



**NORMA TÉCNICA:
GUÍA DE ESPECIFICACIONES DE
PRODUCTO FARMACÉUTICO
TERMINADO
(Versión Compilada Feb.2024)**

**Departamento Agencia Nacional de Medicamentos
Instituto de Salud Pública de Chile**

GUÍA DE ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO FARMACÉUTICO TERMINADO

1. INTRODUCCIÓN
 - 1.1 OBJETIVO
 - 1.2 ANTECEDENTES
 - 1.3 ALCANCE DE LA GUÍA
2. CONSIDERACIONES
3. CONCEPTOS GENERALES
4. ENSAYOS GENERALES
 - 4.1 Descripción
 - 4.2 Dimensiones
 - 4.3 Identificación
 - 4.4 Valoración
 - 4.5 Impurezas
5. ENSAYOS ESPECÍFICOS
 - 5.1 Disolución
 - 5.2 Desintegración
 - 5.3 Dureza/Friabilidad
 - 5.4 Uniformidad de dosis unitaria (o Uniformidad de unidades de dosificación)
 - 5.5 Contenido de agua
 - 5.6 Control microbiológico
 - 5.7 Control de peso
 - 5.8 Control de contenido/volumen
 - 5.9 pH
 - 5.10 Contenido de alcohol
 - 5.11 Redispersión
 - 5.12 Osmolaridad/osmolalidad
 - 5.13 Material particulado
 - 5.14 Endotoxinas bacterianas y/o Pirógenos
 - 5.15 Contenido de preservantes antioxidantes
 - 5.16 Contenido preservantes antimicrobianos
 - 5.17 Tiempo de reconstitución
 - 5.18 Propiedades reológicas
 - 5.19 Distribución del tamaño de partícula
 - 5.20 Esterilidad
 - 5.21 Tipo y material de envase
 - 5.22 Extraíbles/lixiviables
 - 5.23 Pruebas de funcionalidad de los sistemas de entrega
 - 5.24 Funcionalidad de componentes elastoméricos
 - 5.25 Apertura de ampollas de vidrio
 - 5.26 Pruebas para productos para inhalación o nasales
 - 5.27 Productos farmacéuticos biológicos
 - 5.28 Prueba de adherencia
 - 5.29 Prueba de desprendimiento
 - 5.30 Prueba de desprendimiento de la cubierta protectora
6. ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO SEGÚN FORMA FARMACÉUTICA
 - 6.1 Formas farmacéuticas líquidas
 - 6.2 Formas farmacéuticas inyectables
 - 6.3 Formas farmacéuticas sólidas
 - 6.4 Formas farmacéuticas semisólidas
 - 6.5 Sistemas terapéuticos
 - 6.6 Productos para inhalación o nasales
 - 6.7 Ejemplo de producto biológico
7. REFERENCIAS

ABREVIACIONES:

- FDA: U.S. Food & Drug administration
- EMA: European Medicines Agency
- ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- USP: United States Pharmacopeia

BORRADOR

1. INTRODUCCIÓN

1.1 OBJETIVO

El objetivo de esta guía es ayudar en el establecimiento de un conjunto de especificaciones globales para productos farmacéuticos. Proporciona orientación sobre el establecimiento y la justificación de los criterios de aceptación y la selección de procedimientos de ensayo analítico para productos farmacéuticos producidos a partir de principios activos de origen químico sintético o biológico.

1.2 ANTECEDENTES

Una especificación se define como una lista de pruebas/ensayos analíticos, referencias a procedimientos analíticos y criterios de aceptación apropiados, que son límites numéricos, rangos u otros criterios para las pruebas descritas. La especificación establece el conjunto de criterios a los que un producto farmacéutico debe ajustarse para que se considere aceptable para su uso previsto. "Conformidad o cumple con las especificaciones" significa que el producto farmacéutico, cuando se analiza de acuerdo con los procedimientos analíticos adecuados, cumplirá los criterios de aceptación aprobados en las especificaciones de producto terminado.

De acuerdo al Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud, aprobatorio del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos de Uso Humano, las especificaciones corresponden a un documento técnico que define los atributos de una materia prima, material, producto, servicio u otro, y que determina las variables que deben ser evaluadas en éstos, describiendo todas las pruebas y ensayos y análisis utilizados para su determinación y estableciendo los criterios de aceptación o rechazo (Art. 5º, número 29º).

Visto así, las especificaciones son estándares de calidad críticos que son propuestos y justificados por el fabricante/titular de registro, y aprobados por el Instituto de Salud Pública de Chile como condiciones de conformidad.

Las especificaciones forman parte de una estrategia de control total para el producto farmacéutico diseñadas para garantizar la calidad y la consistencia de fabricación del producto lote a lote. Otras partes de esta estrategia incluyen una caracterización completa del producto durante el desarrollo, sobre la cual se basan las especificaciones y el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM); por ejemplo: instalaciones adecuadas, un proceso de fabricación validado, un procedimiento de ensayo analítico validado, verificado o transferido adecuadamente, ensayos a materias primas, controles en proceso, estudios de estabilidad, calificación de proveedores de materias primas, validación de sistemas críticos, validación de limpieza, entre otros.

Las especificaciones se seleccionan para confirmar la calidad del producto farmacéutico, y deben centrarse en aquellas características que se consideran útiles para garantizar la seguridad y la eficacia del producto farmacéutico.

1.3 ALCANCE DE LA GUÍA

El presente documento se ha elaborado basado en farmacopeas reconocidas en nuestro país, en los lineamientos de la FDA, EMA, ICH y OMS, entre otros.

La calidad de los principios activos y de los productos farmacéuticos está determinada por su diseño; desarrollo; controles en proceso; controles BPM y validación de procesos; validación, verificación o transferencia de procedimientos de ensayo analítico; y, por las especificaciones que se les aplica durante el desarrollo y la fabricación. Esta guía aborda las especificaciones, es decir, aquellas pruebas, procedimientos y criterios de aceptación que desempeñan un papel importante para garantizar la calidad del producto farmacéutico en el momento de la liberación y durante el período de vida útil.

Las especificaciones son un componente importante de la garantía de calidad, pero no es el único. Todas las consideraciones enumeradas anteriormente son necesarias para garantizar una producción consistente de productos farmacéuticos de alta calidad.

Esta guía aborda solo el establecimiento de especificaciones de producto farmacéutico terminado con fines de registro sanitario o sus modificaciones posteriores; no alcanzando a las especificaciones de principios activos o productos farmacéuticos empleados en las etapas de investigación clínica del desarrollo de fármacos.

Esta guía establece lineamientos respecto a los criterios de aceptación que se deben establecer para todos los productos farmacéuticos, es decir, los criterios de aceptación generales, y aquellos que se consideran específicos de las formas de dosificación.

Las especificaciones son dinámicas y están sometidas a constante revisión y por lo tanto sujetas a diversos cambios o actualizaciones, de acuerdo a modificaciones que sufran las farmacopeas vigentes y a los avances científicos y desarrollos tecnológicos futuros.

Las formas de dosificación abordadas en esta guía incluyen formas de dosificación oral sólidas, formas de dosificación oral líquidas, parenterales (volumen pequeño y grande), entre otras. Esto no pretende ser una lista exhaustiva ni limitar el número de formas de dosificación a las que se aplica esta guía. Las formas de dosificación presentadas en este documento sirven como modelos, que pueden ser aplicables a otras formas de dosificación no incluidas.

2. CONSIDERACIONES

-En el proceso de registro sanitario o sus modificaciones serán exigibles todos los análisis que estén descritos en las monografías específicas de las farmacopeas reconocidas en nuestro país, debiendo ajustarse toda especificación a cualquiera de estos textos oficiales, lo que se consignará en las correspondientes aprobaciones de registro sanitario y sus anexos o modificaciones posteriores.

-Para los productos que no se encuentren en alguna de las farmacopeas oficialmente reconocidas en el país se deben seguir los lineamientos de la presente guía, considerando la naturaleza del producto, su forma farmacéutica y del o los principios activos que lo componen.

-Será la autoridad sanitaria la que en última instancia, determine cuáles parámetros son los requeridos y cómo serán aprobadas las especificaciones propuestas por el solicitante o titular del registro sanitario.

-En las especificaciones de producto terminado, los ensayos se deben basar en farmacopeas vigentes reconocidas en nuestro país y en el capítulo general respectivo, según corresponda. A la vez, el titular del registro será responsable de mantener actualizadas estas especificaciones según la última versión disponible de la farmacopea que corresponda; específicamente, cuando exista un cambio entre la versión vigente y la versión declarada y aprobada en las especificaciones o metodología analítica. Dependiendo de los cambios entre las versiones, se deberá considerar realizar una validación, revalidación o verificación del método, según corresponda.

-Al momento de una modificación de las especificaciones o de metodología analítica autorizadas en el respectivo registro y tratándose de especificaciones y métodos no establecidos en monografía farmacopeicas, el solicitante de registro o modificación de éste, debe aportar información técnica y científica que avale y justifique dichos cambios, tal como estudios apropiados, análisis estadístico de datos y resultados, información y datos de origen de desarrollo o de proceso de manufactura del producto farmacéutico, datos y resultados de validación del método, entre otros.

- Las técnicas analíticas o ensayos, alternativos -a los establecidos en farmacopeas oficiales- son aquellos que se pueden usar para medir o evaluar un atributo cuando dichos procedimientos controlan la calidad del principio activo o del producto farmacéutico en un grado comparable o superior al ensayo convencional (ejemplo: HPLC, GC, Espectrofotometría UV). Si se proponen

técnicas analíticas o ensayos alternativos, éstos deben cumplir con todo lo indicado en las guías de la FDA, EMA o ICH que estén disponibles y que describan dicha técnica.

En la especificación y metodología analítica se debe indicar y describir tanto el método alternativo y convencional, respectivamente.

Las técnicas o ensayos alternativos, además de estar justificados técnica y científicamente, deben incluir una gestión del riesgo de calidad adecuada (para lo cual se puede emplear como referencia la Guía ICH Q9, "Quality risk management") respecto del uso de la técnica o ensayo alternativo.

Cuando el resultado del método alternativo, aplicado a un producto, se basa en un modelo matemático/quimiométrico/predictivo, se debe analizar cada cierta cantidad de lotes fabricados, un lote con ambos métodos. En estos casos, el muestreo de lotes debe estar justificado estadísticamente, además de tomar en consideración la gestión de riesgo previamente realizada.

La información que debe adjuntar el solicitante para registrar un método alternativo deberá constar de informes de desarrollo del método/modelo, calibración y validación del método/modelo, procedimiento del mantenimiento del método/modelo, procedimiento de muestreo de lotes (lotes que serán analizados por el método convencional y alternativo), procedimiento que contenga límites de control estadísticamente justificados para los resultados obtenidos con el método alternativo y un árbol de decisión para resultados fuera de dichos límites de control, entre otros. Se deben incluir los nombres y versiones de los softwares utilizados para desarrollo, calibración, validación y utilización del modelo matemático/quimiométrico/predictivo.

Por otra parte, al momento de registro o modificación de éste, el Instituto de Salud Pública de Chile puede pedir información y estudios adicionales respecto del método alternativo.

3. CONCEPTOS GENERALES

-Criterios de aceptación de liberación versus criterios de aceptación de vida útil: El concepto de diferentes criterios de aceptación para la liberación frente a las especificaciones de vida útil se aplica a principios activos y a productos farmacéuticos; se refiere al establecimiento de criterios más estrictos para la liberación de un medicamento que los que se aplican a la vida útil. El Instituto aprobará las especificaciones de producto terminado y evaluará las especificaciones de vida útil, sin perjuicio que en ese documento queden señalados los diferentes criterios y sus correspondientes rangos de aceptación en ambos casos.

-Controles en proceso: Los controles en proceso, o pruebas en proceso, tal como se presentan en esta guía, son pruebas que se pueden realizar durante la fabricación del principio activo o del producto farmacéutico, y no como parte del conjunto formal de pruebas que se llevan a cabo antes de la liberación. Estas pruebas no deberán ser repetidas cuando se realicen los ensayos, análisis o controles sobre el producto terminado.

-Controles en proceso para productos biológicos: El diseño adecuado de un proceso y el conocimiento de su capacidad son parte de la estrategia utilizada para desarrollar un proceso de fabricación que sea controlado y reproducible, produciendo un principio activo o un producto farmacéutico que cumpla con las especificaciones. A este respecto, los límites se justifican en función de la información crítica obtenida de todo el proceso, que abarca el período desde el desarrollo inicial hasta la producción a escala industrial.

Las pruebas en proceso sólo se realizan en las etapas de toma de decisiones críticas y en otros pasos donde los datos sirven para confirmar la consistencia del proceso durante la producción del principio activo o del producto farmacéutico. Los resultados de las pruebas en proceso pueden registrarse como límites de acción o informarse como criterios de aceptación. La realización de tales pruebas puede eliminar la necesidad de probar el principio activo o el producto farmacéutico. Las pruebas en proceso para agentes adventicios al final del cultivo celular son un ejemplo de pruebas para las cuales se deben establecer criterios de aceptación.

El uso de “límites de acción interna” por parte del fabricante para evaluar la consistencia del proceso en pasos menos críticos también es importante. Los datos obtenidos durante las ejecuciones de desarrollo y validación deben proporcionar la base para establecer límites de acción provisionales para el proceso de fabricación. Estos límites, que son responsabilidad del fabricante, pueden usarse para iniciar una investigación o una acción adicional. Deben perfeccionarse aún más a medida que se obtengan experiencia y datos de fabricación adicionales después de la aprobación del producto.

La calidad de las materias primas utilizadas en la producción del principio activo (o producto farmacéutico) debe cumplir con los estándares apropiados para su uso previsto. Las materias primas o los reactivos biológicos pueden requerir una evaluación cuidadosa para establecer la presencia o ausencia de agentes nocivos endógenos o adventicios. Los procedimientos que hacen uso de la cromatografía de afinidad (por ejemplo, empleando anticuerpos monoclonales), deben ir acompañados de medidas apropiadas para garantizar que tales impurezas relacionadas con el proceso o posibles contaminantes derivados de su producción y uso, no comprometan la calidad y la seguridad del principio activo o del producto farmacéutico. La información apropiada relativa al anticuerpo debe estar disponible.

