

Medicamentos Inyectables y en Implantes (Parenterales)—Pruebas de Calidad del Producto

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	25-mar-2016
Fecha Oficial	01-mayo-2016
Comité de Expertos	Capítulos—Formas Farmacéuticas
Motivo de la Revisión	Cumplimiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015-2020, el Comité de Expertos en Formas Farmacéuticas ha revisado el Capítulo General <1> Medicamentos Inyectables y en Implantes (Parenterales)—Pruebas de Calidad del Producto.

El Capítulo General <1> Medicamentos Inyectables y en Implantes (Parenterales)—Pruebas de Calidad del Producto, que será oficial el 1ro de mayo de 2016, tenía el propósito de servir de apoyo a las monografías existentes, así como el desarrollo de nuevas monografías. Se recibieron comentarios que indicaban que el doble propósito de este Capítulo General podría llevar a confusión y a la aplicación de los requisitos del Capítulo General a productos para los cuales el Comité de Expertos no tenía intención de aplicar. En respuesta a estos comentarios, el Comité de Expertos ha revisado el Capítulo General <1> para reducir su alcance a fin de aclarar su propósito y aplicación para eliminar potenciales problemas de cumplimiento.

Asimismo, la USP revisará todos los Capítulos Generales de Calidad del Producto (Medicamentos Inyectables y en Implantes <1>, Medicamentos Orales—Pruebas de Calidad del Producto<2>, Medicamentos Tópicos y Transdérmicos—Pruebas de Calidad del Producto <3>, Medicamentos para Mucosas—Pruebas de Calidad del Producto <4> y Medicamentos Nasales y para Inhalación—Información General y Pruebas de Calidad del Producto <5>) para determinar si el formato y contenidos vigentes son apropiados.

El Boletín de Revisión para el capítulo <1> Medicamentos Inyectables y en Implantes (Parenterales)—Pruebas de Calidad del Producto reemplaza la versión publicada en *USP 39–NF 34*, la cual será oficial el 1ro de mayo de 2016. El Boletín de Revisión será incorporado en *USP 40–NF 35*.

Para cualquier pregunta sobre este Boletín de Revisión, por favor contactar a Desmond Hunt, Ph.D. (301-816-8341, dgh@usp.org).

<1> MEDICAMENTOS INYECTABLES Y EN IMPLANTES (PARENTERALES)—PRUEBAS DE CALIDAD DEL PRODUCTO

Cambio en la redacción:

(El capítulo se oficializará el 1º de mayo de 2016)
(El nombre actual del capítulo es <1> Inyectables)

INTRODUCCIÓN

PRUEBAS COMUNES DE CALIDAD DEL PRODUCTO PARA FORMAS FARMACÉUTICAS PARENTERALES

Pruebas Universales

Pruebas Específicas

PRUEBAS DE CALIDAD DEL PRODUCTO PARA FORMAS FARMACÉUTICAS PARENTERALES ESPECÍFICAS

Soluciones

Polvos Estériles para Soluciones

Suspensiones

Liposomas

Polvos Estériles para Suspensiones

Emulsiones

Implantes

Estents para Elución de Fármacos

● (BR 01-may-2016)

Cambio en la redacción:

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos parenterales incluyen inyectables e implantes que se inyectan a través de la piel u otro tejido de barrera externo, o que se implantan dentro del cuerpo para permitir la administración directa del fármaco activo en los vasos sanguíneos, órganos, tejidos o lesiones. Los inyectables se pueden presentar como formas farmacéuticas de liberación inmediata o prolongada. Los medicamentos parenterales en implantes son formas farmacéuticas de acción prolongada que proveen una liberación continua de los fármacos activos durante periodos que van de meses a años. Para la liberación sistémica, se pueden implantar por vía subcutánea, mientras que para la administración local, se pueden implantar en una parte específica del cuerpo. Los medicamentos parenterales se pueden administrar por vía intravenosa, intraventricular, intraarterial, intraarticular, subcutánea, intramuscular, intratecal, intracisternal e intraocular.

