

GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA

APRUEBA “GUÍA DE ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO FARMACÉUTICO TERMINADO”

RESOLUCIÓN EXENTA Nº :

SANTIAGO, 31.12.2004*012166

VISTO : Estos antecedentes, lo indicado en el Decreto Supremo Nº 1876/95, artículos 4 letra m), 40, 45 y 46,;

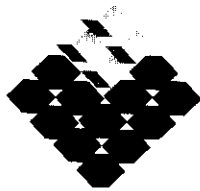
CONSIDERANDO : Que las Especificaciones de Producto terminado son parte fundamental de un Registro Sanitario, constituyendo un elemento de garantía de calidad de los medicamentos y, la necesidad de uniformar los requisitos y criterios analíticos que un producto farmacéutico debe cumplir en cualquiera de sus etapas de elaboración, distribución y expendio; y

TENIENDO PRESENTE : Lo dispuesto en los artículos 37º letra b) y 39º letras a) y b) del Decreto Ley Nº 2763 de 1979, dicto la siguiente:

RESOLUCIÓN

1. **APRUÉBASE** la adjunta **GUÍA DE ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO FARMACÉUTICO TERMINADO**
2. Las Especificaciones de Producto farmacéutico terminado que acompañen las solicitudes de registro sanitario o, en modificaciones de productos ya registrados, deberán dar cumplimiento en el presente documento.
3. La presente resolución regirá a contar de 90 días desde la fecha de su publicación en el Diario Oficial.
4. No obstante lo anterior, cualquier solicitante podrá dar cumplimiento en forma inmediata a la “Guía de Especificaciones de Producto Farmacéutico Terminado” si dispone de los antecedentes requeridos.

**ANÓTESE COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE
EN EL DIARIO OFICIAL**



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA

DISTRIBUCIÓN:

- Subsecretario de Salud
- Unidad de Farmacia Ministerio de Salud
- Subsecretarías Regionales Ministeriales de Salud
- Direcciones de Servicios de Salud
- Asesorías de Farmacia Servicios de Salud
- Dirección Central de Abastecimiento
- Gerentes Empresas Farmacéuticas
- Directores Técnicos de Establecimientos Farmacéuticos
- Colegio Médico de Chile A.G.
- Colegio de Químicos Farmacéuticos A.G.
- Cámara de la Industria Farmacéutica A.G.
- ASILFA
- CANALAB
- CFFI A.G.
- UNFACH
- Dirección Instituto de Salud Pública de Chile
- Asesoría Jurídica
- Departamento Control Nacional
- Sub Departamento Químico-Analítico
- Sección Control de Calidad de Medicamentos Comercializados
- Sección Biológica
- Sección Estupefacientes
- Sección Inspección
- Sub Departamento Registro
- Unidad de Productos Farmacéuticos Nuevos
- Unidad de Productos Farmacéuticos Similares
- Unidad de Metodología Analítica
- Unidad de Modificaciones
- Unidad de Procesos
- CENIMEF
- Oficina de Partes
- Archivo



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL

GUÍA DE ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO FARMACÉUTICO TERMINADO

D) INTRODUCCIÓN

Según el Reglamento del sistema nacional de control de productos farmacéuticos y alimentos de uso médico, D.S. 1876/ 1995, en su Artículo 4º, letra m), se entiende por especificaciones, un "Documento técnico que define los atributos y variables que deben evaluarse en una materia prima, material, producto o servicio. Describe todas las pruebas y los análisis utilizados para determinarlos y establece los criterios de aceptación o rechazo".

Al momento de registrar un producto farmacéutico, se aprueban las Especificaciones de Producto Terminado, que es parte fundamental del registro y que contiene todos los parámetros analíticos con los que un producto farmacéutico debe cumplir a lo largo de toda su vida útil, constituyendo por lo tanto, un elemento de garantía de la calidad de los medicamentos, ya que sirven de base para la evaluación de dicha calidad.

Cabe recordar, que las especificaciones son un importante componente del aseguramiento de la calidad, pero no el único, ya que ésta es determinada también por el diseño del producto farmacéutico, su desarrollo, los controles en proceso, las BPM y los procesos de validación, lo que en conjunto contribuyen a la producción consistente de medicamentos y, por lo tanto, a entregar un producto en óptimas condiciones de calidad a la población.

