

GUÍA DE ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO FARMACÉUTICO **TERMINADO**

I. INTRODUCCIÓN

Según el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, D.S. N° 3/2010, se entiende por especificaciones, 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, ensayos y análisis utilizados para su determinación y estableciendo 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 de producto terminado 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 del proceso, las buenas practicas de manufactura (BPM), 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

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 las modificaciones que sufran las farmacopeas vigentes y a los avances científicos y desarrollos tecnológicos que puedan venir en el futuro.

De esta forma, 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 33 del D.S. 3/10, las series de Informes Técnicos del Comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para patrones biológicos, el Título 21 del Code of Federal Regulations (CFR) de los Estados Unidos de Norteamérica, y en las recomendaciones de las Guías de la International Conference on Harmonisation (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 la Descripción, la Identidad y la Valoración, que serán exigidos en todos los casos, y las sustancias relacionadas o Impurezas, cuando corresponda. Serán exigibles, además, todos los análisis que estén descritos en las monografías específicas de las farmacopeas, debiendo ajustarse las especificaciones a cualquiera de estos textos.

Para los productos que no se encuentren en las farmacopea, el Instituto de Salud Pública (ISP) se basará en las especificaciones técnicas que ya hayan sido aprobadas por el Instituto, considerando la naturaleza del producto y del (los) principio (s) activo (s).

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 quedan señalados los diferentes criterios y sus rangos de aceptación.

La hoja de especificaciones de producto terminado, corresponde a un resumen de las técnicas analíticas que se le realizan a un determinado producto farmacéutico y cuya completa descripción se encuentra en el documento denominado “metodologías analíticas” el cual debe ser enviado por el titular del registro, considerándose como parte integral de las especificaciones de producto terminado.

En todo caso, 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, de acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario (en todas las hojas si hubiera más de una).

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

Polvo liofilizado y solvente para reconstituir.

Polvo y gel para reconstituir.

Además, deben declararse las Especificaciones del producto reconstituido, 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 separadas también dentro de la hoja de especificaciones, como es el caso de anticonceptivos trifásico, cápsulas día y noche, polvo para solución oral día y noche, productos pack, entre otros.

Las especificaciones deben contener los ensayos nombrados y/o su código y serán declaradas mediante un valor teórico numérico, con sus determinadas unidades expresadas en el Sistema Métrico decimal (SDM) 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.

Se señalarán, además, el método analítico y el equipo que fue utilizado para determinar el ensayo (D.S. N° 3/2010). En el caso de la Disolución, se debe nombrar el medio utilizado, el volumen, el aparato y la velocidad de rotación.

Todos los envases aprobados deberán ir incluidos en las Especificaciones de producto terminado, declarando detalladamente la composición del material de envase (naturaleza, color y especificaciones técnicas cuando corresponda) 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, grabados, impresiones u otros. (Se excluyen el olor y sabor)
- 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 e 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, grageas, masticables, dispersables, etc. 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 mediación 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.

Se deberá incluir su determinación en todas las formas farmacéuticas sólidas y aerosoles, con al menos una determinación anual.

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.
- m) Solventes Residuales: Debe ser incluida en las especificaciones, de productos farmacéuticos que utilicen solventes y que posteriormente sean eliminados durante el proceso fabricación.

VII. ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO SEGÚN FORMA FARMACEUTICA

1. FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS

1.1. Emulsiones, suspensiones, soluciones (orales y tópicos) y jarabes:

- Caracteres organolépticos (aspecto, color, etc.)
- Redispersión o suspendibilidad (emulsiones y suspensiones)
- pH.

- Viscosidad (emulsiones, suspensiones)
- Densidad o peso específico (Jarabes y soluciones)
- Número de gotas por 1 ml, cuando corresponda
- Uniformidad de dosis (si procede)
- Control de volumen (volumen disponible)
- Identidad del (o los) principio (s) activo (s)
- Ensayo de disolución o de liberación (si procede)
- Valoración, potencia o actividad del (o los) principio (s) activo (s)
- Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación (si procede)
- Control microbiológico
- Tipo y material de envase

1.2. Soluciones y suspensiones oftálmicas:

- Caracteres organolépticos (aspectos, color, 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 (si 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, 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 (si 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, forma, grabados, rasurados, 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)
- Desintegración (si procede)
- Solvente Residuales (si procede)
- Ensayo de disolución o de liberación
- Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación (si procede)
- Control microbiológico
- Tipo y material de envase

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

- Caracteres organolépticos (Aspecto, color, etc.)
- Descripción de la solución o suspensión reconstituida
- Humedad
- pH (del reconstituido, cuando proceda)
- Tiempo de reconstitución (si 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 (si procede)
- Ensayo de disolución (cuando proceda)
- Solventes Residuales (si procede)
- Control microbiológico
- Tipo y material de envase
- Uniformidad de dosis (para productos de dosis unitaria)

3.3. Polvos para inhalación:

- Caracteres organolépticos (Aspecto, color, 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 (si procede)
- Control microbiológico
- Tipo y material de envase

3.4. Liofilizado oral:

- Descripción (Forma, color, etc.)
- Uniformidad de dosis unitaria
- 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 (si procede)
- Humedad
- Control microbiológico
- Tipo y material de envase

4. FORMAS FARMACÉUTICAS SEMISÓLIDAS

4.1. Supositorios, óvulos:

- Descripción (Forma, color, etc.)
- Dimensiones
- Punto de fusión o test 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 (si procede)
- Control microbiológico
- Tipo y material de envase

4.2. Ungüentos, cremas, geles y pastas de uso tópico:

- Caracteres organolépticos (aspecto, color, etc.)