Las formas farmacéuticas parenterales se pueden presentar como soluciones, suspensiones, emulsiones, polvos estériles para soluciones y suspensiones (incluyendo liposomas), implantes (incluyendo micropartículas) y productos que consten de un fármaco y un dispositivo, tales como los estents para elución de fármacos. ● Las definiciones y descripciones de estas formas farmacéuticas, así como información resumida sobre su composición y procesos de fabricación, se encuentran en *Formas Farmacéuticas* <1151>.

[NOTA—Todas las referencias a capítulos superiores a 1000 son únicamente para propósitos informativos y para uso como recursos útiles. Estos capítulos nos son obligatorios a menos que su aplicación se exija explícitamente.] ● (BR 01-may-2016)

● (BR 01-may-2016) Este capítulo se divide en ● tres ● (BR 01-may-2016) secciones principales: (1) pruebas universales de calidad del producto que son aplicables a formas farmacéuticas parenterales; (2) pruebas específicas de calidad del producto que deben tenerse en cuenta además de las *Pruebas Universales*; ● y ● (BR 01-may-2016) (3) pruebas de calidad del producto para formas farmacéuticas específicas donde se citan ● (BR 01-may-2016) las pruebas aplicables (universales y específicas) para la forma farmacéutica específica.

● Este capítulo es aplicable, en su totalidad o en parte, cuando se haga referencia al mismo en una monografía de un medicamento (ver las *Advertencias Generales*, 3.10 *Aplicabilidad de las Normas*). ● (BR 01-may-2016)

Las definiciones farmacopeicas de preparaciones estériles para uso parenteral pueden no ser aplicables a algunos productos biológicos debido a su naturaleza especial y a requisitos de patente o licencia (ver *Productos Biológicos* <1041>). No obstante, algunos medicamentos biológicos terminados cuyas monografías contienen el término “Inyección” en el título deben cumplir con los requisitos del capítulo <1> o las secciones del mismo que se especifiquen en la monografía.

● (BR 01-may-2016)

Cambio en la redacción:

PRUEBAS COMUNES DE CALIDAD DEL PRODUCTO PARA FORMAS FARMACÉUTICAS PARENTERALES

Pruebas Universales

A continuación se citan las pruebas universales que son aplicables a las formas farmacéuticas parenterales.

● (BR 01-may-2016)

Identificación: Las pruebas de identificación se tratan en *Advertencias y Requisitos Generales* 5.40. ● (BR 01-may-2016)

Valoración: Se debe usar una prueba específica e indicadora de estabilidad para determinar la concentración (contenido) del medicamento. Para los casos en los que se justifique el uso de una valoración no específica, se deben usar otros procedimientos analíticos complementarios para lograr la especificidad. Se debe usar un procedimiento específico cuando exista evidencia de la interferencia de los excipientes con la valoración no específica.

Impurezas: Las pruebas para impurezas se tratan en *Advertencias y Requisitos Generales* 5.60. ● (BR 01-may-2016)

Materia extraña y partículas: Los artículos destinados para administración parenteral deben prepararse de una manera diseñada para excluir partículas conforme a lo definido en *Partículas Subvisibles en Inyectables de Proteínas Terapéuticas* <787>, *Partículas en Inyectables* <788> ● ● (BR 01-may-2016) *Partículas en Soluciones Oftálmicas* <789>, así como para excluir otras partículas según resulte apropiado para la forma farmacéutica. Se debe inspeccionar cada uno de los envases finales de todas las preparaciones parenterales en la medida de lo posible para detectar la presencia de materia extraña y partículas observables (en lo sucesivo denominadas partículas visibles) en su contenido. El proceso de inspección debe estar diseñado y calificado para asegurar que todos los lotes de todas las preparaciones parenterales estén esencialmente exentos de partículas visibles, conforme a lo definido en *Partículas Visibles en Inyectables* <790>. La calificación del proceso de inspección debe realizarse en referencia a las partículas en el rango visible y a aquellas partículas que puedan surgir del proceso de fabricación o llenado. Debe desecharse todo envase cuyo contenido

2 <1> Inyectables

presente indicios de partículas visibles. La inspección para detectar partículas visibles puede realizarse al momento de examinar otros defectos (BR 01-may-2016), tales como envases o sellos rotos o defectuosos, o bien cuando se caracteriza el aspecto de un producto liofilizado.