La calidad de los excipientes utilizados en la formulación del producto farmacéutico (y en algunos casos del principio activo), así como en los sistemas de envase/cierre, debe cumplir con los estándares farmacopeicos, cuando estén disponibles y sean apropiados. De lo contrario, deben establecerse criterios de aceptación adecuados para los excipientes no farmacopeicos.

-Conceptos estadísticos: Se debe aplicar un análisis estadístico apropiado, cuando sea necesario, a los datos cuantitativos informados. Los métodos de análisis, incluida la justificación y fundamento, deben describirse completamente. Estas descripciones deben ser lo suficientemente claras para permitir el cálculo independiente de los resultados presentados.

-Justificación de las Especificaciones: Cuando se propone una especificación, se debe presentar una justificación para cada procedimiento y para cada criterio de aceptación. La justificación debe referirse a datos de desarrollo, procedimientos farmacopeicos, datos de prueba para principios activos y productos farmacéuticos utilizados en estudios clínicos y toxicológicos, datos de producción y validación de proceso, resultados obtenidos de los estudios de estabilidad a largo plazo y acelerados, entre otros, y según corresponda.

Los siguientes puntos deben tenerse en cuenta al establecer especificaciones científicamente justificables para productos biológicos.

- Las especificaciones están vinculadas al proceso de fabricación.

Las especificaciones deben basarse en los datos obtenidos de lotes utilizados para demostrar la consistencia de la fabricación. Vincular las especificaciones a un proceso de fabricación es importante, especialmente para las sustancias relacionadas con el producto, las impurezas relacionadas con el producto y aquellas relacionadas con el proceso. Los cambios en el proceso y los productos de degradación producidos durante el almacenamiento pueden dar lugar a patrones de heterogeneidad que difieren de los observados en el material utilizado durante el desarrollo preclínico y clínico. Se debe evaluar la importancia de estas alteraciones.

- Las especificaciones deben tener en cuenta la estabilidad del principio activo y del producto farmacéutico.

Se debe considerar, al establecer las especificaciones, la degradación del principio activo y del producto farmacéutico, que puede ocurrir durante el almacenamiento. Debido a la complejidad inherente de estos productos, no existe un único ensayo o parámetro indicador de estabilidad. En consecuencia, el fabricante debe proponer un perfil indicador de estabilidad, cuyo resultado proporcionará la seguridad que se detectarán cambios en la calidad del producto. La determinación de qué pruebas deben incluirse será específica para cada producto. Para este fin se utilizará la Guía ICH Q5C: “*Stability Testing of Biotechnological/Biological Products*”.

- Las especificaciones están vinculadas a los estudios preclínicos y clínicos.

Las especificaciones deben basarse en los datos obtenidos para los lotes utilizados en estudios preclínicos y clínicos. La calidad del material fabricado a escala industrial debe ser representativa de los lotes utilizados en estudios preclínicos y clínicos.

- Las especificaciones están vinculadas a los procedimientos analíticos.

Los atributos críticos de calidad pueden incluir elementos como la potencia, la naturaleza y la cantidad de sustancias relacionadas del producto, las impurezas relacionadas del producto y las impurezas relacionadas con el proceso. Dichos atributos pueden evaluarse mediante múltiples procedimientos analíticos, cada uno de los cuales produce resultados diferentes. En el curso del desarrollo del producto, no es inusual que la tecnología analítica evolucione en paralelo con el producto. Por lo tanto, es importante confirmar que los datos generados durante el desarrollo se correlacionan con los generados en el momento en que se presenta la solicitud de registro.

-Estándares de referencia y materiales de referencia para productos biológicos: Para solicitudes de registro de un producto farmacéutico biológico que contenga nuevas entidades moleculares, es poco probable que exista un estándar internacional disponible. En el momento de la presentación de la solicitud de registro, el fabricante debe haber establecido un material de referencia primario interno¹ adecuadamente caracterizado, preparado a partir de los lotes representativos de los materiales de producción y clínicos. Los materiales de referencia de trabajo internos² utilizados en la prueba de lotes de producción deben calibrarse con este material de referencia primario. Cuando exista un estándar internacional disponible y apropiado, los materiales de referencia deben ser calibrados contra este. Si bien es deseable utilizar el mismo material de referencia para los ensayos biológicos y las pruebas fisicoquímicas, en algunos casos, puede ser necesario un material de referencia separado. Además, puede ser necesario establecer distintos materiales de referencia para las sustancias relacionadas del producto, las impurezas relacionadas con el producto y las impurezas relacionadas con el proceso. Cuando sea apropiado, se debe incluir una descripción de la fabricación y/o purificación de los materiales de referencia en la solicitud. También se debe proporcionar documentación de la caracterización, las condiciones de almacenamiento y la formulación que respalde la estabilidad del material o materiales de referencia.

-Validación de procedimientos analíticos: Al presentar la solicitud de registro, los procedimientos analíticos utilizados en las especificaciones deben estar validados de acuerdo a los requerimientos de las normas correspondientes.

-Límite de acción: Es un valor interno utilizado para evaluar la consistencia del proceso en pasos menos críticos.

-Actividad biológica: Respuesta medible de la actividad o potencia, in vivo o in vitro, que caracteriza a una determinada cantidad de producto farmacéutico, con respecto a un patrón de referencia. Es la capacidad específica del producto para lograr un efecto biológico definido. La potencia es la medida cuantitativa de la actividad biológica.

-Contaminantes: Cualquier material introducido accidentalmente (por ejemplo, especies químicas, bioquímicas o microbianas) y que no están destinados a formar parte del proceso de fabricación del principio activo o del producto farmacéutico.

-Productos de degradación: Variantes moleculares resultantes de cambios en el principio activo y producto farmacéutico o sustancias relacionadas del producto originadas con el tiempo y/o por la acción de, por ejemplo, luz, temperatura, pH, agua, o por reacción con un excipiente y/ o con sistema envase/ cierre inmediato. Tales cambios pueden ocurrir como resultado de la fabricación y/o almacenamiento (por ejemplo, desamidación, oxidación, agregación, proteólisis). Los productos de degradación pueden ser sustancias relacionadas con el producto o impurezas relacionadas con el producto.

¹ Material de referencia primario interno: Un material adecuadamente caracterizado preparado por el fabricante a partir de un lote o lotes representativos con el propósito de realizar ensayos biológicos y pruebas fisicoquímicas a lotes posteriores, y contra el cual se calibra el material de referencia de trabajo interno.

² Material de referencia de trabajo interno: Un material preparado de manera similar al material de referencia principal que se establece únicamente para evaluar y controlar lotes posteriores para el atributo individual en cuestión. Siempre está calibrado contra el material de referencia primario interno.

-Producto de interés: (1) La proteína que tiene la estructura esperada, o (2) la proteína que se espera de la secuencia de ADN y la modificación post-traducciona anticipada (incluyendo glicofomas), y a partir de la modificación “downstream” prevista para producir una molécula biológica activa.

-Impureza para productos biológicos: Cualquier componente presente en el principio activo o en el producto farmacéutico que no sea el producto de interés, una sustancia relacionada con el producto o un excipiente, incluidos los componentes del tampón. Puede estar relacionado con el proceso o con el producto.

-Potencia: La medida de la actividad biológica usando un ensayo biológico cuantitativo adecuado (también llamado ensayo de potencia o bioensayo), basado en el atributo del producto que está vinculado a las propiedades biológicas relevantes.

-Parámetro crítico del proceso de manufactura (CPP, por sus siglas en inglés): Un parámetro de proceso cuya variabilidad tiene un impacto en un atributo crítico de calidad (CQA) y, por lo tanto, debe monitorearse o controlarse para garantizar que del proceso se obtengan productos con la calidad requerida.

-Atributo crítico de calidad (CQA, por sus siglas en inglés): Una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe estar dentro de un límite, rango o distribución establecidos para garantizar la calidad requerida del producto.

-Ranurado funcional: Es el ranurado con fines de fraccionamiento para producir varias porciones o fragmentos de un comprimido. Los productos que presenten un ranurado funcional deben poseer en sus especificaciones ensayos que aseguren, entre otros, una masa uniforme de las porciones y una disolución adecuada de los fragmentos. El ranurado funcional de comprimidos debe estar autorizado en el registro sanitario.

4. ENSAYOS GENERALES

4.1 Descripción: Se debe hacer una completa descripción cualitativa de la forma farmacéutica, que incluya aspecto, forma, color, olor, u otros. La descripción debe ser de todas las partes que compongan el producto y del resultado de la mezcla de estas partes, cuando corresponda. Por ejemplo, la especificación de un polvo para solución inyectable debe estar indicada en la especificación para el polvo sin reconstituir, solvente (si está incluido) y polvo reconstituido con solvente. En el último caso, se debe indicar el volumen para realizar la reconstitución y tipo de solvente, cuando corresponda. Si alguna de estas características cambia durante la fabricación o el almacenamiento, este cambio debe investigarse y deben tomarse las medidas adecuadas. Los criterios de aceptación deben incluir la apariencia final aceptable. Si hay cambios de color durante el almacenamiento, debe existir un procedimiento cuantitativo apropiado.

4.2 Dimensiones: En el caso de los comprimidos sin recubrir y con recubrimiento pelicular (identificados por su nombre en inglés como “*film-coated tablets*” y tratándose de un recubrimiento no funcional en términos de la liberación del principio activo) se debe declarar sus dimensiones en la hoja de especificaciones de producto terminado, aun cuando sea controlado durante el proceso productivo. En el caso de las cápsulas y cápsulas blandas, bastará con declarar el número de la cápsula o el molde. Las dimensiones del producto farmacéutico serán excluidas de las especificaciones en los comprimidos con recubrimiento; sin embargo, las dimensiones del núcleo deben ser presentadas en el expediente de registro.

4.3 Identificación: Las pruebas de identificación deben establecer la identidad del (de los) principio (s) activo(s) en el producto farmacéutico y éstas deben poder discriminar entre sustancias de estructuras parecidas a la del principio activo. Las pruebas de identidad deben ser específicas para el principio activo, por ejemplo, la espectroscopía infrarroja. Cabe destacar que la identificación por un solo método, por ejemplo: tiempo de retención cromatográfica, no se considera específico. Sin embargo, el uso de dos procedimientos cromatográficos, donde la separación se basa en principios diferentes, o la combinación de pruebas en un solo procedimiento es aceptable, como por ejemplo HPLC / UV arreglo de diodos, HPLC / MS o GC / MS.

4.4 Valoración: Debe ser específica e indicadora de estabilidad para determinar la potencia o contenido de principio activo del producto. En los casos donde exista una valoración no específica, por ejemplo, una titulación, debería utilizarse además un ensayo satisfactorio para impurezas, cuando son especificadas. Lo mismo ocurre cuando existe evidencia de interferencia de los excipientes.

4.5 Impurezas: Los ensayos de sustancias relacionadas, productos de degradación, solventes residuales e impurezas elementales, entre otros, son parte de este punto. Deben ser declaradas como un porcentaje del principio activo, o ser cuantificadas contra un estándar y/o identificadas, según corresponda.

Las impurezas y sus límites de aceptación deben ser los indicados en la monografía individual del producto de las farmacopeas reconocidas en nuestro país. Si el producto no presenta monografía en alguna farmacopea reconocida, la forma de establecer los tipos de impurezas y sus respectivos límites para un producto farmacéutico terminado, se encuentran en directrices de la Guía de estabilidad y en los documentos de la ICH, FDA, EMA y capítulos generales de farmacopeas reconocidas en nuestro país, según el tipo de impureza a evaluar. En general, la especificación de impurezas debe fundamentarse sobre una evaluación científica de los perfiles de degradación obtenidos en los lotes de producto utilizados para los estudios de seguridad y desarrollo clínico y en estudios de estabilidad, en conjunto con una consideración del perfil de degradación de lotes de producto farmacéutico fabricados mediante el proceso de manufactura a escala industrial.

Las impurezas se pueden clasificar, de forma general, en impurezas orgánicas, impurezas elementales y solventes residuales. Sin embargo, existen otros tipos de impurezas las que deben considerarse según el proceso de producción, materias primas, estabilidad del principio activo, entre otros.

4.5.1 Impurezas orgánicas: principalmente pueden surgir durante el proceso de fabricación, almacenamiento del medicamento y/o provenir de las materias primas. Ejemplo de este tipo de impurezas son los productos de degradación, sustancias relacionadas, entre otros.

Los límites de productos de degradación se basan en aplicar un juicio científico establecido a los datos disponibles sobre seguridad y estabilidad del producto farmacéutico, datos que incluyen rutas de degradación del principio activo, el proceso de fabricación del producto, interacciones conocidas de los excipientes y/o con el envase primario, estudios de evaluación de seguridad (calificación toxicológica de impurezas), estudios de estabilidad realizados en las condiciones de almacenamiento recomendadas, estudios adicionales que pudieran brindar mayor información sobre el perfil de estabilidad del producto farmacéutico, y perfil de degradación de lotes de producto farmacéutico fabricados mediante el proceso de manufactura a escala industrial.

Las especificaciones de las impurezas orgánicas deben incluir límites para impurezas individuales especificadas, individuales no especificadas y totales.

Los límites de impurezas orgánicas podrán ser establecidos según monografía individual de producto de alguna farmacopea reconocida oficialmente. Si no existe monografía individual o ésta no establece control de impurezas, los límites de impurezas orgánicas deben ser establecidos según capítulos generales farmacopeicos o guías aplicables, tales como:

- USP <466> (para impurezas totales),
- USP <476> (para impurezas individuales),
- USP <1086> (para impurezas totales e individuales),
- ICH Q3B, entre otras guías técnicas.

Las impurezas que sean mutagénicas deben cumplir con los límites establecidos según normativa específica vigente (por ejemplo, resoluciones ISP y farmacopeas), o en su defecto deben cumplir con lo establecido por agencias de alta vigilancia sanitaria o guías técnicas aplicables (por ejemplo, la guía ICH M7).