II) OBJETIVO Y CAMPO DE APLICACIÓN

La presente guía tiene como objetivo orientar a los profesionales de las empresas farmacéuticas en la presentación de Especificaciones de Producto Terminado, ya que se exigirán parámetros comunes al momento de registrar o modificar el registro de un producto farmacéutico, uniformándose, de esta manera, los criterios de aprobación en relación a los requisitos físicos, químicos, biológicos y/ o microbiológicos mínimos, aplicables a los productos farmacéuticos según su forma farmacéutica, de tal modo de asegurar la calidad de los mismos.

Este documento, de carácter oficial, permitirá uniformar criterios de presentación y evaluación y, al mismo tiempo, nivelar la calidad de los productos farmacéuticos, de modo de asegurar el cumplimiento de los requisitos mínimos de calidad de los medicamentos disponibles en el mercado, contribuyendo a garantizar la seguridad y eficacia de ellos. También servirá como herramienta de trabajo para la Inspección del Control de Calidad en el Producto Terminado, para realizar los controles analíticos en los Programas de Control de Estantería y Control de Serie y será útil como referencia a los profesionales a cargo de la adquisición de productos farmacéuticos, tanto de la CENABAST como de los servicios de salud.

III.) GENERALIDADES

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 que puedan venir en el futuro.

El presente documento consiste en un listado de ensayos separados por forma farmacéutica, basado en los requisitos mínimos a declarar según las farmacopeas vigentes, señaladas en el Artículo 45° del D.S. 1876, las series de Informes técnicos del Comité de expertos de la OMS para patrones biológicos, el Título 21 del Code of Federal regulations (CFR) y en las recomendaciones de las Guías ICH sobre requerimientos técnicos para el registro de productos farmacéuticos.

Debe entenderse también que esta guía no excluye o invalida la aplicación de otros y nuevos análisis que no hayan sido considerados, ya sea por su especificidad o porque la continua aparición de nuevas y más complejas formas farmacéuticas, hace que cada vez los requerimientos sean más individualizados.

Es así, como existen ensayos generales, aplicables a todas las formas farmacéuticas, tales como: Descripción, Identidad y Valoración, que serán exigidos en todos los casos, y Sustancias relacionadas o Impurezas, cuando corresponda.

Serán exigibles, además, todos los análisis que estén descritos en las monografías específicas de las farmacopeas, debiendo ajustarse toda especificación a cualquiera de estos textos oficiales.

Para los productos que no se encuentren en farmacopea, el Instituto se basará en las especificaciones técnicas que ya hayan sido aprobadas por el ISP, considerando la naturaleza del producto y del (los) principios activos.

Existen criterios de aceptación distintos para la liberación del producto terminado y para la vida útil, teniendo estos últimos generalmente, rangos más amplios. Esto puede originar especificaciones que contengan dos valores o, en algunos casos, dos especificaciones, pero este Instituto aprobará una hoja de especificaciones de producto terminado y evaluará las

especificaciones de vida útil, sin perjuicio que en ese documento queden señalados los diferentes criterios y sus rangos de aceptación.

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

IV.) PRESENTACIÓN DE LAS ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO

Se presentará Especificaciones de producto terminado siempre que:

- Se presente un nuevo registro.
- Se modifique la fórmula del producto registrado.
- Se solicite un cambio en las Especificaciones de producto terminado.
- Se solicite un cambio de tipo de envase.
- Cambie la metodología analítica en algún aspecto que esté declarado en las Especificaciones de producto terminado.

Las Especificaciones de Producto Terminado deberán ser presentadas en lo posible en una hoja, con indicación **SIGUE** al pie de página si se trata de más hojas, o numeradas 1/3, 2/3, 3/3, por ejemplo.

Deben, además estar escritas en idioma español. (Excepto abreviaciones comunes.)

La denominación correcta del producto farmacéutico, esto es: “nombre - forma farmacéutica - dosis, (en caso de monodrogas)”, irá claramente expresado en la parte superior del documento.

Se presentará una hoja de especificaciones por cada producto farmacéutico. En el caso de productos que contengan más de una forma farmacéutica, se presentará un documento para cada una de ellas, por ejemplo:

- Polvo liofilizado y solvente para reconstituir.
- Polvo y gel para reconstituir.

Además, deben declararse las Especificaciones del producto reconstituido, al menos la apariencia y otros parámetros que resulten de importancia en el producto final.

Las especificaciones de los productos farmacéuticos que contengan dos o más clases distintas de la misma forma farmacéutica, deberán ser separados también en hojas de especificaciones distintas. Es el caso de anticonceptivos trifásicos, cápsulas día y noche, polvo para solución oral día y noche y otros.