Cuando la naturaleza del contenido o el sistema envase-cierre del envase permita solamente una inspección limitada del contenido total, la inspección del 100% de un lote debe complementarse con la inspección de contenidos reconstituidos (p.ej., liofilizados) o contenidos extraídos (p.ej., de un envase ámbar oscuro) de una muestra de envases del lote.

Las inyecciones de gran volumen para infusiones monodosis, las inyecciones de pequeño volumen y los empaques a granel para farmacias (PBP, por sus siglas en inglés) están sujetos a los procedimientos microscópicos o de obstrucción de luz y a los límites de partículas subvisibles especificados en el capítulo <788>, a menos que se especifique algo diferente en el capítulo o la monografía individual. Un artículo envasado como inyección, ya sea de gran volumen o de pequeño volumen, cumple con los requisitos establecidos para inyecciones de pequeño volumen cuando la etiqueta del envase indica que contiene 100 mL o menos. Cumple con los requisitos establecidos para inyecciones de gran volumen para infusiones monodosis cuando la etiqueta del envase indica que contiene más de 100 mL.

Esterilidad: La esterilidad de todos los medicamentos destinados para administración parenteral debe confirmarse usando los métodos descritos en *Pruebas de Esterilidad* <71> o por un método alternativo aprobado.

Endotoxinas bacterianas: Todos los artículos destinados para administración parenteral deben prepararse de forma tal que se limiten las endotoxinas bacterianas conforme a lo definido en *Prueba de Endotoxinas Bacterianas* <85> o *Prueba de Pirógenos* <151>.

Contenido del envase: Se debe determinar el contenido del envase cuando resulte apropiado (ver *Contenido en Envases para Inyectables* <697>).

Sistemas de envase: (BR 01-may-2016) El sistema de envase no debe interactuar física o químicamente con la preparación de forma que se altere su contenido, calidad o pureza más allá de los requisitos oficiales o establecidos. El sistema de envase debe cumplir con los requisitos de *Taponés Elastoméricos para Inyectables* <381>, *Requisitos de Envasado y Almacenamiento* <659>, *Envases—Vidrio* <660>, *Sistemas de Envases Plásticos y sus Materiales de Construcción* <661> (AF 01-may-2016), *Materiales Plásticos de Construcción* <661.1> y *Sistemas de Envases Plásticos para Uso Farmacéutico* <661.2>. Se puede encontrar información adicional con respecto al análisis de sistemas de envases en *Evaluación de Sustancias Extraíbles Relacionadas con Envases Farmacéuticos y Sistemas de Administración* <1663> y *Evaluación de Sustancias Lixiviables en Medicamentos Relacionadas con Envases Farmacéuticos y Sistemas de Administración* <1664>.

Integridad del envase-cierre: El sistema de envase debe cerrarse o sellarse de modo tal que prevenga la contaminación o la pérdida de contenido. La validación de la integridad del envase debe demostrar que no existe contaminación por penetración de microorganismos o la adquisición o pérdida de cualquier parámetro físico o químico que se considere necesario para proteger el producto (ver *Evaluación de la Integridad del Envase—Productos Estériles* <1207>, *Pruebas de Integridad de Envases en el Ciclo de Vida del Producto—Selección y Validación de Métodos de Prueba* <1207.1>, *Tecnologías para Pruebas de Fuga en la Integridad de Envases* <1207.2> y *Tecnologías para Pruebas de Calidad de Sellado de Envases* <1207.3>). (BR 01-may-2016)

Etiquetado: Todos los artículos destinados para administración parenteral deben cumplir con los requisitos de etiquetado definidos en el capítulo *Etiquetado* <7>.