4.5.2 Impurezas elementales: pueden surgir en el proceso de fabricación y/o provenir de las materias primas. Normalmente son conocidas e identificables, e incluyen principalmente: metales pesados, metales residuales, sales inorgánicas, coadyuvantes de filtración, entre otros.

4.5.3 Disolventes Residuales: Son impurezas orgánicas volátiles que se utilizan o producen durante la síntesis de principios activos o excipientes, o durante la fabricación de productos farmacéuticos. Estas impurezas volátiles no se eliminan por completo desde las entidades anteriormente nombradas mediante técnicas habituales de manufactura. Por ejemplo, cuando se realiza un recubrimiento de comprimidos se puede utilizar algunos solventes/disolventes — ejemplo: cloruro de metileno, entre otros— los cuales, al finalizar el proceso de fabricación se declaran como eliminados del producto terminado. Sin embargo, debe existir un ensayo en las especificaciones de producto terminado que asegure que cada lote fabricado cumple con los niveles aceptables de cada disolvente utilizado en los procesos o que se hubiese producido en el proceso de fabricación. Es decir, cuando un producto farmacéutico terminado pudiese contener disolventes residuales, ya sea por los motivos anteriormente descritos, se hace necesario que se cumpla con los límites de concentración máximos permitidos de disolventes residuales indicado en farmacopeas reconocidas en nuestro país.

El ensayo de cualquier tipo de impurezas y su criterio de aceptación o límite debe estar claramente informado en la especificación de producto terminado y en la metodología analítica correspondiente.

Si el producto farmacéutico posee una monografía individual o si las posibles impurezas del producto poseen un capítulo general específico en una farmacopea reconocida oficialmente en nuestro país, y el titular de registro no declaró especificaciones adecuadas para tales impurezas, según los requisitos de esta guía, se dará por entendido que el producto debe cumplir los criterios de aceptación o límites de concentración máximos permitidos indicados para las impurezas en dichas monografías o capítulos generales.

Si se requiere, el Instituto de Salud Pública de Chile podrá aplicar ensayos de impurezas farmacopeicas y sus límites a productos farmacéuticos por motivo de vigilancia del mercado (incluso en los casos que se ha demostrado que no existe degradación del principio activo en un producto farmacéutico), o también puede aplicar ensayos de impurezas y límites adecuados por motivo de una alerta a nivel nacional o internacional.

5. ENSAYOS ESPECÍFICOS

5.1 Disolución: Es un método para evaluar el desempeño de las unidades de dosificación o sus fracciones. En otras palabras, es un método para determinar la liberación y posterior disolución de un principio activo en un medio de prueba (medio de disolución), a partir de la forma farmacéutica que lo contiene. La prueba implica el control de una serie de variables que afectan el patrón de flujo hidrodinámico en la interfaz sólido-líquido y determinan la obtención de resultados reproducibles.

Se exigirá este ensayo a todas las formas farmacéuticas orales sólidas, tales como comprimidos, cápsulas (duras y blandas), suspensiones orales, polvos para suspensión oral, entre otras según lo establezcan las monografías y los capítulos generales de las farmacopeas reconocidas en Chile. También se exigirá para sistemas transdérmicos y otras formas farmacéuticas en la que la liberación del principio activo no sea convencional. Para emulsiones y otras formas farmacéuticas no indicadas en esta sección, se exigirá el ensayo de disolución siempre que la monografía de alguna farmacopea reconocida oficialmente lo requiera o cuando la liberación del principio activo desde la forma farmacéutica es crítica para el desempeño y eficacia del producto. Para comprimidos que poseen un ranurado funcional, se debe establecer una prueba de disolución para los fragmentos del comprimido, adicionalmente al ensayo de disolución establecido para el comprimido completo.

Para las formas farmacéuticas de liberación inmediata, la medición de un punto único de muestreo normalmente se considera adecuada. Para las formas farmacéuticas de liberación modificada (liberación prolongada o retardada, entre otras), se deben establecer condiciones de prueba y procedimientos de muestreo apropiados. Se debe realizar mediciones de varios puntos de muestreo para las formas farmacéuticas de liberación prolongada (mínimo 3 puntos de muestreo; estos puntos pueden ser al tiempo de ensayo cuando se obtenga alrededor de 20-30% de principio activo disuelto, alrededor de 50% y cuando se haya logrado un 80% de principio activo disuelto; si no es posible lograr un 80%, entonces el último punto de muestreo debería ser el tiempo cuando se ha alcanzado el estado de meseta de disolución). Para productos de liberación retardada, son apropiadas las pruebas de dos etapas (utilizando diferentes medios de disolución en sucesión o en paralelo, según corresponda). En estos casos, al diseñar las pruebas y los criterios de aceptación es importante tener en cuenta qué individuos utilizarán el producto farmacéutico (por ejemplo, personas mayores aclorhídricas).

Para los productos farmacéuticos de liberación inmediata que han demostrado que los cambios en la tasa de disolución afectan significativamente la biodisponibilidad, es deseable desarrollar condiciones de ensayo de disolución que puedan distinguir lotes con biodisponibilidad inaceptable. Si los cambios en la formulación o en las variables del proceso afectan significativamente la disolución y dichos cambios no están controlados por otro aspecto de la especificación, también es apropiado adoptar condiciones de prueba de disolución que puedan distinguir estos cambios.

Cuando la disolución afecta significativamente la biodisponibilidad, los criterios de aceptación se deben establecer para rechazar lotes con biodisponibilidad inaceptable. De lo contrario, se deben establecer las condiciones de prueba y los criterios de aceptación que cumplen los lotes clínicamente aceptables cuando los productos son innovadores, o condiciones o criterios que rechacen lotes de productos de fabricación defectuosa cuando los productos son de fuente múltiple, cuando corresponda.

En general, para un ensayo de disolución de un producto farmacéutico de liberación inmediata que posea una rápida disolución y un principio activo de alta solubilidad (principios activos de clase 1 y 3, según el sistema de clasificación biofarmacéutica), es suficiente una especificación de un punto de muestreo en donde se asegure un 80 a 85 % disuelto de principio activo a los 60 minutos o menos tiempo, es decir el valor *Q* (criterio de aceptación o tolerancia) puede ser establecido entre 75 a 80 %, según corresponda. Cuando exista una disolución lenta o una baja solubilidad del principio activo (principios activos de clase 2 y clase 4, según el sistema de clasificación biofarmacéutica), es recomendable establecer una especificación de dos puntos temporales, en donde el primer punto temporal de muestreo debe ser a los 15 minutos (cuyo criterio de aceptación se establece como un rango de porcentaje de disolución), y el segundo punto y su criterio de aceptación se establece de forma similar a los productos con una especificación de un punto de muestreo, asegurando un 85% de disolución.

Para productos farmacéuticos de liberación prolongada, la correlación *in vitro-in vivo* (CIVIV) se puede utilizar para establecer criterios de aceptación cuando los datos de biodisponibilidad humana están disponibles para formulaciones que muestran diferentes tasas de liberación. Cuando dichos datos no estén disponibles y no se pueda demostrar que la liberación del fármaco sea independiente de las condiciones de prueba *in vitro*, los criterios de aceptación deben establecerse sobre la base de los datos de lotes disponibles. Normalmente, para productos con liberación prolongada, el rango recomendado para establecer el criterio de aceptación de cualquier punto temporal de muestreo de la especificación del ensayo es $\pm 10\%$ (variabilidad total 20 %) respecto de los valores porcentuales promedios obtenidos a partir de lotes disponibles y representativos. Una variabilidad mayor puede ser respaldada con un estudio de bioequivalencia.

Especificaciones del ensayo de disolución según solicitud de registro

Caso A: Para solicitud de registro de productos farmacéuticos que contienen un nuevo principio activo las especificaciones deben basarse en las características de disolución de los lotes utilizados en ensayos clínicos, en estudios confirmatorios de biodisponibilidad y/o estudios de equivalencia terapéutica. Si la formulación destinada a la distribución difiere significativamente del producto farmacéutico utilizado en ensayos clínicos, se recomienda ejecutar pruebas de disolución y bioequivalencia entre las dos formulaciones a fin de justificar las especificaciones. El ensayo de disolución debe ser discriminativo (ver puntos 5.1.1 a 5.1.11).

Caso B: Si se somete al procedimiento simplificado de registro, un producto farmacéutico que posee monografía individual en alguna farmacopea reconocida en nuestro país o recomendación de condiciones del ensayo de disolución de la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de América, se podría aplicar el ensayo de disolución indicado en dichas referencias. En este caso, las condiciones de ensayo deben ser idénticas a lo indicado en las referencias.

Para referencias o recomendaciones que no establezcan el o los tiempos de muestreo y el criterio de aceptación (tolerancia/tiempo) del ensayo, estos deben ser justificados presentando un informe que contenga los datos, resultados y gráfico de un perfil de disolución utilizando 12 unidades de producto farmacéutico de por lo menos un lote representativo, además de adjuntar una evaluación y conclusión al respecto. Cuando sea posible, para obtener el perfil de disolución, se debería utilizar un lote de producto con el cual se demostró equivalencia terapéutica, de lo contrario se debe utilizar un lote posterior cuyo proceso de manufactura mantenga el estado validado. Los perfiles de disolución deben tener puntos de muestreo temporales que permitan obtener un conocimiento adecuado de la fase ascendente y de la fase de meseta del perfil de disolución.

CASO C: Por otra parte, si un producto farmacéutico que es registrado mediante el procedimiento simplificado de registro, no posee monografía individual farmacopeica o requiere someterse a un ensayo de disolución distinto a lo indicado en la monografía farmacopeica, el ensayo de disolución que se debe aplicar al producto farmacéutico debe poseer condiciones que hayan demostrado ser discriminativas (ver puntos 5.1.1 a 5.1.11), y al mismo tiempo deben poseer criterios de aceptación en sus especificaciones que permitan rechazar lotes de productos farmacéuticos con características de disolución no aceptables (problema derivado de la fabricación o materias primas) y/o con biodisponibilidad inaceptable.

Poder discriminador/ensayo de disolución discriminativo

Entiéndase como ensayo de disolución discriminativo al ensayo que posee la capacidad de rechazar lotes inaceptables de producto, a través de resultados de ensayo de disolución, ya sea por motivo de características inaceptables de biodisponibilidad o de la fabricación del producto. Otra definición de un ensayo de disolución discriminativo es la capacidad del ensayo para discriminar entre lotes fabricados con diferentes parámetros críticos del proceso de manufactura y/o atributos críticos de material (por ejemplo, atributos del principio activo) que puedan tener un impacto en la biodisponibilidad. Idealmente, todos los lotes no bioequivalentes deben detectarse mediante los resultados de los ensayos de disolución *in vitro*.

En el caso de requerir demostrar que un ensayo de disolución es discriminativo para un determinado producto, como mínimo, se debe realizar lo indicado a continuación desde el punto 5.1.1 al 5.1.11:

5.1.1 Se deben informar los resultados individuales y promedios de cada tiempo de muestreo y de cada posición (posición se entiende como: número de vaso, celda, u otro), y gráficos de los perfiles de disolución (por lo general % disuelto de principio activo versus tiempo) de cada condición de ensayo probada, utilizando unidades de lotes representativos de producto farmacéutico terminado y lotes de producto con modificaciones. Se entiende como modificación de un producto farmacéutico para el desarrollo de un ensayo de disolución a: (a) un cambio cuantitativo de su

formulación (no se admite omisión completa de uno o más excipientes), (b) cambio de atributo de su principio activo (por ejemplo, tamaño de partícula), (c) cambio de parámetro(s) de producción (por ejemplo, dureza, espesor de recubrimiento), (d) entre otros dependiendo de las características de la fórmula del producto, forma farmacéutica y de su proceso de fabricación. Estas modificaciones deben estar relacionadas con los parámetros críticos del proceso de manufactura y/o atributos críticos de material que pudiesen afectar la liberación de principio activo desde la forma farmacéutica en estudio.

Los perfiles de disolución presentados deben tener puntos de muestreo temporales que permitan obtener un conocimiento adecuado de la fase ascendente y de la fase de meseta del perfil de disolución.

5.1.2 Descripción detallada de cada condición de ensayo probada. Por ejemplo: se debe indicar el aparato, el medio de disolución, el o los tiempos de muestreo, la velocidad de rotación, el flujo, el tipo y las características de dispositivos de sumersión o hundimiento, entre otros según corresponda.

Las distintas condiciones de los ensayos de disolución probados deben ser establecidas siguiendo lo indicado en los capítulos generales de farmacopeas reconocidas en nuestro país y guías técnicas o recomendaciones de la FDA y EMA que poseen información sobre el tema de desarrollo de estos ensayos. Por ejemplo, el capítulo general <1092> de la USP "Procedimiento de Disolución: Desarrollo y Validación" brinda información útil al respecto. No se aceptarán solventes orgánicos como medios de disolución.

5.1.3 Descripción de la fórmula de los lotes de producto farmacéutico terminado y sus modificaciones. Como mínimo, la fórmula debe indicar la masa y porcentaje relativo de cada componente (principio(s) activo(s) y excipientes).

5.1.4 Si es posible, analizar la relación entre los perfiles de disolución obtenidos en los puntos anteriores con datos de estudios de biodisponibilidad de cada lote evaluado (producto farmacéutico y sus modificaciones), para justificar la condición de ensayo y su especificación.

5.1.5 Si es posible, evaluar lotes de producto farmacéutico con diferentes comportamientos *in vivo* o lotes de producto que poseen solo parámetros farmacocinéticos aceptables, incluidos durante el desarrollo farmacéutico. De esta manera se debería establecer una especificación para el ensayo de disolución que permita liberar lotes de producto con parámetros farmacocinéticos aceptables.

5.1.6 Si es posible y cuando corresponda, utilizar datos de correlación *in vitro-in vivo* (CIVIV) para justificar la especificación del ensayo de disolución del producto.

En los puntos 5.1.4, 5.1.5 y 5.1.6, la especificación debe ser capaz de rechazar lotes de producto que poseen características de biodisponibilidad no adecuada. Además, la aplicación de estos puntos (5.1.4, 5.1.5 y 5.1.6) debe estar justificada según alcance, requisitos y exigencias de guías para la industria, de guías técnicas, o recomendaciones de la FDA o la EMA que traten los temas indicados en dichos puntos.