Las Especificaciones deben contener los ensayos nombrados o su código y serán declaradas mediante un valor teórico numérico, con sus determinadas unidades expresadas en el S.M.D. u otro apropiado y con un rango o criterio de aceptación para dicho análisis. Con respecto a otros requisitos, se pueden estipular solamente valores máximos o mínimos, por ejemplo para la humedad o material particulado.

Existen algunos análisis en los que basta con declarar "cumple", siempre que la metodología analítica descrita venga bien detallada.

Se señalará además, entre paréntesis, el método analítico que fue utilizado para determinar el ensayo. (D.S. 1876) En el caso de la Disolución, se debe nombrar el medio utilizado, el volumen, aparato y velocidad de rotación.

Todos los envases aprobados deberán ir incluidos en las Especificaciones de producto terminado, declarando la composición del material de envase y no las cantidades ni el número de unidades.

Las Especificaciones de Producto Terminado aprobadas son timbradas, fechadas, firmadas por un profesional responsable y entregadas como un anexo a la Resolución correspondiente, entendiéndose que quedan incorporados en el registro para todos los efectos legales.

V.) **ENSAYOS GENERALES**

- a) Descripción: Se debe hacer una completa descripción cualitativa de la forma farmacéutica, que incluya aspecto, dimensiones, forma, color, olor, u otros.
Las Dimensiones del producto farmacéutico serán excluidas de los comprimidos recubiertos y las grageas. Los comprimidos con recubrimiento pelicular (film tabs) deben declarar sus dimensiones. En el caso de las cápsulas y cápsulas blandas, bastará con declarar el número de la cápsula o el molde.
- b) Identificación: El ensayo de identificación debe establecer la identidad del principio activo y debe ser capaz de discriminar entre sustancias de estructuras moleculares parecidas, por ejemplo productos de degradación, aminoácidos, grupos estructurales comunes. Para identificar la sal del principio activo, se debe utilizar un método anexo.
- c) Valoración: Debe ser específica y en lo posible indicadora de estabilidad. En los casos donde exista una valoración no específica, por ejemplo una titulación, debería utilizarse además un test satisfactorio para impurezas. Lo mismo cuando exista evidencia de interferencia de los excipientes.

- d) Impurezas: Los ensayos de Sustancias relacionadas o Productos de degradación también caben dentro de este punto. Los límites de aceptación deben estar especificados en las monografías individuales. Pueden ser declaradas como un porcentaje del principio activo, o ser cuantificadas contra estándar y/o identificadas, según corresponda.

VI.) ENSAYOS ESPECÍFICOS

- a) Disolución: Se exigirá este ensayo para todas las formas farmacéuticas orales sólidas, tales como comprimidos (convencionales, recubiertos y de liberación modificada) y cápsulas (sólidas y blandas.) También se exigirá en sistemas transdérmicos y otras formas farmacéuticas en la que la liberación del principio activo no sea convencional.

Para aquellas formas farmacéuticas de liberación inmediata, basta la medición de un único punto, mientras que para aquellas de liberación modificada debe aplicarse un ensayo apropiado al tipo de liberación y muestrear en distintos puntos o realizar el ensayo en dos o más etapas o medios.

No se aceptarán solventes orgánicos como medios de disolución.

La disolución de suspensiones o emulsiones se exigirá siempre que la monografía de algún texto oficial lo requiera y si el producto presenta una formulación especial que la convierta en una forma farmacéutica de liberación modificada.

El criterio de aceptación debe venir claramente informado en la metodología analítica correspondiente. De no ser así, se dará por entendido que el producto se ajusta a los criterios y tablas de aceptación que aparecen en la Farmacopea de Estados Unidos (USP).

- b) Dureza/ Friabilidad: Normalmente son considerados controles de proceso y podrán ser marcados 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 convencionales o masticables, deben ser incluidas.

c) Uniformidad de dosis unitaria: Este término incluye un control que puede ser mediante el peso o la uniformidad de contenido, dependiendo de los distintos criterios que aparecen en las farmacopeas. Debe señalarse los límites de aceptación y la referencia utilizada (farmacopea).

En el caso de los polvos para reconstituir, sólo se realiza si el producto tiene presentaciones en dosis unitaria.

d) Contenido de agua: Debe ser incluido cuando las monografías oficiales lo requieran y cuando los productos sean muy higroscópicos. También puede utilizarse la pérdida por secado, pero es preferible una técnica específica para determinación de agua.

e) Control microbiológico: El ensayo de límite microbiano se entiende tanto como un atributo de buenas prácticas de manufactura, como de aseguramiento de calidad. Los criterios de aceptación deben estar basados en la naturaleza del producto, el método de manufactura y el uso. Todos los productos farmacéuticos naturales o de origen vegetal, deben declarar este ensayo en sus especificaciones.