Pruebas Específicas

Además de las *Pruebas Universales* citadas anteriormente, las siguientes pruebas específicas pueden ser necesarias dependiendo de la forma farmacéutica. (BR 01-may-2016)

(BR 01-may-2016)

Uniformidad de unidades de dosificación: Esta prueba es aplicable a medicamentos parenterales y formas farmacéuticas envasadas en envases unitarios. Incluye tanto la masa de la forma farmacéutica como el contenido de la sustancia activa en la misma (ver *Uniformidad de Unidades de Dosificación* <905>).

Vehículos y sustancias agregadas: Existen otros vehículos, acuosos y no acuosos, aparte de los tratados a continuación. Todos los vehículos deben ser adecuados para el uso que se les pretende dar y no deben impactar la calidad del medicamento.

Vehículos acuosos—Los vehículos acuosos deben cumplir con los requisitos del capítulo <151> o del capítulo <85>, según se especifique en la monografía. El vehículo de uso más general es el Agua para inyección. Se puede agregar cloruro de sodio o dextrosa para isotonzar la solución resultante; y la inyección de cloruro de sodio, o la solución de Ringer inyectable pueden reemplazar parcial o totalmente al agua para inyección.

Vehículos no acuosos—Los aceites fijos son una clase de *Vehículos no acuosos*. Los aceites fijos empleados como vehículos son de origen vegetal e inodoros. Cumplen con los requisitos de la prueba de *Parafina Sólida* en la monografía de *Aceite Mineral* con el baño de enfriamiento mantenido a 10°.

Los vehículos no acuosos deben (BR 01-may-2016) también cumplir con los requisitos de las siguientes pruebas:

- *Grasas y Aceites Fijos* <401>, *Índice de Saponificación*: Entre 185 y 200
- *Grasas y Aceites Fijos* <401>, *Índice de Yodo*: Entre 79 y 141
- *Grasas y Aceites Fijos* <401>, *Materia Insapoificable*: No más de 1,5%
- *Grasas y Aceites Fijos* <401>, *Índice de Acidez*: No más de 0,2
- *Grasas y Aceites Fijos* <401>, *Índice de Peróxido*: No más de 5,0
- *Determinación de Agua* <921>, *Método Ic*: No más de 0,1%
- *Límite de Cobre, Hierro, Plomo y Níquel*: [NOTA—La prueba para níquel no se requiere si el aceite no ha sido sometido a hidrogenación, o si no se ha usado un catalizador de níquel durante el procesamiento.] Proceder según se indica en el capítulo *Grasas y Aceites Fijos* <401>, *Trazas de Metales o Impurezas Elementales—Procedimientos* <233>. Cumplen con los requisitos en *Impurezas Elementales—Límites* <232>.

Los monoglicéridos o diglicéridos sintéticos de ácidos grasos se pueden emplear como vehículos, siempre que sean líquidos, se mantengan transparentes cuando se enfrían a 10° y presenten un índice de yodo no mayor de 140.

Sustancias Agregadas—Se pueden agregar sustancias adecuadas a preparaciones para incrementar la estabilidad o la utilidad, a menos que se prohíban en la monografía. No se pueden agregar colorantes a una preparación con el único propósito de conferir color a la preparación terminada (ver *Advertencias y Requisitos Generales 5.20* y *Pruebas de Eficacia Antimicrobiana* <51>).

