6 ± 2 °C) y protegidos de
363 la luz.

364 **5.5** Deberán reemplazarse las Sustancias de Referencia o los Estándares cuando concluyan su
365 vigencia, dejen de cumplir las especificaciones correspondientes o cuando se detecte o se presuma
366 degradación significativa.

367

368

369 **6. DOCUMENTACION**

370

371 **6.1** Toda la documentación correspondiente a los ensayos efectuados y a los Materiales de
372 Referencia utilizados, deberá estar disponible y conservarse

373

374 **6.1.1** Estándares Secundarios (sustancias codificadas), continúan vigentes mientras cumplan con
375 especificaciones y conserven su aptitud. Pueden reanalizarse y prolongar su vigencia, por lo tanto,
376 mientras continúen vigentes, para garantizar la trazabilidad, debe conservarse la documentación de
377 los ensayos realizados y la de los Materiales de Referencia utilizados en su desarrollo.

378

379 **6.1.2** Estándares de Trabajo (sustancias no codificadas), en el primer estándar desarrollado la
380 caracterización estructural se realiza por única vez siendo indispensable conservar esta
381 documentación con el fin de garantizar la trazabilidad de los estándares posteriores. En caso
382 contrario, deberá realizarse nuevamente la caracterización estructural cada vez que se requiera
383 desarrollar el mismo estándar. Pueden reanalizarse y prolongar su vigencia, por lo tanto, mientras
384 continúen vigentes debe conservarse la documentación de los ensayos realizados

385

386

387 **GLOSARIO**

388

389 **DETERMINACIONES INDEPENDIENTES**

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

392

393 **MATERIALES DE REFERENCIA**

394 Sustancias y Espectros Infrarrojo de Referencia provenientes de A.N.M.A.T. - I.NA.ME.,
395 Farmacopea Argentina o Farmacopeas Internacionalmente reconocidas, Estándares Secundarios y
396 Estándares de Trabajo, todos correspondientes a materias primas de uso farmacéutico e impurezas
397 provenientes de catálogos comerciales reconocidos y de elaboradores o proveedores.

398

399 **SUSTANCIA DE REFERENCIA FARMACOPEA ARGENTINA**

400 Material de uniformidad comprobada, cuya monografía ha sido incluida en la Farmacopea
401 Argentina, desarrollado total o parcialmente por A.N.M.A.T. - I.NA.ME. y avalado por dicha

402 Farmacopea, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos en los que se
403 comparan sus propiedades con las de un producto en análisis y que posee un grado de pureza
404 adecuado para el uso al que se destina.

405

406 **ESTÁNDAR SECUNDARIO**

407 Material de uniformidad comprobada, cuya monografía ha sido incluida en la Farmacopea
408 Argentina y/o en alguna de las Farmacopeas Internacionalmente reconocidas, desarrollado en el
409 país bajo responsabilidad del usuario, traceable a una Sustancia de Referencia de alguna de las
410 mencionadas Farmacopeas, cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos en los
411 que se comparan sus propiedades con las de un producto en análisis y que posee un grado de pureza
412 adecuado para el uso al que se destina.

413

414 **ESTÁNDAR DE TRABAJO**

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