Los criterios de aceptación deben contar con un recuento total de microorganismos aerobios, hongos y levaduras. También debe contemplarse la ausencia de patógenos, al menos de *Escherichia coli* y *Salmonella* para productos de uso oral y, de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, si son para uso tópico.

f) Control de peso: Debe indicarse el valor teórico y sus límites de aceptación. En el caso de polvos para dosis múltiples, debe ir sólo el criterio de aceptación o los márgenes de tolerancia. Para los polvos para reconstituir debe ir el ensayo de volumen disponible.

g) pH: Debe ser declarado para formas farmacéuticas que sean soluciones acuosas y expresarse en rango de pH aceptado.

- h) Contenido de alcohol: Cuando el contenido de alcohol sea declarado cuantitativamente en los rótulos, debe ser especificado y valorado. Lo mismo para cualquier otro excipiente de la formulación, por ejemplo preservantes, antioxidantes.
- i) Redispersión: Se especificará para suspensiones que producen sedimento durante su almacenamiento. Debe declararse el tiempo necesario para la completa resuspensión.
- j) Osmolaridad: Debe realizarse si el producto menciona su tonicidad en su rotulado gráfico.
- k) Material particulado: Se realiza en todas las preparaciones inyectables de uso intravenoso y debe cumplir con las farmacopeas oficiales o con la Circular N° 007/85 del ISP.
- l) Endotoxinas bacterianas o Pirógenos: Debe ser incluida en las especificaciones, de productos farmacéuticos inyectables endovenosos.

VII.) ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO SEGÚN FORMA FARMACÉUTICA

1. - FORMAS FARMACÉUTICAS LIQUIDAS

1.1. - Emulsiones, suspensiones, soluciones (orales y tópicos) 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 (sí 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 (sí procede)

impurezas o productos de degradación (sí procede)
Control microbiológico
Tipo y material de envase

1.2. - Soluciones y suspensiones oftálmicas:

Caracteres organolépticos (aspecto, color, olor, etc.)
pH
Control de volumen
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 (sí procede)
Ensayo de esterilidad
Tipo y material de envase

2. - FORMAS FARMACÉUTICAS INYECTABLES

2.1. - Soluciones, emulsiones, suspensiones y polvos o liofilizados para solución o suspensión:

Caracteres organolépticos (aspecto, color, olor, etc.)
Descripción de la solución o suspensión reconstituida.
pH
Control de volumen (líquidos)
Control de peso. (sólidos)
Redispersión (suspensiones, emulsiones) o tiempo de reconstitución (sólidos)
Humedad (en sólidos, cuando corresponda)
Material particulado (I.V.)
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 (sí procede)
Uniformidad de dosis (Sólidos y suspensiones monodosis)
Ensayo de esterilidad
Endotoxinas bacterianas o pirógenos
Tipo y material de envase

3. - FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

3.1.- Comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas y cápsulas blandas, de liberación convencional o modificada.

Descripción (Aspecto, color, olor, forma, grabados, ranurados, etc.)
Dimensiones (Cuando corresponda)
Dureza (Cuando corresponda)
Friabilidad (Cuando corresponda)
Control de peso
Uniformidad de dosis
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**
Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación (sí procede)
impurezas o productos de degradación (sí procede)
Tipo y material de envase

3.2. - Granulados y polvos orales, tópicos y para reconstituir

Caracteres organolépticos (Aspecto, color, olor, sabor, etc.)
Descripción de la solución o suspensión reconstituida
Humedad
pH (del reconstituido, cuando proceda)
Tiempo de reconstitución (sí procede)
Control de peso o volumen cuando corresponda
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 (sí procede)
Ensayo de disolución (cuando corresponde)
Tipo y material de envase
Uniformidad de dosis (para productos de dosis unitaria)

3.3. - Polvos para inhalación:

Caracteres organolépticos (Aspecto, color, olor, etc.)
Uniformidad de dosis unitaria
Identidad del (o los) principio (s) activo (s)
Valoración, potencia o actividad por dosis
Tamaño de partículas
Humedad
Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación (sí procede)
Tipo y material de envase

3.4. - Liofilizado oral

Descripción (Forma, color, olor, etc.)
Uniformidad de dosis

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 (sí procede)
Humedad
Tipo y material de envase

