



1. TITULO
Acta de la Cuarta reunión presencial del Comité Técnico
2. IDENTIFICACIÓN
FECHA: 1,2 y 3 de octubre de 2013
HORA: 9 a 17 hs.
LOCAL: Curitiba, Brasil
3. PARTICIPANTES
Argentina: Valeria Martinez, Daniel Salamón, Melina Dal Mas Brasil: María do Carmo Vasques Garcia, Pedro Froehlich, Marcela Medeiros de Freitas, Elizabete Regina Viana Freitas. Uruguay: Isabel Slepak Venezuela: Mireya Cannavá
4. AUSENCIAS
Uruguay: Alba Trimble Brasil: Jaimara Azevedo Oliveira
5. AGENDA DE LA REUNIÓN
<ol style="list-style-type: none">1. Presentación de los participantes.2. Revisión de lo actuado.3. Inconvenientes para la realización del intercambio de Sustancias de Referencia.4. Armonización y consenso de monografías correspondientes a Clorhidrato de Tiamina y Clorhidrato de Pilocarpina.5. Armonización y consenso de los protocolos para Ensayos Interlaboratorio de Clorhidrato de Tiamina y Clorhidrato de Pilocarpina:<ul style="list-style-type: none">- Ensayos a realizar.- Cantidad de determinaciones a realizar.6. Planificación de próximas reuniones virtuales a realizar.7. Lectura y firma del acta. <p>Nota: Se decide continuar con la armonización y consenso de Monografías y Protocolos para Ensayos Interlaboratorio de: Clorhidrato de Tramadol, Alopurinol y Fosfato de Clindamicina.</p>
6. MINUTA
a) Intercambio de SQR no controladas y controladas: <ul style="list-style-type: none">- El GE designa una persona de cada país (capacitada en temas de aduana) como responsable del intercambio de las SQR. Se evalúa por el CT que los inconvenientes de intercambio de las SQR no refieren a problemas técnicos.- El comité Técnico elevó al GE los inconvenientes en el proceso de intercambio de Sustancias de Referencia controladas para su resolución. Argentina entregó

al GE de Brasil los 4 permisos de importación de las sustancias controladas (Clorhidrato de Amitriptilina, Haloperidol, Zidovudina y Carbamazepina) para que se puedan emitir los permisos de exportación correspondientes.

- Brasil informa que el lote de Carbamazepina que tenía disponible se terminó, y disponen de un nuevo lote que está a la espera de la publicación de la resolución de ANVISA (RDC) para pasar a ser oficial.
- El GE de Brasil comunica que próximamente enviará a Argentina los permisos de importación de ANVISA de las sustancias controladas Clorhidrato de Loperamida, Lorazepam, Clordiazepóxido y Clorhidrato de Dextropropoxifeno. Estos deberían ser recibidos a fines de octubre.
- El CT acuerda intercambiar por email los rótulos en el idioma de destino, para poder enviar ya rotuladas las sustancias del intercambio.
- Se acuerda iniciar el proceso de intercambio de sustancias no controladas: Clorhidrato de Ciproheptadina y Nimodipino por parte de Argentina y Claritromicina, Clortalidona, Clorpropamida y Diclofenac Sódico por parte de Brasil, a partir de mayo del 2014.
- Argentina comenta que se enviarán por courier las muestras de Nitrato de Econazol para la realización de los ensayos interlaboratorio durante el mes de octubre, y las de Levodopa antes de fin de año.

b) Propuesta de monografía y consenso de protocolo de estudio interlaboratorio:

- Clorhidrato de Tiamina:
 - Especificación: 98,0 – 102,0 %, debe ser acorde al método de valoración utilizado (referencia USP, FA, FB).
 - IR: En fase sólida, secada 2 hs a 105 °C (según FB, FA, EP, USP).
 - Identificación de cloruros: (según FB, FA, EP, USP).
 - Identificación por tiempos de retención de acuerdo con el ensayo de valoración.
 - Determinación de pH: 2,7 a 3,4. Solución muestra 1% p/v (según FB, FA, USP).
 - Determinación de agua: menor a 5,0 % (según FB, FA, USP, EP).
 - Límite de metales pesados: menor a 20 ppm (según FB, EP, Internacional). **A evaluar por CTT IFAs.**
 - Determinación de cenizas sulfatadas: menor a 0,2 % (según FB).
 - Sustancias relacionadas: HPLC, de acuerdo con el ensayo de valoración, utilizando cuantificación por porcentaje de áreas (según FA, FB, USP).
 - Absorbancia de la solución: menor a 0,025 (según FA, FB, USP).
 - Límite de nitrato: No presenta anillo marrón (según FA, FB, USP).
 - Valoración: HPLC (según FA, FB, USP).