5.1.7 De no ser posible cumplir con los puntos 5.1.4, 5.1.5 y 5.1.6, se debe establecer una especificación para el ensayo que permita rechazar lotes de producto con características de disolución *in vitro* no adecuadas, es decir, la especificación debe rechazar lotes de producto con problemas generados durante la manufactura. En estos casos, como las condiciones del ensayo de disolución se definen en función de su capacidad para detectar discrepancias entre lotes con diferentes atributos de calidad, y considerando que las discrepancias entre lotes son de relevancia *in vivo* desconocida, no se puede afirmar que las condiciones establecidas para el ensayo de disolución sean discriminativas *in vivo*.

5.1.8 Evaluación ordenada de los resultados obtenidos.

5.1.9 Conclusión. Esta debe indicar y justificar técnica y científicamente cuáles son las condiciones de ensayo de disolución y su criterio de aceptación definitivas a registrar.

En algunas ocasiones, para los productos farmacéuticos de liberación inmediata que contienen principios activos de clase 1 o clase 3 según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (que poseen una solubilidad muy alta en el rango de pH fisiológico) y que demostraron una rápida o muy rápida disolución, no siempre es posible detectar diferencias en el comportamiento de disolución cuando se utilizan lotes de producto con modificaciones según el punto 5.1.1 de esta sección. Cuando esto ocurra, y sea demostrado técnica y científicamente siguiendo un procedimiento de desarrollo apropiado de un ensayo de disolución, el ensayo de disolución propuesto se considerará adecuado.

5.1.10 Finalmente, las condiciones del ensayo y el criterio de aceptación propuesto deben estar indicados en las Especificaciones de Producto Terminado.

5.1.11 El criterio de aceptación y condición de ensayo propuesto por el titular o solicitante de registro puede ser ajustado por el Instituto de Salud Pública de Chile en base a la información brindada en los puntos anteriores e información adicional solicitada al titular o solicitante de registro.

Consideraciones adicionales:

-Para el ensayo de disolución de productos con principios activos con estrecho margen terapéutico o productos donde existe un conocimiento previo del comportamiento de disolución (por ejemplo, comprimidos sublinguales u bucodispersables/orodispersables con cierta absorción bucal), el Instituto de Salud Pública de Chile evaluará las condiciones del ensayo y sus criterios de aceptación propuestos caso a caso al momento del registro sanitario o modificación.

- En algunos casos las pruebas de disolución pueden ser reemplazadas por pruebas de desintegración (ver punto 5.2 Desintegración). En estos casos, el ensayo de disolución y la prueba de desintegración deben ser declarados en las Especificaciones de Producto Terminado. El ensayo de disolución será considerado como un método primario (método convencional) y la prueba de desintegración como un método alternativo para la liberación de un lote de producto farmacéutico para su uso.

-El criterio de aceptación del ensayo de disolución debe estar claramente informado en la especificación de producto terminado y en la metodología analítica correspondiente. De no ser así, se dará por entendido que el producto se ajusta al criterio de aceptación (tolerancia/tiempo) y tablas de aceptación indicados en la Farmacopea de Estados Unidos de América (USP) o en alguna otra farmacopea oficialmente reconocida que los contenga.

-El criterio de aceptación y condición de ensayo propuesto por el solicitante de registro puede ser ajustado por el Instituto de Salud Pública de Chile en base a los datos, resultados, perfiles de disolución, estudios *in vivo* (cuando corresponda), e información adicional solicitada al titular del registro.

-Los solicitantes o titulares de registro pueden utilizar los lineamientos de las guías técnicas o recomendaciones de la FDA o EMA que tratan el tema de establecimiento de especificaciones de ensayos de disolución para productos farmacéuticos. Sin embargo, se debe cumplir con todos los requisitos que indica la guía utilizada, la cual debe ser identificada adecuadamente en los documentos de solicitud registro o modificación de éste, y se debe presentar al Instituto de Salud Pública de Chile todos los datos necesarios de desarrollo del ensayo de disolución que justifiquen adecuadamente las condiciones del ensayo y sus criterios de aceptación.

5.2 Desintegración: Para productos sólidos orales de liberación convencional con principios activos que pertenecen a la Clase 1 o 3 del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (altamente solubles) y que demostraron ser de disolución muy rápida en el rango fisiológico (en este caso, disolución mayor o igual a 85% en 15 minutos en medios de pH 1,2; 4,5 y 6,8), la prueba de desintegración — ejecutada según recomendaciones farmacopeicas— puede ser utilizada en lugar del ensayo de disolución, siempre y cuando se demuestre una relación/comparación apropiada entre el ensayo de disolución establecido y la prueba de desintegración del producto farmacéutico, o si el ensayo de desintegración demuestra ser más discriminativo que el ensayo de disolución para el producto. Se debe proporcionar información de desarrollo que respalde la solidez de la formulación y el proceso de fabricación con respecto a la selección del ensayo de desintegración versus la disolución. En estos casos, el ensayo de disolución y la prueba de desintegración deben ser incluidas en las Especificaciones de Producto Terminado correspondiente. El ensayo de disolución será considerado como un método primario y la prueba de desintegración como un método alternativo para la liberación de un lote de producto farmacéutico para su uso.

El criterio de aceptación para el ensayo de desintegración corresponde a lo indicado en monografías farmacopeicas del producto, o a lo indicado en los capítulos generales de farmacopeas reconocidas en nuestro país que traten el tema. En caso que lo anterior no sea posible, se debe justificar técnica y científicamente el criterio de aceptación.

5.3 Dureza/Friabilidad: Normalmente son considerados como controles en proceso y deben ser establecidos como tales en las Especificaciones de Producto Terminado. Cuando estas características tengan un impacto en la calidad final del producto, por ejemplo en los comprimidos de liberación inmediata, sin recubrir, con recubrimiento pelicular (film tabs) o masticables, entre otros, deben ser incluidas en las Especificaciones como un ensayo de liberación, no como un ensayo de control en proceso.

- Dureza (fuerza de ruptura): (i) En la metodología analítica, se debe indicar la orientación del comprimido entre las platinas para realizar la prueba, teniendo en cuenta los ranurados. (ii) Por lo general, el promedio de dureza es suficiente para controlar la calidad del producto. Sin embargo, cuando la dureza del producto es crítica, se debe disponer de un criterio de aceptación para los valores individuales y promedio de dureza de la muestra de comprimidos.
- Friabilidad: Para la mayoría de los productos se permite una pérdida de peso de no más de 1,0 %, y además, la prueba no cumple si se encuentran comprimidos agrietados, segmentados o rotos en la muestra después de realizado el ensayo, independiente si se ha cumplido el porcentaje de pérdida de peso.

5.4 Uniformidad de dosis unitaria (o Uniformidad de unidades de dosificación): Este término no se debe confundir con los ensayos de uniformidad de dosis liberada de productos aerosoles, atomizadores o polvos nasales o para inhalación. El término uniformidad de dosis unitaria incluye un control que puede ser mediante el peso/masa (Variación de peso) o mediante el contenido de principio activo en la forma de dosificación (Uniformidad de contenido); el procedimiento a utilizar debe ser farmacopeico. El tipo de control a realizar, variación de peso o uniformidad de contenido, depende del tipo y subtipo de la forma farmacéutica, dosis y proporción del principio activo contenido en esta, según lo indicado en los capítulos generales que tratan el tema de uniformidad de dosis unitaria en las farmacopeas reconocidas en nuestro país.

Para productos líquidos orales, polvos que se reconstituyen para formar una solución oral y productos parenterales, este concepto puede aplicarse tanto a los envases de dosis única como a los de dosis múltiples.

Para productos líquidos orales y polvos que se reconstituyen para formar una solución oral, la unidad de dosificación se considera la dosis típica que toma el paciente. Si la dosis unitaria real, según la toma el paciente, se controla, puede medirse directamente o calcularse, según el peso total medido o el volumen del medicamento dividido por el número total de dosis esperadas. Si el equipo de dispensación (como los gotarios de medicamentos o las puntas de gotarios para botellas) es parte integral del empaque, este equipo debe usarse para medir la dosis. De lo contrario, debe utilizarse una medida de volumen estándar. El equipo de dispensación que se utilizará normalmente se determina durante el desarrollo.

En la “Especificación de Producto Terminado” para el ensayo de uniformidad de dosis unitaria se debe indicar: (i) el tipo de control (variación de peso o uniformidad de contenido), (ii) el valor de L1 y L2 (a menos que una farmacopea vigente reconocida en nuestro país indique otro criterio), y (iii) el capítulo general de farmacopea que se utiliza como referencia (incluyendo la versión de la farmacopea utilizada). Sin embargo, la descripción de las etapas del ensayo y la forma de calcular el valor AV (valor de aceptación) y límites para la segunda etapa del ensayo, deben quedar descritas adecuadamente en la metodología analítica.

A menos que la monografía individual de un producto en las farmacopeas oficialmente reconocidas diga lo contrario, se debe adoptar L1=15,0 y L2=25,0.

5.5 Contenido de agua: Esta prueba es importante en los casos en que se sabe que el principio activo es higroscópico o se degrada por efecto de la humedad o cuando se sabe que el principio activo contenido en el producto farmacéutico es un hidrato estequiométrico. Los criterios de aceptación pueden justificarse con datos sobre los efectos de la hidratación o la absorción de humedad. Para los productos orales que requieren reconstitución, parenterales no acuosos y para los productos parenterales de reconstitución, se debe proponer un criterio de prueba y aceptación para el contenido de agua cuando sea apropiado. En algunos casos, un procedimiento de Pérdida por Secado puede considerarse adecuado si está justificado técnicamente, con datos sobre los efectos de la hidratación o la absorción de humedad, que debe haber sido caracterizado adecuadamente durante el desarrollo del producto; sin embargo, se prefiere un procedimiento de detección que sea específico para el agua (por ejemplo, la valoración de Karl Fischer). Debe incluirse esta prueba aun cuando no se solicite en monografías oficiales, si para un producto farmacéutico determinado el contenido de agua es un atributo crítico de la calidad.

5.6 Control microbiológico: Incluye límite microbiano y ausencia de microorganismos específicos en productos no estériles.

Comprimidos (recubiertos y no recubiertos) y cápsulas duras. Una o más de estas pruebas también pueden ser aplicables a cápsulas blandas y gránulos:

El ensayo de límite microbiano se considera un atributo de Buenas Prácticas de Manufactura, así como de aseguramiento de la calidad. En general, es aconsejable testear el producto farmacéutico a menos que sus componentes se evalúen antes de su fabricación y el proceso de fabricación sea conocido, a través de estudios de validación, y éste no conlleve un riesgo de contaminación o proliferación microbiológica significativa.

Deben establecerse criterios de aceptación para el recuento total de microorganismos aeróbicos, el recuento total de levaduras y mohos, y la ausencia de bacterias objetables específicas (por ejemplo, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*). Estos deben ser determinados por procedimientos farmacopeicos.

El tipo de prueba(s) microbiana(s) y criterios de aceptación debe basarse en la naturaleza del principio activo, el método de fabricación y el uso previsto del medicamento. Con una justificación científica aceptable, podría proponerse no realizar la prueba de Control o límites microbiológicos para formas de farmacéuticas sólidas. Sin embargo, todos los productos farmacéuticos naturales o de origen vegetal, deben declarar este ensayo en sus especificaciones.

Líquidos orales: El ensayo de límite microbiano se considera un atributo de Buenas Prácticas de Manufactura, así como de aseguramiento de la calidad.

Con antecedentes científicos que lo justifique, puede ser posible no proponer pruebas de límites microbianos para polvos destinados a la reconstitución como líquidos orales. Sin embargo, si el producto posee un solvente para reconstitución, este debe ser controlado.

Deben establecerse criterios de aceptación para el recuento total de microorganismos aeróbicos, el recuento total de levaduras y mohos, y la ausencia de bacterias objetables específicas (por ejemplo, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*). Estos deben ser determinados por procedimientos farmacopeicos.

Otras formas farmacéuticas no estériles: Deben ser controladas según procedimientos farmacopeicos.

Criterios de Aceptación:

Los criterios de aceptación deben establecerse según requerimientos de farmacopeas reconocidas en nuestro país. Teniendo en consideración la forma farmacéutica, vía de administración y formulación.

Además, debe quedar consignado en la especificación el nombre de la farmacopea utilizada como referencia, capítulo general y el método específico si el capítulo tiene más de uno (Ejemplo: USP <61>; Filtración por membrana).

5.7 Control de peso: Debe indicarse el valor teórico y sus límites de aceptación.

Para comprimidos que poseen ranurado funcional, se debe establecer una prueba de control de peso farmacopeico para los fragmentos del comprimido, adicionalmente al ensayo de control de peso establecido para el comprimido completo.

5.8 Control de contenido/volumen: En ocasiones, es necesario que se evalúe el contenido de masa/volumen o volumen de entrega de ciertos productos. En estos casos, se debe aplicar algún ensayo que se encuentre descrito en alguna de las farmacopeas reconocidas en nuestro país que evalúe dicha característica en productos farmacéuticos, considerando la forma farmacéutica y el tipo de envase del producto (monodosis, multidosis, cartuchos o jeringas prellenadas, envase de unidades múltiples, envases unitarios, entre otros). Algunos ejemplos de estos ensayos farmacopeicos son los siguientes: (i) Contenido de envases para inyectables, (ii) Llenado mínimo para cremas, geles, lociones, ungüentos, pastas, polvos, aerosoles y atomizadores envasados, (iii) Volumen de entrega de preparaciones líquidas orales, entre otros ensayos. Estos ensayos deben aplicarse de acuerdo al procedimiento descrito en alguna farmacopea oficialmente reconocida, según sea el caso. Los criterios de aceptación o tolerancias para dichos ensayos se encuentran descritos en las monografías oficiales del producto o capítulos generales de farmacopeas reconocidas en nuestro país.