4. - FORMAS FARMACÉUTICAS SEMISÓLIDAS

4.1. - Supositorios, óvulos

Descripción (Aspecto, color, olor, forma, etc.)
Dimensiones
Punto de fusión 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
Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación (sí procede)
Tipo y material de envase

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 (sí procede)
Control microbiológico.(Cuando corresponda)
Tipo y material de envase

4.3. - Ungüentos oftálmicos:

Caracteres organolépticos (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 (sí procede)
Ensayo de esterilidad
Tipo y material de envase

5. - AEROSOLES

5.1. - Aerosoles de dosis medida:

Descripción del nebulizado (Aspecto, color, olor, etc.)

Número de dosis por envase

Identidad de (o los) principio (s) activo (s)

Valoración, potencia o actividad por dosis

Distribución del tamaño de partículas o **Deposición de dosis emitida**

Tamaño de partículas (sí corresponde)

Uniformidad de dosis liberada

Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación (sí procede)

Tipo y material de envase

5.2. - Aerosoles de válvula continua (se incluyen pesticidas):

Descripción del nebulizado (Aspecto, color, olor, etc.)

Identidad del (o los) principio (s) activo (s)

Valoración, potencia o actividad del principio activo.

Llenado mínimo

Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación (sí procede)

Velocidad de liberación y cantidad liberada

Test de presión

Test de fuga

Tipo y material de envase

6. - SISTEMAS TERAPÉUTICOS

6.1. - Sistemas terapéuticos transdérmicos:

Descripción (Aspecto, color, forma, etc.)

Dimensiones

Test de fuerza adhesiva

Identidad del (o los) principio (s) activo (s)

Valoración, potencia o actividad del (o los) principio (s) activo (s)

Ensayo de liberación

Uniformidad de dosis

Control microbiológico

Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación (sí procede)

Tipo y material de envase

6.2. - Sistemas terapéuticos oftálmicos:

Descripción (Aspecto, color, forma, etc.)

Dimensiones

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 (sí procede)

Tipo y material de envase

7. - PARCHES

Descripción (Aspecto, color, forma, etc.)

Dimensiones

Test de Fuerza adhesiva

Identidad del (o los) principio (s) activo (s)

Valoración, potencia o actividad del (o los) principio (s) activo (s)

Control microbiológico

Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación (sí procede)

Tipo y material de envase

8. - OTROS

8.1. - Vacunas:

Descripción (**Aspecto, color, olor**)

Volumen

pH

Valoración de Aluminio o Calcio (Sí contiene)

Humedad (Para vacunas liofilizadas)

Valoración del preservante (**fenol o formaldehído**)

Ensayo de inocuidad (seguridad general o toxicidad anormal)

Ensayo de esterilidad

Endotoxinas bacterianas (cuando proceda)

Identificación del componente antigénico

Potencia del (o los) componente(s) antigénico(s) y/ o valoración.

Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación (sí procede)

Tipo y material de envase

8.2. - Hemoderivados:

Descripción (**Aspecto, color, olor**)

Control de peso o volumen

Identidad del (o los) principio(s) activo(s)

Potencia del (o los) principio(s) activo(s) y/ o valoración

Proteínas totales (sí procede)

Pureza

pH

Esterilidad

Humedad (sí procede)

Endotoxinas bacterianas o pirógenos

Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación (sí procede)

Ensayo de inocuidad o seguridad o toxicidad anormal

Ausencia de virus hepatitis B

Ausencia de virus VIH

Tipo y material de envase

8.3. - Biotecnológicos:

Descripción (**Aspecto, color, olor**)

Control de peso o volumen

Identidad del (o los) principio(s) activo(s)

Valoración, potencia o actividad del (o los) principio(s) activo(s)

Proteínas totales (sí procede)

Humedad (sí procede)

pH

Esterilidad

Endotoxinas bacterianas o pirógenos

Ensayo de inocuidad seguridad o toxicidad anormal

Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación (sí procede)

Tipo y material de envase

VIII.) DECLARA RACIÓN DE LAS ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO

A.- ENSAYOS FÍSICOS

1. - Caracteres organolépticos:	Describir		
1.1. Forma farmacéutica			
1.2. Apariencia			
1.3. Grabados, ranurados, impresiones			
1.4. Color, olor, sabor			
2. Dimensiones:	Valor teórico	(mm)	
(Diámetro, espesor, largo, ancho)		Límites	(%)
3. Control de peso	Peso Teórico (Fórmula)	(mg)	
	Límites	(%)	
4. Dureza	Valor teórico y límites	(Kp, N, USC)	
5. Friabilidad	Límite máximo	(%)	
6. Ensayo de desintegración	Tiempo/Medio/Temperatura	(min/medio/°C)	
7. Control de volumen	Volumen declarado	(mL)	
	Límites	(% ó mL)	
8. Densidad	Valor teórico y límites	(g/mL)	
9. Viscosidad	Valor teórico y límites	(cp, cs)	
10. Material particulado	Límite máximo	(%)	
	Tamaño	(µm)	
11. Partículas metálicas	Límite máximo	(%)	
	Tamaño	(µm)	
12. Contenido de agua	Límite máximo	(%)	
13. Humedad	Límite máximo	(%)	
14. Punto de fusión	Temperatura	(°C)	

15. Ensayo de disgregación	Cumple.	
16. Redispersión o suspendibilidad		Cumple.
17. Número de dosis por envase	Valor	
18. Ensayo de fuerza adhesiva	Cumple Valor	(Unidades de Fuerza otro) g/ seg – g
19. Velocidad de liberación y Cantidad liberada	Valor	
20. Test de presión	Valor	psi
21. Test de fuga	Valor	mg/ año

B.- ENSAYOS QUÍMICOS

1. Identidad de Principio (s) activo (s) (Para él o los principio		Positivo (Método) (s) activo (s)
2. Valoración de Principio (s) activo (s) (Método)	Límites	Valor teórico (% de lo declarado)
3. Sustancias relacionadas	Límite máximo	(% respecto a P.A.)
4. pH	Valor teórico y límites.	
5. Uniformidad de dosis unitaria Por Uniformidad de contenido o por Variación de peso	Límites (% máximo aceptado)	(% de lo declarado) Coef. de variación
6. Ensayo de disolución	Aparato / velocidad Medio/Volumen % disuelto/Tiempo	(Aparato rpm) (Medio/mL) (% disuelto/min)
7. Valoración de preservantes (sí contiene)	Límites	Valor teórico (% de lo declarado)

8. Deposición de dosis emitida declarada	Límite inferior	% de la dosis
9. Contenido de proteínas totales límites	(mg, %)	Valor teórico y
10. Contenido de Fenol o formaldehído	(g/L)	Límite máximo
11. Contenido de aluminio o calcio	(mg)	Límite máximo

C. ENSAYOS BIOLÓGICOS

1. Ensayo de esterilidad	Estéril (Método)	
2. Control microbiológico	Recuento: Límite máximo de aerobios Límite máximo hongos y levaduras Ausencia de patógenos	(ufc/mL ó g) (ufc/mL ó g)
3. Ensayo de pirógeno	Apirogénico	
4. Ensayo de endotoxinas bacterianas	(UE/mg ó UE/mL)	Límite superior
5. Ensayo de inocuidad ó Tox. anormal		Cumple
6. Potencia o actividad	Valor teórico (Modelo biológico) Límites	

D. OTROS

1. Ausencia de virus Hepatitis B Declaración
2. Ausencia de virus VIH Declaración
3. Envase y material de envase Descripción

IX.) BIBLIOGRAFÍA

- 1) U.S. Pharmacopeia & National formulary USP 25 - NF 20, 2002 United States Pharmacopeia Convention, Inc.
- 2) U.S. Pharmacopeia & National formulary USP 26 - NF 21, 2003 United States Pharmacopeia Convention, Inc.
- 3) British Pharmacopoeia 2001, Volume I, software.
- 4) British Pharmacopoeia 2001, Volume II, software.
- 5) European Pharmacopoeia, 3^a Edition, 1997, Council of Europe Strasbourg.
- 6) Tecnología farmacéutica, Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Chile.
- 7) International Conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances, 6 de Octubre de 1999, ICH Steering Committee.
- 8) International Conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological, Biological Products, 10 de Marzo de 1999, ICH Steering Committee.
- 9) Pruebas básicas para medicamentos, sustancias farmacéuticas, plantas medicinales y formas farmacéuticas, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1999.

- 10) Guía de Inspección de buenas prácticas de manufactura (BPM) para la Industria de Productos farmacéuticos, Ministerio de Salud, Instituto de Salud Pública de Chile, 1999.

- 11) Reglamento del sistema nacional de control de productos farmacéuticos, alimentos de uso médico y cosméticos D.S. 1876/ 1995, Ministerio de Salud, Instituto de Salud Pública de Chile.