Debe tenerse especial cuidado en la elección y uso de sustancias agregadas en preparaciones con volúmenes superiores a 5 mL. Los siguientes límites prevalecen a menos que se indique de otro modo:

- Mercurio y agentes catiónicos tensoactivos: No más de 0,01%
- Clorobutanol, cresol, fenol y sustancias similares: No más de 0,5%
- Dióxido de azufre o una cantidad equivalente de sulfito, bisulfito o metabisulfito de potasio o sodio: No más de 0,2%

Conservantes antimicrobianos: Se deben agregar agentes antimicrobianos a las preparaciones destinadas para inyección en envases multidosis, a menos que prevalezca una de las siguientes condiciones: (1) existen instrucciones diferentes en la monografía individual; (2) la sustancia contiene un radio isótopo con una vida media física menor que 24 horas; o (3) los ingredientes activos son antimicrobianos. Tales sustancias deben cumplir con los requisitos del capítulo (51) y de *Agentes Antimicrobianos—Contenido* (341).

Contenido de agua: El contenido de agua en productos liofilizados debe determinarse siempre que sea apropiado (ver el capítulo (921)).

● (BR 01-may-2016)

Contenido de Aluminio: ● Ver *Etiquetado (7)*, *Aluminio en Inyectables de Gran Volumen (IGV)*, *Inyectables de Pequeño Volumen (IPV)* y *Envases a Granel para Farmacias (EGF) Usados en Terapia de Nutrición Parenteral Total (NPT)* para información relacionada con los requisitos específicos de etiquetado relacionados con el contenido de aluminio. ● (BR 01-may-2016)

Totalidad y transparencia de soluciones: Las siguientes pruebas se llevan a cabo para demostrar la aptitud de las soluciones reconstituidas que se preparan antes de su administración. Reconstituir la solución según se indica en el etiquetado suministrado por el fabricante:

- El sólido se disuelve completamente, sin dejar ninguna materia sin disolver.
- La solución reconstituida no es significativamente menos transparente que un volumen igual de diluyente o de agua purificada contenida en un recipiente similar y examinada de modo similar. Las soluciones de proteína pueden presentar una opalescencia inherente.

La solución reconstituida está exenta de partículas que se puedan observar durante la inspección visual (ver el capítulo (790)).

Cambio en la redacción:

PRUEBAS DE CALIDAD DEL PRODUCTO PARA FORMAS FARMACÉUTICAS PARENTERALES ESPECÍFICAS

A continuación se citan las pruebas de calidad del producto para las formas farmacéuticas específicas. Los capítulos específicos referidos para la prueba pueden encontrarse en las secciones *Pruebas Universales* y *Pruebas Específicas*.

● (BR 01-may-2016)

Soluciones

Una solución es una forma farmacéutica líquida transparente y homogénea que contiene una o más sustancias químicas (p.ej., fármacos o excipientes) disueltas en un disolvente (acuoso o no acuoso) o una mezcla de disolventes miscibles entre sí. Las soluciones destinadas para administración parenteral (p.ej., mediante inyección o para irrigación) deben ser estériles y biocompatibles con el sitio de administración al que están destinadas. Esto incluye consi-

derar factores tales como tonicidad, pH, pirogenicidad, partículas extrañas y compatibilidad fisicoquímica, entre otros.

A menos que se justifique de otro modo, se requieren las siguientes pruebas para soluciones para inyección:

- *Pruebas Universales*
- *Pruebas Específicas*

● (BR 01-may-2016)

— *Conservantes antimicrobianos*

Polvos Estériles para Soluciones

Los polvos estériles para solución (también referidos como polvos estériles para inyección) están formados por fármacos y otros componentes tales como ingredientes para formulaciones secas para asegurar la estabilidad química y física de la presentación dentro de un envase para uso final. Se puede proveer un diluyente estéril acompañante o compartimentos de diluyente para facilitar la reconstitución al volumen final deseado.

El artículo estéril para inyección se presenta en diversas formas: polvo liofilizado destinado para solución final, sólidos pulverizados destinados para solución final, o sólidos secos que al reconstituirlos forman líquidos viscosos.