5.9 pH: Debe ser declarado para formas farmacéuticas que sean soluciones acuosas (incluye soluciones que se generaron a partir de un polvo para reconstitución) y el rango de pH debe ser justificado. Esto último, si es que no existe una monografía de producto en alguna farmacopea reconocida en nuestro país, que indique el criterio de aceptación para el ensayo de pH. En las especificaciones debe declararse el rango de pH de aceptación, la temperatura de la medición y se debe indicar si el producto debe ser diluido o reconstituido previo a la medición de pH, declarando el solvente y volumen a utilizar para dicho fin.

5.10 Contenido de alcohol: Debe incluirse esta prueba aun cuando no se solicite en monografías oficiales, si para un producto farmacéutico determinado el contenido de alcohol es un atributo crítico de la calidad.

5.11 Redispersión: Para las suspensiones orales e inyectables que se depositan en el envase primario durante el almacenamiento (suspensiones que producen sedimentos), los criterios de aceptación para la redispersión deben ser apropiados. Agitar puede ser un procedimiento apropiado. Se debe indicar el tipo de procedimiento de agitación (mecánico o manual). El tiempo requerido para lograr la resuspensión por el procedimiento indicado debe estar claramente definido.

5.12 Osmolaridad/osmolalidad: Debe incluirse esta prueba aun cuando no se solicite en monografías oficiales, si para un producto farmacéutico determinado la osmolaridad/osmolalidad es un atributo crítico de la calidad.

5.13 Material particulado: Se realiza en todas las preparaciones parenterales y oftálmicas y debe cumplir con las estipulaciones de las farmacopeas reconocidas en nuestro país. Los productos parenterales deben tener criterios de aceptación apropiados para el material particulado.

Normalmente, esto incluirá criterios de aceptación para partículas visibles y/o claridad de la solución, así como para partículas subvisibles, según corresponda.

Los límites de tamaño de partícula y la metodología analítica deben basarse en farmacopeas reconocidas en nuestro país.

5.14 Endotoxinas bacterianas y/o Pirógenos: Debe ser incluida en las especificaciones de productos farmacéuticos administrados por vía parenteral.

Un procedimiento de prueba y criterio de aceptación para endotoxinas, utilizando un procedimiento como la prueba de lisado de amebocitos del cangrejo herradura (*Limulus polyphemus* o *Thachypleus tridentatus*), debe ser incluido en la especificación. Las pruebas de pirógenos pueden proponerse como una alternativa a la endotoxina, cuando se justifica adecuadamente.

El límite de endotoxina bacteriana o pirógenos debe estar basado en una farmacopea reconocida en nuestro país, o en su defecto, debe estar justificado técnicamente.

Además, debe quedar consignado en la especificación el nombre de la farmacopea utilizada como referencia, capítulo general y el método específico si el capítulo tiene más de uno (Ejemplo: USP <85>; Endotoxinas Bacterianas método Gel-clot).

5.15 Contenido de preservantes antioxidantes: Se deben realizar pruebas de contenido de antioxidantes, al momento de la liberación local de acuerdo a las regulaciones vigentes. Cuando la prueba de contenido de antioxidantes se realiza como una prueba en proceso, los criterios de aceptación deben seguir siendo parte de la especificación de producto terminado.

5.16 Contenido preservantes antimicrobianos: Para formas farmacéuticas líquidas orales y productos parenterales que necesiten incorporar un preservante antimicrobiano, se deben establecer criterios de aceptación para el contenido de conservante. Los que deben basarse en los niveles de preservantes antimicrobianos necesarios para mantener la calidad microbiológica del producto a lo largo de su uso propuesto y de su vida útil. Se debe demostrar que la concentración más baja especificada de preservante antimicrobiano es eficaz para controlar el crecimiento microbiano mediante el uso de una prueba farmacopeica de eficacia del preservante antimicrobiano.

Las pruebas para el contenido de preservante antimicrobiano normalmente se deben realizar al momento de la liberación. Cuando las pruebas de contenido de preservantes antimicrobianos se realizan como una prueba en proceso, los criterios de aceptación deben seguir siendo parte de la especificación de producto terminado.

Se debe demostrar durante el desarrollo, escalamiento y vida útil del producto farmacéutico, la efectividad del preservante antimicrobiano (por ejemplo, en las pruebas de estabilidad), pero las pruebas de contenido de preservantes son un atributo que normalmente debe ser incluido en la especificación del producto terminado.

5.17 Tiempo de reconstitución y compatibilidad con el solvente propuesto: Deben proporcionarse criterios de aceptación para la compatibilidad y el tiempo de reconstitución de productos en polvo seco que requieren reconstitución para formar un líquido oral y para todos los productos parenterales que requieren reconstitución. El tipo y la cantidad del diluyente deben estar justificados y especificados.

5.18 Propiedades reológicas: Para soluciones o suspensiones orales relativamente viscosas, puede ser apropiado incluir propiedades reológicas (viscosidad / gravedad específica) en la especificación. Se debe establecer y justificar los criterios de prueba y aceptación.

Para ungüentos, cremas, geles y pastas de uso tópico y para ungüentos oftálmicos se solicitará especificaciones para propiedades reológicas.

5.19 Distribución del tamaño de partícula: los criterios de aceptación cuantitativos y un procedimiento para determinar la distribución del tamaño de partícula pueden ser apropiados para suspensiones inyectables y formas farmacéuticas de administración/uso oral. Se deben considerar los datos de desarrollo al determinar la necesidad de un procedimiento de disolución o un procedimiento de distribución del tamaño de partícula para estas formulaciones.

Los criterios de aceptación deben incluir una distribución de tamaño de partícula aceptable en términos del porcentaje de partículas totales en rangos de tamaño dados. Los límites de tamaño de partícula medio, superior y/o inferior deben estar bien definidos.

Los criterios de aceptación deben establecerse en función del rango de variación observado, y deben tener en cuenta los perfiles de disolución de los lotes que mostraron un rendimiento aceptable *in vivo* y el uso previsto del producto. El potencial de crecimiento de partículas debe investigarse durante el desarrollo del producto; Los criterios de aceptación deben tener en cuenta los resultados de estos estudios.

5.20 Esterilidad: Todos los productos parenterales deben tener un procedimiento de prueba y criterio de aceptación para la evaluación de la esterilidad, basado en métodos y criterios farmacopeicos.

Además, debe quedar consignado en la especificación el nombre de la farmacopea utilizada como referencia, capítulo general y el método específico si el capítulo tiene más de uno (Ejemplo: USP <71>; Método filtración por membrana).

5.21 Tipo y material de envase: Corresponde a la descripción del envase primario y secundario. En ocasiones se debe incluir la descripción del envase terciario y/o dispositivo de administración (accesorios). Además, en las especificaciones se debe incluir pruebas y criterios de aceptación adecuados para el dispositivo de entrega o de aplicación del producto farmacéutico cuando es parte constituyente del sistema de envase-cierre del contenedor, a fin de asegurar un buen desempeño del producto (ejemplo, dispositivo para la administración de productos para inhalación, gotarios, jeringas prellenadas, entre otros).

Se entenderá que forman parte del material de envase los folletos de información al paciente y los prospectos con instrucciones de uso.

Por otra parte, el sistema de envase no debe interactuar física o químicamente con la preparación de forma que altere su contenido, calidad o pureza establecidos. En farmacopeas se indican los tipos de materiales que pueden utilizarse para fabricar sistemas de envase y los requisitos que deben cumplir, según la forma farmacéutica, los componentes elastoméricos, las sustancias lixiviables y/o extraíbles, integridad del envase-cierre, entre otros.

5.22 Extraíbles/lixiviables: Las sustancias extraíbles (o extractables) son entidades químicas orgánicas e inorgánicas liberadas a partir de un envase/sistema de administración, componente del envase o materiales de construcción de los envases y en un disolvente de extracción en condiciones de laboratorio. Dependiendo del propósito específico del estudio de extracción, dichas condiciones de laboratorio (por ejemplo: solvente, temperatura, estequiometría, etc) pueden acelerar o exagerar las condiciones normales de almacenamiento y uso para una forma farmacéutica envasada. Las sustancias extraíbles por sí mismas, o las sustancias derivadas de éstas, tienen el potencial de lixivarse en un medicamento en condiciones normales de almacenamiento y uso, y por ende, se convierten en lixiviables.

Las sustancias lixiviables (en inglés, leachables) son entidades químicas orgánicas e inorgánicas que están presentes en un medicamento envasado debido a que se han transferido al medicamento a partir de un envase/sistema de administración, componente del envase o materiales de construcción de los envases en condiciones normales de almacenamiento y uso o durante los estudios acelerados de estabilidad del medicamento.

En general, cuando los datos de desarrollo y estabilidad muestran evidencia que los componentes extraíbles de los contenedores/sistemas de cierre están consistentemente dentro de los niveles que demuestran ser aceptables y seguros, normalmente se puede aceptar la eliminación de esta prueba de las especificaciones de producto terminado. Esto debe volver a investigarse si el contenedor/sistema de cierre o la formulación cambian.

Cuando los datos demuestran la necesidad de pruebas y criterios de aceptación para los componentes extraíbles del contenedor/sistema de cierre (por ejemplo, tapón de goma, revestimiento de tapa, botella de plástico, etc.), son considerados apropiados para soluciones orales envasadas en sistemas sin vidrio o en recipientes de vidrio con cierres sin vidrio. Los componentes del contenedor/cierre deben estar listados y declarados, y los datos deben recopilarse para estos componentes tan pronto como sea posible en el proceso de desarrollo.

El control de los componentes extraíbles desde los sistemas de contenedores/cierres se considera significativamente más importante para los productos parenterales que para los líquidos orales.

Cuando los datos demuestran la necesidad de criterios de aceptación para los componentes extraíbles del contenedor/cierre, son considerados apropiados para productos parenterales envasados en sistemas sin vidrio o en contenedores de vidrio con cierres elastoméricos. Estas pruebas pueden realizarse solo al momento de la liberación, cuando esté justificado por los datos obtenidos durante el desarrollo. Los componentes del contenedor/sistema de cierre (por ejemplo, tapón de goma, etc.) deben estar listados y declarados, y los datos deben recopilarse para estos componentes tan pronto como sea posible en el proceso de desarrollo.

El diseño de estudio, caracterización, cuantificación y límites para las sustancias extraíbles y lixiviables puede basarse en lo indicado en farmacopeas reconocidas en nuestro país o en guías de la FDA, EMA e ICH que traten el tema. Los límites o criterios de aceptación para las sustancias extraíbles y lixiviables, de un producto en particular, deben justificarse y deben garantizar que los niveles de concentración o cantidad presentes en el producto son aceptables y seguros para el paciente.

5.23 Pruebas de funcionalidad de los sistemas de entrega: las formulaciones parenterales envasadas en jeringas precargadas, cartuchos de autoinyector o su equivalente deben tener procedimientos de prueba y criterios de aceptación relacionados con la funcionalidad del sistema de entrega. Estos pueden incluir, pero no se limitan, a la capacidad de una solución o suspensión inyectable para pasar a través de una aguja, la presión, y la integridad del sello (fugas), y/o parámetros como la fuerza de extracción de la tapa de la punta, la fuerza de liberación del pistón, la fuerza de desplazamiento del pistón y la fuerza de la función del poder del inyector. Bajo ciertas circunstancias estas pruebas pueden realizarse en proceso, sin embargo la prueba y el criterio de aceptación debe quedar descrito en la especificación.

5.24 Funcionalidad de componentes elastoméricos: Para productos farmacéuticos inyectables se deben efectuar pruebas que evalúen funcionalidad de los componentes elastoméricos de sus envases y/o dispositivos de administración bajo condiciones reales de almacenamiento y uso. Es decir, se deben evaluar los componentes elastoméricos en el producto terminado. Las pruebas para evaluar la funcionalidad de los componentes elastoméricos corresponden, pero no se limitan, a:

-Penetrabilidad (o fuerza de penetración): Esta prueba evalúa la fuerza de penetración que se requiere para perforar el componente elastomérico por una aguja u otro dispositivo para la perforación (ejemplo: punta de bajada de suero).

-Fragmentación: Esta prueba verifica la existencia de fragmentos del componente elastomérico que se desprendan durante la punción realizada con una aguja u otro dispositivo para la perforación.

-Capacidad de autosellado: Esta prueba evalúa el cierre del componente elastomérico después de haberlo punzado con una aguja u otro dispositivo para la perforación.

-Capacidad de retención y autosellado: Esta prueba evalúa la capacidad que tiene el componente elastomérico de no introducirse al interior del envase, al ser punzado con un dispositivo para la perforación. Luego, si el componente elastomérico fue perforado adecuadamente por el dispositivo, la prueba evalúa la capacidad que tiene el componente elastomérico de retener el dispositivo por un tiempo establecido y de evitar fugas de líquido desde la zona entre el tapón y el dispositivo, cuando el envase se pone boca abajo.

-Pruebas de funcionalidad del émbolo: Esta prueba evalúa la funcionalidad de los componentes elastoméricos del émbolo/pistón de jeringas prellenadas y cartuchos (*cartridges*), y en lápiz (*pen*), a chorro (*jet*) e inyectores relacionados.

-Pruebas de funcionalidad de la tapa y protector de aguja: Esta prueba evalúa la fuerza que requiere remover las tapas y protectores de aguja de jeringas prellenadas y cartuchos (*cartridges*), y en lápiz (*pen*), a chorro (*jet*) e inyectores relacionados.

El procedimiento y los criterios de aceptación de las pruebas, están indicados en los capítulos generales de las farmacopeas reconocidas en nuestro país que hablan sobre la funcionalidad de componentes elastoméricos bajo condiciones reales de almacenamiento y uso.

Las pruebas de funcionalidad del elastómero y sus criterios de aceptación deben estar claramente informados en la especificación de producto terminado y descritos en la metodología analítica correspondiente. De no ser así, se dará por entendido que el producto se ajusta a las pruebas y criterios de aceptación de funcionalidad del elastómero indicadas en las farmacopeas oficialmente reconocidas.