Selección de ensayos y cantidad de determinaciones para Interlaboratorio.

Participantes:

Brasil – Fiocruz y dos laboratorios oficiales

Uruguay

Argentina – INAME

Total: 5



Ensayos:

IR: 1 determinación (Total: 5)

Determinación de agua: 5 determinaciones (Total 25)

Determinación pH: 3 determinaciones (Total 15)

Valoración HPLC: 5 determinaciones por día, durante 3 días (Total 75)

Propuesta de monografía y consenso de protocolo de estudio interlaboratorio:

- Clorhidrato de Pilocarpina:

- Especificación: 99,0 – 101,0 %, debe ser acorde al método de valoración utilizado (referencia EP, FA).
- IR: En fase sólida, disco KCl (según EP), probar en KBr.
- Identificación de cloruros: (según FB, FA, EP, USP).
- Determinación de pH: 3,5 a 4,5. Solución muestra 5% p/v en agua libre de CO₂ (según FB, EP).
- Pérdida por secado: menor a 3,0 % (según FB, FA, USP).
- Determinación de cenizas sulfatadas: menor a 0,1 % (según EP, Internacional).
Consultar con CTT IFAs.
- Determinación de la rotación óptica: Rotación específica + 88,5 ° a + 91,5 °. Solución 20 mg/ml a 25 °C (según FA y USP).
- Determinación del punto de fusión: 199 °C a 205 °C, intervalo < a 3 °C (según FA, FB y USP).
- Sustancias relacionadas: HPLC (según EP).
- Valoración: Potenciometría (según FA, EP).

Selección de ensayos y cantidad de determinaciones para Interlaboratorio.

Participantes:

Brasil – Fiocruz

Uruguay

Argentina – INAME y dos laboratorios oficiales

Total: 5

Ensayos:

IR: 1 determinación (Total: 5)

Pérdida por secado: 3 determinaciones (Total 15)

Determinación de la rotación óptica: 3 determinaciones (Total 15)

Valoración potenciométrica: 5 determinaciones (Total 25)

Propuesta de monografía y consenso de protocolo de estudio interlaboratorio:

- Alopurinol:

- Especificación: 98,0 – 102,0 %, debe ser acorde al método de valoración utilizado (HPLC).
- IR: En fase sólida (según FB, FA, EP).
- Identificación por tiempos de retención de acuerdo con el ensayo de valoración.
- Pérdida por secado: menor a 0,5 %, a 105 °C por 4 hs (según FB, EP).
- Límite de metales pesados: menor a 20 ppm (según EP, JP). **A evaluar por**



CTT IFAs.

- Determinación de cenizas sulfatadas: menor a 0,1 % (según FB, EP).
- Sustancias relacionadas: TLC (según JP).
- Límite de hidrazina: menor a 10 ppm. **A evaluar por CTT de IFAs.**
- Valoración: HPLC (según BP).

Selección de ensayos y cantidad de determinaciones para Interlaboratorio.

Participantes:

Brasil – Fiocruz
Uruguay
Argentina – INAME y dos laboratorios oficiales
Total: 5

Ensayos:

IR: 1 determinación (Total: 5)
Pérdida por secado: 3 determinaciones (Total 15)
Valoración HPLC: 5 determinaciones (Total 25)

Propuesta de monografía y consenso de protocolo de estudio interlaboratorio:

- Fosfato de Clindamicina:

- Especificación: 95,0 – 102,0 %, debe ser acorde al método de valoración utilizado (referencia EP).
- IR: En fase sólida (según FB, EP, JP e internacional).
- Identificación de fosfatos: (según FB, EP e Internacional)
- Identificación por tiempos de retención de acuerdo con el ensayo de valoración.
- Determinación de pH: 3,5 a 4,5. Solución muestra 1% p/v (según FB, EP, Internacional, USP y JP).
- Determinación de agua: menor a 6,0 % (según FB, USP, EP, JP e Internacional).
- Aspecto de la solución: CT sugiere no incluir este ensayo.
- Determinación del Poder Rotatorio: +115° a +130°, referido a sustancia anhidra. Solución 1 % p/v, determinado a 20 °C (según FB, EP, Internacional, JP).
- Pureza cromatográfica: HPLC, de acuerdo con el ensayo de valoración, utilizando cuantificación por porcentaje de áreas (según FB, Internacional).
- Valoración: HPLC (según Internacional y FB).

Nota 1: Presenta polimorfismo, se sugiere aclararlo en la monografía.