La descripción debe incluir una sección que describa la facilidad de dispersión y la reconstitución. La forma farmacéutica es un sólido homogéneo que se reconstituye fácilmente en la forma final con el diluyente especificado, y la dispersión se completa agitando suavemente.

A menos que se justifique de otro modo, las siguientes pruebas se aplican a polvos estériles para inyección:

- *Pruebas Universales*

● (BR 01-may-2016)

Lo siguiente se aplica a soluciones reconstituidas:

- Capítulo (905): Para asegurar la uniformidad de las unidades de dosificación, cada unidad en una partida debe contener una cantidad de fármaco cercana a la cantidad declarada dentro de un intervalo estrecho. Las unidades de dosificación se definen como formas farmacéuticas que contienen una sola dosis o una parte de una dosis de fármaco en cada unidad. Para formas farmacéuticas líquidas, los analistas deben realizar la valoración usando una cantidad de material reconstituido bien mezclado, retirado de un envase individual en condiciones normales de uso, expresar los resultados como dosis entregada y calcular el valor de aceptación.

● Lo siguiente se aplica a un aglomerado seco: ● (BR 01-may-2016)

- *Pérdida por Secado (731)*: El procedimiento establecido en este capítulo determina la cantidad de materia volátil de cualquier tipo expelida en las condiciones especificadas.
- Capítulo (921): El contenido de agua o de disolvente puede tener efectos importantes sobre la reconstitución y la estabilidad. Para los artículos que requieren un control del contenido de agua o de disolvente, los analistas deben llevar a cabo uno de los ● (BR 01-may-2016) métodos ● descritos en el capítulo (921) ● (BR 01-may-2016) o reemplazarlo por uno que resulte adecuado.
- *Aspecto*: Los analistas deben evaluar el nivel y la variación de la unidad para los siguientes parámetros:
 - Color del Aglomerado Seco: Varía dentro de los parámetros esperados.
 - Textura y Homogeneidad del Aglomerado Seco: Varía dentro de los parámetros esperados.
 - Presencia de Material Extraño: Se deben rechazar todas las unidades con material extraño.

● (BR 01-may-2016)

4 <1> Inyectables

Suspensiones

Las suspensiones parenterales son formas farmacéuticas líquidas que contienen partículas sólidas en un estado de dispersión uniforme. Las suspensiones para administración parenteral deben ser estériles y compatibles con el sitio de administración. Se debe tomar en cuenta el pH y la pirogenicidad, además de que se deben identificar límites apropiados. Las evaluaciones de estabilidad física de las suspensiones parenterales deben incluir evaluaciones para confirmar que el intervalo del tamaño de partícula de la materia suspendida no cambie con el tiempo y para confirmar que los sólidos en la preparación se pueden resuspender con facilidad para obtener una preparación uniforme.

● (BR 01-may-2016) Se requieren las siguientes pruebas para suspensiones inyectables, a menos que se justifique algo diferente:

- Pruebas Universales
- Pruebas Específicas
 - (BR 01-may-2016)
 - Uniformidad de unidades de dosificación
 - Conservantes antimicrobianos

Liposomas

Los liposomas son medicamentos singulares con propiedades únicas y pueden estar en forma de solución o suspensión. Los liposomas son dispersiones acuosas de lípidos anfifílicos y tienen baja solubilidad en agua. Se organizan como una lámina de dos capas que encierra un compartimiento acuoso interno y se conocen como vesículas de bicapa lipídica. Los liposomas pueden tener una sola bicapa lipídica (vesícula unilaminar) o pueden tener una estructura multicapa parecida a una cebolla (vesícula multilaminar). Los lípidos anfifílicos comprenden una cabeza compuesta por un grupo hidratado en la interfase de agua de la bicapa unido a un grupo hidrófobo que forma el interior de la bicapa mediante la asociación con el grupo hidrófobo de lípidos de la lámina opuesta de la bicapa. Las propiedades físicas del liposoma y su bicapa pueden variar ampliamente dependiendo de la composición lipídica, la composición acuosa y la temperatura con respecto a los puntos de transición de fase de los componentes acilo. Debido al compartimiento acuoso central, una prueba simple para determinar la presencia de liposomas en una dispersión de lípidos sirve para determinar la presencia de una fase acuosa atrapada.