5.25 Apertura de ampollas de vidrio: debe tenerse previsto que el envase permita la correcta entrega del producto, y deben cumplir con una prueba de apertura del envase, sin proyecciones ni desprendimiento de partículas de vidrio que puedan presentar un riesgo para el manipulador (cortes) y para el paciente (ingreso a la vía parenteral de una partícula de vidrio). Sistemas de apertura en ampollas corresponden, por ejemplo, a: anillos de corte, puntos de quiebre o similares.

5.26 Pruebas para productos para inhalación o nasales: Esta sección es aplicable a productos formulados para la administración de la sustancia farmacológica a los pulmones, o mucosa nasal, a fin de provocar un efecto local o sistémico, como inhaladores de dosis medida presurizados, inhaladores de polvo seco, productos para la nebulización e inhaladores de dosis medida no-presurizados, así como también sprays (aerosoles) nasales de dosis medida presurizados, polvos nasales y líquidos nasales. Los anestésicos por inhalación de líquidos y los ungüentos nasales, cremas y geles serán evaluados caso a caso.

5.26.1 Desarrollo de productos para inhalación o nasales: El desarrollo del producto para inhalación o nasal debe seguir las pautas entregadas por la ICH, FDA, EMA y estándares ISO, según corresponda. Para inhaladores de polvo seco (DPI, por sus siglas en inglés) se debe declarar el mecanismo de ruptura de la cápsula o del contenedor del polvo, y se debe indicar el material constituyente de los mismos.

5.26.2 Especificaciones de producto para inhalación o nasales: Los criterios de aceptación de los ensayos aplicados deben ser los indicados en la monografía del producto o en capítulos generales correspondientes de farmacopeas reconocidas en nuestro país o, en su defecto, deben ser los indicados en guías de la FDA o EMA.

Para efectos de los procedimientos para los ensayos indicados a continuación (desde punto 5.26.2.1) a 5.26.2.22)), se deben ajustar a lo indicado en guías de la FDA o EMA que hablen sobre productos para inhalación o nasales y capítulos generales de las farmacopeas referenciadas en dichas guías.

A continuación se describen ensayos para productos para inhalación o nasales:

5.26.2.1 Descripción: Se debe proporcionar una descripción completa de la formulación y del dispositivo de administración (por ejemplo, el actuador incluido). Para los productos para la nebulización, se debe describir el envase primario.

5.26.2.2 Valoración: Para productos de dosis múltiple, la cantidad de principio activo debe determinarse por unidad de peso o unidad de volumen por actuación, según corresponda. Para productos de dosis única, el ensayo debe expresarse como masa por unidad de dosificación. Se deben identificar los principios activos de la formulación y se aplican los límites de valoración habituales para los medicamentos.

5.26.2.3 Contenido de humedad: El límite para el contenido de humedad debe establecerse en función de los resultados observados en los estudios de estabilidad.

5.26.2.4 Uniformidad de dosis liberada: Se debe probar la variabilidad intra e interdispositivo. También debe evaluarse la dosis media liberada.

5.26.2.5 Uniformidad de dosis unitaria/ Uniformidad de unidades de dosificación: La uniformidad del contenido debe investigarse en muestras extraídas de los contenedores según las instrucciones proporcionadas a los consumidores y profesionales de la salud.

5.26.2.6 Masa de partículas finas: El ensayo de masa de partículas finas debe realizarse utilizando un impactador multietapa validado o un método de impactador, o una alternativa debidamente validada. Normalmente se considera aceptable establecer límites superior e inferior en los resultados de etapas agrupadas correspondientes a una distribución de tamaño de partícula de menos de 5 μm , aunque se pueden encontrar límites alternativos aceptables con la justificación adecuada. Debe informarse la masa del principio activo en lugar del porcentaje de dosis emitida (u otro parámetro derivado). Pueden ser apropiados criterios adicionales, como etapas agrupadas o límites para el diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD, por sus siglas en inglés) y/o la desviación estándar geométrica (GSD, por sus siglas en inglés), si la masa de partículas finas por sí sola es insuficiente para caracterizar completamente la distribución del tamaño de partículas de la dosis terapéutica. Puede ser necesario el control de la distribución del tamaño de partículas por encima de 5 μm dependiendo de la relevancia de esta fracción para el índice terapéutico del producto.

Los límites de especificación del ensayo de partículas finas deben establecerse según resultados obtenidos durante el desarrollo del producto y, cuando corresponda, deben ser calificados contemplando los resultados de lotes utilizados en estudios in vivo, cuando se trate de productos innovadores. Estos deben informarse por aplicación o por dosis.

5.26.2.7 Velocidad de fuga: Las especificaciones para estos estudios se pueden basar en la determinación de la diferencia en peso con el paso del tiempo a una temperatura especificada sobre múltiples unidades de cada lote. Los criterios de aceptación deben estar justificados.

5.26.2.8 Límites microbianos/microbiológicos: Las especificaciones deben incluir pruebas de calidad microbiológica y sus criterios de aceptación.

5.26.2.9 Esterilidad: Las especificaciones deben incluir pruebas de esterilidad y sus correspondientes criterios de aceptación. Estas pruebas deben realizarse para todos los productos estériles (por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación con base acuosa, entre otros)

5.26.2.10 Sustancias lixiviables: Dependiendo de los resultados del estudio de desarrollo farmacéutico referente a sustancias extraíbles y lixiviables, y en particular de los resultados de las evaluaciones de seguridad (incluidos en el desarrollo farmacéutico de productos para inhalación), se debe incluir una prueba y límites justificados para productos lixiviables en la especificación.

5.26.2.11 Valoración de conservantes y excipientes estabilizadores: el ensayo de contenido de preservante(s) se debe llevar a cabo, cuando se encuentren presentes en la formulación.

5.26.2.12 Número de actuaciones por contenedor: Se debe demostrar que la cantidad de actuaciones por contenedor no es menor que la cantidad declarada de actuaciones.

5.26.2.13 Distribución de tamaño de gota/partícula: Las pruebas deben realizarse utilizando un método validado (por ejemplo, impacto en cascada o, para soluciones, difracción láser). Los límites deben incluir un rango permitido para el diámetro mediano y un límite para las gotas/partículas por debajo de 10 micrones. Los límites para el diámetro mediano y las gotas/partículas por debajo de 10 micrones deben estar justificados por los resultados de los lotes utilizados en estudios *in vivo* (clínicos esenciales y/o comparativos).

5.26.2.14 Sistema de administración: Las características de los dispositivos para productos inhaladores o nasales corresponden a:

- Dimensiones (por ejemplo, para aerosoles es importante el diámetro y longitud del orificio actuador/atomizador, dimensiones del recipiente y la válvula dosificadora; también, por ejemplo, para productos nasales es importante las dimensiones de la boquilla, la hélice, el cuerpo, aguja de acero de la boquilla, entre otros).
- Geometría de las piezas.
- Materiales de cada pieza (por ejemplo, materiales de recubrimiento de recipientes, actuadores y/o válvulas).
- Otros, según sea el caso. La composición de todos los componentes del dispositivo de contenedores debe proporcionarse y cumplir con las normas relevantes (por ejemplo, farmacopea) en relación con su uso previsto.

Lo anterior es importante debido a que los dispositivos de administración de productos inhaladores y nasales entran en contacto directo con la formulación o con el paciente, lo que podría afectar la seguridad y el rendimiento aerodinámico del producto.

En las especificaciones de "Tipo y material de envase" debe declararse el nombre y el código del dispositivo de administración, y en el expediente de registro deben quedar los documentos que establezcan las características mencionadas anteriormente trazables al nombre y código del dispositivo.

5.27 Productos farmacéuticos biológicos

Las especificaciones de producto terminado que a continuación se señalan, corresponde a una exigencia para todos aquellos productos que la normativa sanitaria vigente define como productos biológicos.

La selección de pruebas a incluir en las especificaciones es específica para cada producto. Se debe describir la razón utilizada para establecer el rango aceptable de los criterios de aceptación. Los criterios de aceptación deben establecerse y justificarse en función de los datos obtenidos de los lotes utilizados en estudios preclínicos y/o clínicos; los utilizados para demostrar la consistencia de la fabricación; los datos de los estudios de estabilidad y los datos de desarrollo correspondientes.

En algunos casos, las pruebas en las etapas de producción (pruebas en proceso) pueden ser aceptables, en lugar de las pruebas en los principios activos o en el producto, lo que debe estar debidamente justificado. En estos casos las pruebas en proceso y los criterios de aceptación deben estar incluidos en las especificaciones correspondientes.

5.27.1 Especificaciones del producto farmacéutico biológico

En general, las siguientes pruebas y criterios de aceptación se consideran aplicables a todos los productos farmacéuticos biológicos. Cada sección de producto terminado (5.27.1.1 - 5.27.1.5) tiene referencias cruzadas con las secciones respectivas de principio activo (5.27.2.1 - 5.27.2.5). Los requisitos de farmacopeas reconocidas en nuestro país se aplican a las formas de dosificación pertinentes. Las pruebas encontradas en dichas farmacopeas incluyen, entre otras, esterilidad, endotoxinas, límites microbianos, volumen, material particulado, uniformidad de las unidades de dosificación y, para productos farmacéuticos liofilizados el contenido de humedad. Si es apropiado, se pueden realizar pruebas de uniformidad de las unidades de dosificación como controles en proceso y se establecen los criterios de aceptación correspondientes.

5.27.1.1 Apariencia y descripción: Se debe proporcionar una declaración cualitativa que describa el estado físico (por ejemplo, sólido, líquido), el color y la claridad del producto.

5.27.1.2 Identidad: La(s) prueba(s) de identidad debe(n) ser altamente específicas para el producto farmacéutico y deben basarse en aspectos únicos de su estructura molecular y de otras propiedades específicas. La(s) prueba(s) de identidad puede(n) ser de naturaleza cualitativa. Si bien se reconoce que, en la mayoría de los casos, una sola prueba es adecuada, puede ser necesaria más de una prueba (físico-química, biológica y/o inmunoquímica) para establecer la identidad de algunos productos. Algunos de los métodos generalmente utilizados para la caracterización del producto, como se describe en la sección 5.27.3, pueden emplearse y/o modificarse según sea apropiado para el propósito de establecer la identidad.

5.27.1.3 Pureza e impurezas: Las impurezas se pueden generar o aumentar durante la fabricación y/o el almacenamiento del producto terminado. Estas pueden ser las mismas que se producen en el propio principio activo, relacionadas con el proceso o con los productos de degradación que se forman específicamente en el producto farmacéutico durante la formulación o durante el almacenamiento.

Si las impurezas son cualitativamente y cuantitativamente (es decir, cantidades y/o concentraciones relativas) las mismas que en el principio activo, no es necesario realizar las pruebas. Si se sabe que las impurezas se introducen o se forman durante la producción y/o el almacenamiento del producto farmacéutico, se deben determinar los niveles de estas impurezas y establecer los criterios de aceptación adecuados.

Los criterios de aceptación y los procedimientos analíticos deben desarrollarse y justificarse, basándose en la experiencia previa con el producto farmacéutico, con la finalidad de medir los cambios en el principio activo durante la fabricación y/o el almacenamiento del producto.

La elección y la optimización de los procedimientos analíticos deben enfocarse en la separación del producto de interés respecto de las sustancias relacionadas, de las impurezas, incluidos los productos de degradación, y de los excipientes.

5.27.1.4 Potencia: Un ensayo de potencia validado y pertinente debe ser parte de las especificaciones para un principio activo y/o producto farmacéutico. Cuando se usa un ensayo de potencia apropiado para un principio activo, un método alternativo (físico-químico y/o biológico) puede ser suficiente para la evaluación cuantitativa del producto farmacéutico. Sin embargo, la razón para tal elección debe ser justificada.

5.27.1.5 Cantidad: La cantidad de principio activo en el producto farmacéutico, generalmente basada en el contenido de proteínas (masa), debe determinarse utilizando un ensayo apropiado. En los casos en que la fabricación del producto se basa en la potencia, puede que no haya necesidad de una determinación alternativa de la cantidad.

5.27.1.6 Pruebas generales: La descripción física y la medición de otros atributos de calidad a menudo son importantes para la evaluación de las funciones del producto farmacéutico. Ejemplos de tales pruebas, incluyen pH y osmolaridad.

5.27.1.7 Pruebas adicionales para formas de dosificación únicas: Debe reconocerse que ciertas formas de dosificación únicas pueden necesitar pruebas adicionales distintas de las mencionadas anteriormente.

5.27.2. Especificaciones del principio activo: En general, las siguientes pruebas y criterios de aceptación se consideran aplicables a todos los principios activos. Las pruebas de farmacopea reconocidas en nuestro país (por ejemplo, detección de endotoxinas) deben realizarse en el principio activo, cuando sea apropiado. También pueden ser necesarios criterios de aceptación adicionales específicos de principios activos.

5.27.2.1 Apariencia y descripción: Se debe proporcionar una declaración cualitativa que describa el estado físico (por ejemplo, sólido, líquido) y el color del principio activo.

5.27.2.2 Identidad: La(s) prueba(s) de identidad deben ser altamente específicas para el principio activo y deben basarse en aspectos únicos de su estructura molecular y/o en otras propiedades específicas. Puede ser necesaria más de una prueba (físico-química, biológica y/o inmunoquímica) para establecer la identidad. La(s) prueba(s) de identidad puede(n) ser de naturaleza cualitativa. Algunos de los métodos generalmente utilizados para la caracterización del producto como se describe en la sección 5.27.3 pueden emplearse y/o modificarse según sea apropiado para el propósito de establecer la identidad.

5.27.2.3 Pureza e impurezas: La pureza absoluta de los productos farmacéuticos biológicos es difícil de determinar y los resultados dependen del método (sección 5.27.3.4). En consecuencia, la pureza del principio activo se suele estimar mediante una combinación de métodos. La elección y la optimización de los procedimientos analíticos deben enfocarse en la separación del producto de interés de las sustancias relacionadas y de las impurezas.

Las impurezas observadas en estos productos se clasifican como relacionadas con el proceso y relacionadas con el producto:

- Las impurezas relacionadas con el proceso (sección 5.27.3.4) en el principio activo pueden incluir medios de cultivo celular, proteínas de la célula hospedera, ADN, anticuerpos monoclonales o medios cromatográficos utilizados en la purificación, solventes y componentes del tampón. Estas impurezas deben minimizarse mediante el uso de procesos de fabricación adecuados y bien controlados.
- Las impurezas relacionadas con el producto (sección 5.27.3.4) son variantes moleculares del principio activo con propiedades diferentes de las del producto de interés formadas durante la fabricación y/o el almacenamiento.