- pH (cuando corresponda)
- Llenado mínimo
- Viscosidad (Control de proceso)
- 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 (si procede)
- Control microbiológico (Cuando corresponda)
- Tipo y material de envase

4.3. Ungüentos oftálmicos:

- Caracteres organolépticos (aspecto, color, 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 (si procede)
- Ensayo de esterilidad
- Tipo y material de envase

5. AEROSOLES

5.1. Aerosoles de dosis medida:

- Descripción del nebulizado (Aspecto, color, etc.)
- Número de dosis por envase
- Identidad del (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 (si corresponde)
- Uniformidad de dosis liberada
- Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación (si procede)
- Control microbiológico
- Tipo y material de envase

5.2. Aerosoles de válvula continua:

- Descripción del nebulizado (Aspecto, color, etc.)
- Identidad del (o los) principio (s) activo(s)
- Valoración, potencia o actividad por dosis
- Llenado mínimo

- Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación (si procede)
- Velocidad de liberación y cantidad liberada
- Test de presión
- Test de fuga
- Control microbiológico
- 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 por dosis
- Ensayo de liberación
- Uniformidad de dosis
- Control microbiológico
- Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación (si 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 por dosis
- Ensayo de disolución
- Uniformidad de dosis
- Ensayo de esterilidad
- Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación (si 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 por dosis
- Control microbiológico
- Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación (si procede)
- Tipo y material de envase

8. OTROS

8.1. Vacunas:

- Descripción (Aspecto, color, etc.)
- Volumen
- pH
- Valoración de Aluminio o Calcio (Si contiene)
- Humedad (Para vacunas liofilizadas)
- Valoración del preservante (fenol o formaldehído)
- 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 (si procede)
- Tipo y material de envase

8.2. Hemoderivados:

- Descripción (Aspecto, color)
- 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 (si procede)
- Pureza
- pH
- Esterilidad
- Humedad (si procede)
- Endotoxinas bacterianas o pirógenos
- Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación (si 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)
- Control de peso o volumen
- Identidad del (o los) principio (s) activo(s)
- Valoración, potencia o actividad del (o los) principio (s) activo
- Proteínas totales (si procede)
- Humedad (si procede)
- pH
- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas o pirógenos
- Ensayo de inocuidad o seguridad o toxicidad anormal
- Ensayo de sustancias relacionadas, impurezas o productos de degradación (si procede)
- Tipo y material de envase

VIII. DECLARACIÓN DE LAS ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO

a) ENSAYOS FÍSICOS

1.	Caracteres organolépticos: Describir		
	1.1. Forma farmacéutica		
	1.2. Apariencia		
	1.3. Grabados, rasurados, impresiones		
	1.4. Color		
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 especificaciones	
16.	Redispersión o suspendibilidad.	Cumple especificaciones	
17.	Número de dosis por envase	Valor	
18.	Ensayo de fuerza adhesiva	Cumple	Unidad de
		Valor	fuerza u otro
19.	Velocidad de liberación y cantidad liberada	Valor	g/seg.- g
20.	Test de presión	Valor	psi
21.	Test de fuga	Valor	mg/año

b) ENSAYOS QUÍMICOS

1.	Identidad de principio(s) activo(s)	Positivo (método)	Para el o los principios activos
2.	Valoración de principio(s) activo(s)	Límites	Valor teórico (método) (% 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 Coeficiente de variación	% de lo declarado % máximo aceptado.
6.	Ensayo de disolución	Aparato/ velocidad Medio/ volumen % disuelto/ Tiempo	Aparato/ rpm Medio/ml % disuelto/ min.
7.	Valoración de preservantes (si contiene)	Valor teórico Límites	% de lo declarado.
8.	Deposición de dosis emitida	Límite inferior	% de la dosis declarada
9.	Contenido de proteínas totales	Valor teórico Límites	mg %
10.	Contenido de fenol o formaldehído	Límite máximo	g/ L
11.	Contenido de aluminio o calcio	Límite máximo	mg

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 o g ufc/ ml o g
3.	Ensayo de pirógeno	Apirógeno	
4.	Ensayo de endotoxinas bacterianas	Límite superior	UE/mg o UE/ml
5.	Ensayo de inocuidad o Toxina 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	Declaración

IX. BIBLIOGRAFIA

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 Pharmacopeia 2001, Volume I, software.
4. British Pharmacopeia 2001, Volume II, software.
5. European Pharmacopeia, 3^a Edition, 1997, Council of Europe Strasbourg.
6. International Conference on harmonization 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.
7. International Conference on harmonization 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.
8. Pruebas básicas para medicamentos, sustancias farmacéuticas, plantas medicinales y formas farmacéuticas, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1999.
9. 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.
10. D.S. N° 3/2010, Ministerio de Salud, Instituto de Salud Pública de Chile.