Un medicamento liposómico consta del fármaco, los componentes del liposoma y otros ingredientes inactivos pero críticos tales como una dispersión acuosa, a menos que el contenido sea un producto liofilizado.

A menos que se justifique de otro modo, se requieren las siguientes pruebas para liposomas:

- Pruebas Universales
- Pruebas Específicas
 - ● Distribución del Tamaño de Glóbulos en Emulsiones Inyectables de Lípidos (729) ● (BR 01-may-2016)

Polvos Estériles para Suspensiones

Los polvos estériles para suspensiones están formados por fármacos y otros componentes tales como ingredientes para formulaciones secas para asegurar la estabilidad química y física de la presentación dentro de un envase para uso final. Se puede proveer un diluyente estéril acompañante o compartimentos de diluyente para facilitar la reconstitución al volumen final deseado.

El artículo estéril inyectable se puede presentar de diversas formas: polvo liofilizado destinado a suspensión final, sólidos pulverizados destinados a suspensión final o micro-

partículas que mantienen su integridad y que se administran en forma de suspensión estéril. La descripción debe incluir una sección que describa la facilidad de dispersión y la reconstitución. La forma farmacéutica es un sólido homogéneo que se reconstituye fácilmente en la forma final con el diluyente especificado, y la dispersión se completa agitando suavemente.

A menos que se justifique de otro modo, las siguientes pruebas se aplican a polvos estériles para inyección:

- Pruebas Universales
- (BR 01-may-2016)

Microparticulas: Algunas microparticulas se proveen como polvos estériles que deben reconstituirse en forma de suspensión antes de la inyección. La mayoría de las preparaciones de microparticulas deben reconstituirse en forma de suspensión inyectable. Para los requisitos de las pruebas de calidad, consultar la sección *Implantes*.

Emulsiones

Las emulsiones para formas farmacéuticas parenterales son preparaciones líquidas de fármacos disueltos o dispersados en un medio de emulsión adecuado. Las emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite por lo regular atrapan al fármaco.

Las emulsiones por lo general son formas farmacéuticas líquidas homogéneas, turbias y de color blanco que contienen una o más sustancias químicas (p.ej., fármacos y excipientes) disueltas en un disolvente (acuoso o no acuoso) o una mezcla de disolventes miscibles entre sí. Las emulsiones destinadas para administración intravenosa deben ser estériles y compatibles con el sitio de administración al que está destinado.

A menos que se justifique de otro modo, se requieren las siguientes pruebas para emulsiones inyectables:

- Pruebas Universales
- Pruebas Específicas
 - ● Capítulo (729) ● (BR 01-may-2016)

Implantes

Los implantes para liberación prolongada están compuestos por una matriz de fármaco y un excipiente polimérico que puede o no tener una membrana externa de control de velocidad. El excipiente polimérico debe ser biocompatible pero puede o no ser biorreabsorbible. Algunos implantes se fabrican con metal de grado médico con una bomba osmótica en su interior que produce la liberación prolongada del fármaco. Los implantes deben ser estériles y, por lo general, en forma de cilindro, aunque también se usan otras formas. Los disolventes usados para disolver la formulación pueden conducir a la esterilización, por lo que el método de prueba de esterilidad interno debe demostrar que la preparación de la muestra no provoca la esterilización de la muestra de prueba.

Los implantes en forma de cilindro para administración sistémica por lo general se proveen en un dispositivo de inserción para administración subcutánea o local, tal como administración ocular local. Asimismo, los implantes se pueden implantar quirúrgicamente para administración local, p.ej., administración ocular.