Para las impurezas, la elección y la optimización de los procedimientos analíticos deben enfocarse en la separación del producto de interés de las sustancias relacionadas y de las impurezas. Se deben establecer criterios de aceptación individual y/o colectivo para las impurezas, según corresponda.

5.27.2.4 Potencia: Un ensayo de potencia validado y pertinente (sección 5.27.3.2) debe ser parte de las especificaciones para un principio activo o producto farmacéutico biológico. Cuando se usa un ensayo de potencia apropiado para el producto farmacéutico (sección 5.27.1.4), un método alternativo (físico-químico y/o biológico) puede ser suficiente para la evaluación cuantitativa en la etapa de principio activo. En algunos casos, la medición de la actividad específica puede proporcionar información útil adicional.

5.27.2.5 Cantidad: La cantidad del principio activo, generalmente basada en el contenido de proteína (masa), debe determinarse utilizando un ensayo apropiado. La determinación de la cantidad puede ser independiente de un estándar o un material de referencia. En los casos en que la fabricación del producto se basa en la potencia, puede que no haya necesidad de una determinación alternativa de la cantidad.

5.27.3 Caracterización: La caracterización de un producto farmacéutico biológico (que incluye la determinación de las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica, las propiedades inmunoquímicas, la pureza y las impurezas) mediante técnicas apropiadas es necesaria para permitir que se establezcan especificaciones relevantes. Los criterios de aceptación deben establecerse y justificarse en función de los datos obtenidos de los lotes utilizados en estudios preclínicos y/o clínicos; los datos de los lotes utilizados para demostrar la consistencia de la fabricación; los datos de los estudios de estabilidad y de los datos de desarrollo pertinentes.

La caracterización completa se realiza en la fase de desarrollo y, cuando sea necesario, después de cambios significativos en el proceso. En el momento de la presentación de la solicitud, el producto debería compararse con un estándar de referencia adecuado, si estuviera disponible. Cuando sea factible y relevante, debe compararse con su contraparte natural. Además, en el momento de la presentación de la solicitud de registro, el fabricante debe establecer materiales de referencia internos debidamente caracterizados que servirán para pruebas biológicas y fisicoquímicas de lotes de producción.

5.27.3.1 Propiedades fisicoquímicas: Un programa de caracterización fisicoquímica generalmente incluirá una determinación de la composición, propiedades físicas y estructura primaria del producto de interés. En algunos casos, la información relativa a la estructura de orden superior del producto de interés (cuya fidelidad se infiere generalmente por su actividad biológica) puede obtenerse mediante metodologías fisicoquímicas apropiadas.

Un grado inherente de heterogeneidad estructural ocurre en las proteínas debido a los procesos biosintéticos utilizados por los organismos vivos para producirlos; por lo tanto, el producto de interés puede ser una mezcla de formas modificadas post-traduccionalmente anticipadas (por ejemplo, glicofomas). Estas formas pueden ser activas y su presencia puede no tener un efecto perjudicial sobre la seguridad y eficacia del producto (sección 5.27.3.4). El fabricante debe definir el patrón de heterogeneidad del producto de interés y demostrar consistencia con el patrón de los lotes utilizados en estudios preclínicos y clínicos. Si se demuestra un patrón consistente de heterogeneidad del producto, una evaluación de la actividad, la eficacia y la seguridad (incluida la inmunogenicidad) de las formas individuales puede no ser necesaria.

La heterogeneidad también puede producirse durante la fabricación y/o el almacenamiento del principio activo o del producto farmacéutico. Dado que la heterogeneidad de estos productos define su calidad, el grado y el perfil de esta heterogeneidad deben caracterizarse para asegurar la consistencia de lote a lote. Cuando estas variantes del producto tienen propiedades comparables a las del producto de interés con respecto a la actividad, eficacia y seguridad, se consideran sustancias relacionadas con el producto. Cuando los cambios en el proceso y los productos de degradación dan como resultado patrones de heterogeneidad que difieren de los observados en el material utilizado durante el desarrollo preclínico y clínico, se debe evaluar la importancia de estas alteraciones.

5.27.3.2 Actividad biológica: La evaluación de las propiedades biológicas constituye un paso igualmente esencial para establecer un perfil de caracterización completo. Una propiedad importante es la actividad biológica que describe la capacidad o capacidad específica de un producto para lograr un efecto biológico definido.

El fabricante debe proporcionar un ensayo biológico válido para medir la actividad biológica. Ejemplos de procedimientos utilizados para medir la actividad biológica incluyen:

- Ensayos biológicos basados en animales, que miden la respuesta biológica de un organismo al producto;

- Ensayos biológicos basados en cultivos celulares, que miden la respuesta bioquímica o fisiológica a nivel celular;
- Ensayos bioquímicos, que miden actividades biológicas como las tasas de reacción enzimática o respuestas biológicas inducidas por interacciones inmunológicas.

Otros procedimientos, como los ensayos de unión al receptor y ligando, pueden ser aceptables cuando se justifica adecuadamente.

La potencia (expresada en unidades) es la medida cuantitativa de la actividad biológica basada en el atributo del producto que está vinculado a las propiedades biológicas relevantes, mientras que la cantidad (expresada en masa) es una medida fisicoquímica del contenido de proteínas. Simular la actividad biológica en la situación clínica no siempre es necesario. Se debe establecer una correlación entre la respuesta clínica esperada y la actividad en el ensayo biológico en estudios farmacodinámicos o clínicos.

Los resultados de los ensayos biológicos deben expresarse en unidades de actividad calibradas con respecto a un estándar de referencia reconocido internacionalmente, cuando estén disponibles y sean apropiados para el ensayo utilizado. Cuando no exista tal estándar de referencia, se debe establecer un material de referencia interno caracterizado, y los resultados de los ensayos de los lotes de producción deben informarse respecto a este estándar.

A menudo, para moléculas complejas, la información fisicoquímica puede ser extensa pero incapaz de confirmar la estructura de orden superior que, sin embargo, puede inferirse de la actividad biológica. En tales casos, un ensayo biológico, con límites de confianza más amplios, puede ser aceptable cuando se combina con una medida cuantitativa específica. Es importante destacar que un ensayo biológico para medir la actividad biológica del producto puede ser reemplazado por pruebas fisicoquímicas solo cuando:

- La información fisicoquímica suficiente sobre el principio activo, incluida la estructura de orden superior, puede establecerse de manera exhaustiva mediante dichos métodos fisicoquímicos, y se demuestra una correlación relevante con la actividad biológica; y
- Existe una historia de fabricación bien establecida.

Cuando se utilizan solamente pruebas fisicoquímicas para cuantificar la actividad biológica (según la correlación apropiada), los resultados deben expresarse en masa.

5.27.3.3 Propiedades inmunoquímicas: Cuando el producto de interés es un anticuerpo, sus propiedades inmunológicas deben caracterizarse completamente. Los ensayos de unión del anticuerpo a antígenos purificados y a regiones definidas de antígenos deben realizarse, según sea posible, para determinar la afinidad, la avidéz y la inmunorreactividad (incluida la reactividad cruzada). Además, la molécula diana (target) que lleva el epítipo relevante debe definirse bioquímicamente, y el epítipo en sí debe definirse.

Para algunos principios activos o productos farmacéuticos biológicos, la molécula proteica puede necesitar ser examinada usando procedimientos inmunoquímicos (por ejemplo, ELISA, Western Blot) utilizando anticuerpos que reconocen diferentes epítipes de la molécula proteica. Las propiedades inmunoquímicas de una proteína pueden servir para establecer su identidad, homogeneidad o pureza, o servir para cuantificarla.

Si las propiedades inmunoquímicas constituyen criterios de liberación de lotes, toda la información relevante relacionada con el anticuerpo debe estar disponible.

5.27.3.4 Pureza, impurezas y contaminantes:

5.27.3.4.1 Pureza: La determinación de la pureza absoluta, así como la relativa, presenta desafíos analíticos considerables, y los resultados son altamente dependientes del método. Históricamente, la pureza relativa de un producto biológico se ha expresado en términos de actividad específica (unidades de actividad biológica por mg de producto) que también es altamente dependiente del método. En consecuencia, la pureza del principio activo y el producto farmacéutico biológico se evalúa mediante una combinación de procedimientos analíticos.

Debido al proceso de producción biosintético particular y las características moleculares de los productos biotecnológicos y biológicos, el principio activo puede incluir varias entidades moleculares o variantes. Cuando estas entidades moleculares se derivan de una modificación post-traduccional anticipada, forman parte del producto de interés. Cuando se forman variantes del producto de interés durante el proceso de fabricación y/o almacenamiento y tienen propiedades comparables al producto de interés, se consideran sustancias relacionadas del producto y no impurezas (sección 5.27.3.1).

Se deben establecer criterios de aceptación individual y/o colectiva para sustancias relacionadas del producto, según corresponda.

5.27.3.4.2 Impurezas: Además de evaluar la pureza del principio activo y el producto farmacéutico biológico, que puede estar compuesto por el producto de interés y múltiples sustancias relacionadas del producto, el fabricante también debe evaluar las impurezas que puedan estar presentes. Las impurezas pueden estar relacionadas con el proceso o con el producto. Pueden ser de estructura conocida, parcialmente caracterizada o no identificada. Cuando se pueden generar cantidades adecuadas de impurezas, estos materiales deben caracterizarse y deben evaluarse sus actividades biológicas.

Las impurezas relacionadas con el proceso abarcan aquellas que se derivan del proceso de fabricación, es decir, sustratos celulares (por ejemplo, proteínas de la célula hospedera, ADN de la célula hospedera), cultivo celular (por ejemplo, inductores, antibióticos o componentes de medios), o procesamiento posterior. Las impurezas relacionadas con el producto (por ejemplo, precursores, ciertos productos de degradación) son variantes moleculares que surgen durante la fabricación y/o el almacenamiento, que no tienen propiedades comparables a las del producto de interés con respecto a la actividad, la eficacia y la seguridad.

Además, los criterios de aceptación de impurezas deben basarse en datos obtenidos de lotes utilizados en estudios preclínicos y clínicos y en lotes de consistencia de fabricación.

Los criterios de aceptación individual y/o colectivo de impurezas (relacionados con el producto y relacionados con el proceso) deben establecerse, según corresponda.

5.27.3.4.3 Contaminantes: Los contaminantes en un producto incluyen todos los materiales introducidos accidentalmente que no pretenden ser parte del proceso de fabricación, tales como materiales químicos y bioquímicos (por ejemplo, proteasas microbianas) y/o especies microbianas. Los contaminantes deben ser estrictamente evitados y/o controlados adecuadamente con criterios de aceptación en el proceso o límites de acción apropiados para las especificaciones de principios activos o productos farmacéuticos. Para el caso especial de contaminación viral o micoplasma adventicios, el concepto de límites de acción no es aplicable, y deben ser consideradas las estrategias propuestas en las Directrices tripartitas armonizadas ICH *"Quality of Biotechnological/Biological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Derived Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin"* y *"Quality of Biotechnological/Biological*

Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products",.

5.27.3.5 Cantidad/Contenido: La cantidad, generalmente medida como contenido de proteína, es crítica para un producto biotecnológico y biológico, y se debe determinar utilizando un ensayo apropiado, generalmente de naturaleza fisicoquímica. En algunos casos, se puede demostrar que los valores de cantidad obtenidos pueden estar directamente relacionados con los que se obtienen utilizando el ensayo biológico. Cuando existe esta correlación, puede ser apropiado usar la medición de la cantidad en lugar de la medición de la actividad biológica en los procesos de fabricación, como el llenado.

5.28 Prueba de adherencia: Corresponde a la prueba que mide la capacidad de la capa adhesiva de un sistema terapéutico de adherirse a un sustrato tras una aplicación ligera y breve de fuerza. Las especificaciones deben asegurar que los sistemas terapéuticos una vez adheridos a la piel se mantengan en su posición.

5.29 Prueba de desprendimiento: Corresponde a la prueba que mide la fuerza requerida para retirar (desprender) un sistema terapéutico adherido a una superficie estándar (por ej., acero inoxidable pulido). Las especificaciones deben asegurar que los sistemas terapéuticos se pueden desprender sin causar daños a la piel, ni dejar residuos sobre ella.

5.30 Prueba de desprendimiento de la cubierta protectora: Corresponde a la prueba que mide la fuerza requerida para separar la cubierta protectora de la capa de adhesivo del sistema terapéutico. Las especificaciones deben asegurar que los sistemas terapéuticos se pueden desprender de la cubierta protectora sin causar alteraciones de la capa de soporte.

6. ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO SEGÚN FORMA FARMACÉUTICA

A continuación, a modo de ejemplo, se presentan algunas formas farmacéuticas con sus ensayos mínimos exigibles a incluir en sus especificaciones de producto terminado.

Cuando se indique “si procede”, quiere decir que su inclusión o no inclusión dentro de las Especificación de Producto Terminado debe basarse en capítulos generales de las farmacopeas reconocidas en nuestro país y en esta guía, citando la sección, la monografía y el capítulo general utilizado, según corresponda.

Para productos farmacéuticos complejos no biológicos se debe considerar lo establecido en esta guía, la normativa vigente y en las farmacopeas reconocidas en nuestro país.

El Instituto de Salud Pública de Chile podrá solicitar incluir o excluir ensayos adicionales dentro de las especificaciones; todo ello de manera fundada y técnicamente respaldado.

6.1 FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS

6.1.1 Emulsiones, suspensiones, soluciones (orales y tópicas) y jarabes:

Caracteres organolépticos (Aspecto, color, olor, etc.)

Redispersión o suspendibilidad (emulsiones y suspensiones)

pH

Viscosidad (emulsiones, suspensiones)

Densidad o peso específico (Jarabes y soluciones)

Uniformidad de dosis unitaria (si procede)

Contenido de conservantes antimicrobianos (si procede).