Nota 2: Los ensayos de Endotoxinas Bacterianas y Esterilidad, deben realizarse en los casos de preparaciones parenterales. **A consultar con CTT de IFAs.**

Selección de ensayos y cantidad de determinaciones para Interlaboratorio.

Participantes:

Brasil – Fiocruz y dos laboratorios oficiales
Uruguay
Argentina – INAME
Total: 5

Ensayos:

IR: 1 determinación (Total: 5)



Determinación de agua: 5 determinaciones (Total 25)

Poder rotatorio: 3 determinaciones (Total 15)

Valoración HPLC: 5 determinaciones (Total 25)

Propuesta de monografía y consenso de protocolo de estudio interlaboratorio:

- Clorhidrato de Tramadol:

- Especificación: 98,0 – 102,0 %, debe ser acorde al método de valoración utilizado (referencia USP).
- IR: En fase sólida (según FB, EP, USP).
- Identificación de Cloruros: (según FB y EP)
- Identificación por tiempos de retención de acuerdo con el ensayo de valoración.
- Determinación del punto de fusión: 180,0 a 184,0 °C (según FB, EP). **A evaluar por CTT IFAs su inclusión como ensayo alternativo o como identificación.**
- Determinación de agua: menor a 0,5 % (según FB, USP, EP).
- Acidez: (según FB, EP, USP).
- Determinación del Poder Rotatorio: $-0,10^{\circ}$ a $+0,10^{\circ}$, referido a sustancia anhidra. Solución 5 % p/v, determinado a 20 °C (según FB, EP).
- Determinación de cenizas sulfatadas: menor a 0,1 % (según FB, EP y USP).
- Determinación de metales pesados: menor a 20 ppm (según EP, FB y USP).
- Sustancias relacionadas: 1) HPLC, de acuerdo con el ensayo de valoración, utilizando cuantificación por porcentaje de áreas (según FB, USP, EP).
Se va a probar si esta técnica detecta también la impureza E, en caso contrario debe realizarse el ensayo 2.
- 2) TLC (solamente para impureza E).
- Valoración: HPLC (según USP).

Selección de ensayos y cantidad de determinaciones para Interlaboratorio.

Participantes:

Brasil – Fiocruz y dos laboratorios oficiales

Uruguay

Argentina – INAME

Total: 5

Ensayos:

IR: 1 determinación (Total: 5)

Determinación de agua: 5 determinaciones (Total 25)

Poder rotatorio: 3 determinaciones (Total 15)

Valoración HPLC: 5 determinaciones (Total 25)

- Debido a que las reuniones virtuales no resultaron muy efectivas, se decide formar un grupo de discusión vía mail para tratar inicialmente la armonización de los protocolos de los ensayos interlaboratorio y las propuestas de monografías que constan en este acta.

7. OBJETIVOS



7.1 CUMPLIDOS
<ul style="list-style-type: none">- Se trataron todos los puntos de la agenda.- Se agregó a la agenda la armonización y consenso de Monografías y Protocolos para Ensayos Interlaboratorio de: Clorhidrato de Tramadol, Alopurinol y Fosfato de Clindamicina.
7.2 PENDIENTES

8. COMPROMISOS ASUMIDOS Y PLAZOS ESTIPULADOS
<ul style="list-style-type: none">- Se acuerda iniciar el proceso de intercambio de sustancias no controladas: Clorhidrato de Ciproheptadina y Nimodipino por parte de Argentina y Claritromicina, Clortalidona, Clorpropamida y Diclofenac Sódico por parte de Brasil, a partir de mayo del 2014.- Argentina se compromete a enviar por courier las muestras de Nitrato de Econazol para la realización de los ensayos interlaboratorio durante el mes de octubre, y las de Levodopa antes de fin de año.- Argentina y Brasil se comprometen a intercambiar por email los rótulos en el idioma de destino, antes de marzo de 2014.- El CT se compromete a tener las propuestas de las cinco monografías Mercosur citadas en este acta, antes de la próxima reunión presencial.- El CT se compromete a armonizar el formato general del protocolo de los ensayos a realizar en el Estudio Interlaboratorio, antes de la próxima reunión presencial.

9. FECHA DE PRÓXIMA REUNIÓN
Virtual: La fecha se fijará para principios de diciembre, según disponibilidad de la sala.

10. AGENDA DE PRÓXIMA REUNIÓN
<ul style="list-style-type: none">- Evaluar el proceso de intercambio de SQR.- Finalizar la propuesta de monografía de Clorhidrato de Tiamina Mercosur.

Melina Dal Mas
Por la Delegación de Argentina

Pedro Froehlich
Por la Delegación de Brasil

Isabel Slepak
Por la Delegación de Uruguay

Mireya Cannavá
Por la Delegación de Venezuela