Contenido de antioxidantes (si procede)

Esterilidad (si procede).

Distribución de tamaño de partícula (si procede)

Formación de cristales (si procede)
Control de volumen (volumen disponible)
Identidad del (o los) principio(s) activo(s)
Valoración, potencia o actividad del (o los) principio(s) activo(s)
Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación.
Control microbiológico
Tipo y material de envase

6.1.2 Soluciones y suspensiones oftálmicas:

Caracteres organolépticos (aspecto, color, olor, etc.)
pH
Osmolaridad
Partículas visibles /material particulado
Control de volumen
Identidad del (o los) principio(s) activo(s)
Conservantes antimicrobianos (si procede)
Uniformidad de dosis unitaria (si procede)
Sustancias lixiviables/extraíbles (si procede)
Contenido de antioxidantes (si procede)
Redispersión o suspendibilidad (suspensiones)
Tamaño de partícula/Distribución del tamaño de partícula (suspensiones)
Tamaño de las gotas (si procede)
Valoración, potencia o actividad del (o los) principio(s) activo(s)
Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación (incluye impurezas orgánicas, elementales y solventes residuales)
Ensayo de esterilidad
Tipo y material de envase

6.2 FORMAS FARMACÉUTICAS INYECTABLES

6.2.1 Soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos y liofilizados para solución o suspensión:

Caracteres organolépticos (aspecto, color, olor, etc.)
Descripción
pH
Control de volumen (líquidos)
Control de peso (sólidos)
Redispersión (suspensiones, emulsiones) o Compatibilidad/tiempo de reconstitución (sólidos)
Humedad (en sólidos, cuando corresponda)
Material particulado (si procede)
Identidad del (o los) principio(s) activo(s)
Valoración, potencia o actividad del (o los) principio(s) activo(s).
Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación
Uniformidad de dosis
Ensayo de esterilidad
Endotoxinas bacterianas o pirógenos
Conservantes antimicrobianos (si procede)
Contenido de aluminio (si procede)
Pruebas de funcionalidad de los sistemas de entrega (si procede)
Funcionalidad de los componentes elastoméricos (si procede)
Apertura de ampollas de vidrio (si procede)
Tipo y material de envase

6.3 FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

6.3.1 Comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas y cápsulas blandas, de liberación convencional o modificada.

Descripción (Aspecto, color, olor, forma, grabados, ranurados, etc.)

Dimensiones
Dureza (si procede)
Friabilidad (si procede)
Control de peso
Uniformidad de dosis
Pruebas para comprimidos con ranurado funcional (uniformidad de masa y disolución de las fracciones [porciones])
Identidad de (o los) principio (s) activo (s)
Valoración, potencia o actividad del (o los) principio (s) activo (s)
Ensayo de disolución o de liberación
Desintegración (si procede)
Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación
Tipo y material de envase
Contenido volátil (si procede): Pérdida por secado, determinación de agua, solventes residuales, entre otros.

6.3.2 Granulados, polvos y liofilizados; orales, tópicos y para reconstituir

Caracteres organolépticos (Aspecto, color, olor, sabor, etc.)
Descripción de la solución o suspensión reconstituida
Humedad
pH del reconstituido
Tiempo de reconstitución
Control de peso o volumen
Identidad del (o los) principio (s) activo (s)
Valoración, potencia o actividad de (o los) principio (s) activo (s)
Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación
Ensayo de disolución (suspensiones)
Tipo y material de envase
Uniformidad de dosis (para productos de dosis unitaria)
Contenido volátil (si procede): Pérdida por secado, determinación de agua, solventes residuales, entre otros.

6.4 FORMAS FARMACÉUTICAS SEMISÓLIDAS

6.4.1 Supositorios, óvulos

Descripción (Aspecto, color, olor, forma, etc.)
Dimensiones
Punto de fusión/tiempo de ablandamiento o test de disgregación o de desintegración
Control de peso.
Identidad del (o los) principio (s) activo (s)
Valoración, potencia o actividad del o los principio (s) activo (s)
Uniformidad de dosis
Control microbiológico (si procede)
Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación
Tipo y material de envase

6.4.2 Ungüentos, cremas, geles y pastas de uso tópico

Caracteres organolépticos (Aspecto, color, olor, etc.)
pH (cuando corresponda)
Llenado mínimo
Viscosidad (Control de proceso)
Identidad del (o los) principio (s) activos (s)
Valoración, potencia o actividad del (o los) principio (s) activo (s)
Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación
Control microbiológico. (si procede)
Tipo y material de envase

Uniformidad de dosis unitaria (formas farmacéuticas tópicas diseñadas para administración sistémica)
Contenido de agua (si procede)
Contenido de antioxidantes (si procede)
Esterilidad (si procede).
Tamaño de partícula (si procede)
Formación de cristales (si procede)
Contenido de conservantes antimicrobianos (si procede).

6.4.3 Ungüentos oftálmicos:

Características organolépticas (Aspecto, color, olor, etc.)
Llenado mínimo
Partículas metálicas
Identidad del (o los) principio (s) activo (s)
Valoración, potencia o actividad del (o los) principio (s) activo (s)
Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación
Ensayo de esterilidad
Tipo y material de envase

6.5 SISTEMAS TERAPÉUTICOS

6.5.1 Sistemas terapéuticos transdérmicos:

Descripción (Aspecto, color, forma, etc.) Dimensiones
Prueba adherencia. Prueba de desprendimiento
Prueba de desprendimiento de la cubierta protectora.
Identidad del (o los) principio (s) activo (s)
Valoración, potencia o actividad del (o los) principio (s) activo (s)
Ensayo de liberación de principio activo
Uniformidad de dosis
Control microbiológico
Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación
Tipo y material de envase

6.5.2 Sistemas terapéuticos oftálmicos:

Descripción (Aspecto, color, forma, etc.)
Dimensiones
Partículas y materia extraña
Tamaño de partícula y distribución de tamaño de partícula
Conservantes antimicrobianos (si procede)
Pruebas de endotoxinas bacterianas (insertos)
Identidad del (o los) principio (s) activo (s)
Valoración, potencia o actividad del (o los) principio (s) activo (s)
Ensayo de disolución
Uniformidad de dosis
Ensayo de esterilidad
Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación
Tipo y material de envase

6.5.3 Parches

Descripción (Aspecto, color, forma, etc.)
Dimensiones
Prueba de adherencia
Prueba de desprendimiento
Prueba de desprendimiento de la capa protectora (fuerza requerida para retirar la capa protectora de la capa de adhesivo del sistema transdérmico)
Identidad del(los) principio (s) activo (s)

Valoración, potencia o actividad del (o los) principio (s) activo (s) Control microbiológico
Prueba de liberación del fármaco
Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación
Tipo y material de envase

6.5.4 Nanosistemas (ejemplos, liposomas, nanopartículas poliméricas o lipídicas, micelas, entre otros)

Tamaño promedio de partícula
Distribución de tamaño de partícula / índice de polidispersión
Carga superficial (potencial zeta)
Morfología (esférico, laminado, tubular, entre otros)
Estabilidad física
Valoración de razón de principio activo encapsulado y libre (eficiencia de encapsulación)
Liberación *in vitro*
Disolventes residuales, si se utilizan disolventes orgánicos en la fabricación del producto.
Productos de degradación relacionados con los lípidos (ejemplo, lisolípidos, ácidos grasos libres) o principio activo.
Contenido de lípidos (para demostrar consistencia con la formulación prevista)
Además, se deberá aplicar las exigencias de las especificaciones de producto terminado propias de la vía de administración del nanosistema.

6.6 PRODUCTOS PARA INHALACIÓN O NASALES:

6.6.1 Inhalador presurizado de dosis medida

Descripción
Identificación
Valoración
Impurezas y productos de degradación
Contenido de agua
Promedio de la dosis liberada
Uniformidad de dosis liberada
Masa de partículas finas
Velocidad de fuga
Control microbiológico
Sustancias Lixiviables
Número de actuaciones por contenedor
Tipo y material de envase

6.6.2. Inhaladores de polvo seco (dosis medida por el dispositivo de administración):

Descripción
Identificación
Valoración
Impurezas y productos de degradación
Contenido de agua
Promedio de la dosis liberada
Uniformidad de dosis liberada
Masa de partículas finas
Control microbiológico
Número de actuaciones por contenedor
Tipo y material de envase

6.6.3. Inhaladores de polvo seco (dosis pre-medida):

Descripción
Identificación
Valoración
Impurezas y productos de degradación
Contenido de agua
Promedio de la liberada
Uniformidad de dosis liberada

Masa de partículas finas
Control microbiológico
Tipo y material de envase

6.6.4. Productos para nebulización:

Descripción
Identificación
Valoración
Impurezas y productos de degradación
Uniformidad de contenido (monodosis)
Masa de partículas finas (para suspensiones)
Control microbiológico (para monodosis con preservantes)
Esterilidad (monodosis si es estéril)
Sustancias Lixiviables
Contenido de preservantes (si está presente)
Tipo y material de envase

6.6.5 Inhalador no presurizado de dosis medida

Descripción
Identificación
Valoración
Impurezas y productos de degradación
Promedio de la dosis liberada
Uniformidad de dosis liberada
Masa de partículas finas
Control microbiológico
Sustancias Lixiviables
Contenido de preservantes (si está presente)
Número de actuaciones por contenedor
Tipo y material de envase

6.6.6. Spray Nasal presurizado de dosis medida

Descripción
Identificación
Valoración
Impurezas y productos de degradación
Contenido de agua
Promedio de la dosis liberada
Uniformidad de dosis liberada
Velocidad de fuga
Control microbiológico
Número de actuaciones por contenedor
Distribución de tamaño partícula/gota
Tipo y material de envase

6.6.7. Polvo nasal (dosis medida por el dispositivo de administración):

Descripción
Identificación
Valoración
Impurezas y productos de degradación
Contenido de agua
Promedio de la dosis liberada
Uniformidad de dosis liberada
Control microbiológico
Número de actuaciones por contenedor
Distribución de tamaño partícula/gota
Tipo y material de envase

6.6.8. Solución nasal (Gotas monodosis, Gotas multidosis, Espray monodosis, Espray no presurizado de dosis medida):

Descripción

Identificación

Valoración

Impurezas y productos de degradación

Promedio de la dosis liberada (Gotas multidosis, Espray no presurizado de dosis medida)

Uniformidad de dosis liberada (Gotas multidosis, Espray no presurizado de dosis medida)

Uniformidad de contenido (Gotas monodosis, Espray monodosis)

Control microbiológico (Gotas monodosis cuando contengan preservantes, Gotas multidosis, Espray monodosis cuando contengan preservantes, Espray no presurizado de dosis medida)

Esterilidad (cuando el producto es estéril)

Contenido de preservante (cuando contengan preservantes)

Número de actuaciones por contenedor (Espray no presurizado de dosis medida)

Distribución de tamaño partícula/gota (Espray monodosis, Espray no presurizado de dosis medida)

Tipo y material de envase

6.7 EJEMPLO DE PRODUCTO BIOLÓGICO: Anticuerpo monoclonal en jeringa prellenada

Identidad:

CEX (cromatografía de intercambio catiónico)

SE-HPLC (cromatografía de exclusión por tamaño)

RP-HPLC (cromatografía en fase reversa)

IEF (enfoque isoeléctrico)

Bioensayo celular

Cuantitativa

Contenido de proteínas (espectrofotometría ultravioleta UV)

Potencia

Bioensayo celular

CDC (citotoxicidad dependiente del complemento)

Actividad biológica: citotoxicidad (luminiscencia)

Pureza

SEC (agregados, monómeros, sustancias relacionadas de alto peso molecular, sustancias relacionadas de bajo peso molecular): cromatografía de exclusión por tamaño

CE-SDS reducida (electroforesis capilar en gel con dodecilsulfato sódico)

CE-SDS no reducida (electroforesis capilar en gel con dodecilsulfato sódico)

IEC (cromatografía de intercambio iónico)

Otras:

Descripción

Color de la solución

Claridad de la solución

pH

Osmolalidad

Heterogeneidad de carga: CEX (cromatografía de intercambio catiónico)

Formas desamidadas: IEC (cromatografía de intercambio catiónico)

Contenido de Polisorbato 80

Contenido de fenol (GC)

Partículas subvisibles

Endotoxinas bacterianas

Esterilidad

Fuerza inicial del uso del dispositivo

Fuerza de deslizamiento del dispositivo

Control de volumen por descarga (Volumen de inyección)

Exactitud de dosis

Funcionalidad de componentes elastoméricos

Tipo y material de envase

Además, se deberá aplicar las exigencias de las especificaciones de producto terminado propias de la vía de administración del producto farmacéutico biológico.

7. REFERENCIAS

- ICH Harmonised Tripartite Guideline “Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A” International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), octubre de 1999.
- ICH Harmonised Tripartite Guideline “Specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products Q6B” International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), marzo de 1999.
- ICH Harmonised Tripartite Guideline “Impurities in new drug products Q3B(R2)” International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), junio de 2006.
- ICH Harmonised Tripartite Guideline “Quality risk management, Q9” International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), noviembre de 2005.
- Guidance for Industry, “Liposome Drug Products”, Food and Drug Administration (FDA), abril de 2018.
- “Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products”, European Medicines Agency (EMA), junio de 2006.
- Draft Guidance “Metered Dose Inhaler (MDI) and dry powder inhaler (DPI) products — quality considerations” Food and Drug Administration (FDA), abril de 2018.
- Guidance for Industry, “Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms”, Food and Drug Administration (FDA), agosto de 1997.
- Guidance for Industry, “Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations”, FDA, septiembre de 1997.
- Guidance for Industry, “Dissolution Testing and Acceptance Criteria for Immediate-Release Solid Oral Dosage Form Drug Products Containing High Solubility Drug Substances”, FDA, agosto 2018.
- “Reflection paper on the dissolution specification for generic solid oral immediate release products with systemic action”, EMA, agosto de 2017.
- “Guideline on quality of oral modified release products”, EMA, Marzo de 2014”.
- Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP).
- Farmacopea Europea (Ph. Eur).
- Foro Farmacopea de la USP (pharmacopeial forum USP).