A menos que se justifique de otro modo, se requieren las siguientes pruebas para implantes:

- Pruebas Universales
- Pruebas Específicas
 - Uniformidad de unidades de dosificación
- (BR 01-may-2016)

Gel in situ: Los geles estériles in situ son preparaciones líquidas que están destinadas para inyectarse en sitios terapéuticos específicos. Por lo regular, están compuestos por

polímeros en disolventes orgánicos y, al momento de su inyección, los disolventes emigran del sitio, dejando una masa gelificada. Las preparaciones se pueden inyectar tal como se encuentran, al momento de su reconstitución, a partir de la formación in situ, o a partir de catálisis iniciada químicamente que resulta en la forma final.

A menos que se justifique de otro modo, se requieren las siguientes pruebas para geles in situ:

- *Pruebas Universales*
- *Pruebas Específicas*
 - (BR 01-may-2016)
- *Conservantes antimicrobianos*
 - (BR 01-may-2016)

Micropartículas: Micropartículas reabsorbibles inyectables para liberación prolongada con un diámetro generalmente de 20 a 100 µm. Están compuestas por fármacos incluidos dentro de un excipiente polimérico biocompatible y bio-reabsorbible, p.ej., excipientes de poliéster. Las micropartículas se proveen como polvos estériles en un vial o jeringa.

Justo antes de su administración intramuscular o subcutánea, el polvo de micropartículas debe suspenderse en un vehículo acuoso para inyección (diluyente). El vehículo para inyección por lo regular está formado por agua para inyección, agente tensoactivo y mejorador de viscosidad, y puede contener un compuesto que ajuste la osmolalidad, p.ej., un azúcar con o sin un compuesto que controle el pH, p.ej., un ácido. El vehículo para inyección debe ser estéril y debe analizarse de acuerdo a los requisitos para soluciones destinadas para administración parenteral.

A menos que se justifique de otro modo, se requieren las siguientes pruebas para micropartículas para inyección:

- *Pruebas Universales*
- *Pruebas Específicas*
 - *Uniformidad de unidades de dosificación*
 - *Contenido de agua*
 - (BR 01-may-2016)

Estents para Elución de Fármacos

Los estents para elución de fármacos son metales diminutos o estructuras de polímeros que se usan para mantener las arterias abiertas después de una intervención médica; el fármaco se incorpora en el interior o sobre la plataforma del estent. Los estents para elución de fármacos por lo regular tienen dos componentes de análisis: (1) pruebas funcionales que por lo general son métodos de la American Society for Testing and Materials (Sociedad Estadounidense para Ensayos y Materiales o ASTM) que están fuera del alcance de este capítulo y (2) pruebas analíticas.

A menos que se justifique de otro modo, se requieren las siguientes pruebas para estents para elución de fármacos:

- *Pruebas Universales*
- *Pruebas Específicas*

— *Uniformidad de unidades de dosificación.* El contenido de la sustancia activa en la forma farmacéutica es aplicable para estents para elución de fármacos envasados en envases unitarios. La prueba se puede realizar mediante uniformidad de contenido o variación de peso (ver el capítulo (905)). Siempre que se justifique adecuadamente, el número de estents requerido para esta prueba puede ser menor que el recomendado en el capítulo (905).

— *Pruebas de Reactividad Biológica, In Vivo (88)*

- (BR 01-may-2016)

Eliminar lo siguiente:

• PRUEBAS DE DESEMPEÑO DEL PRODUCTO

Una prueba de desempeño para inyectables y productos implantados debe tener la capacidad de medir la liberación de fármacos a partir de las formas farmacéuticas fabricadas. Asimismo, debe ser reproducible y confiable, y, aunque no se trata de una medición de biodisponibilidad, la prueba de desempeño debe ser capaz de detectar cambios en las características de liberación del fármaco del producto terminado. Estos cambios tienen el potencial de alterar el desempeño biológico del fármaco en la forma farmacéutica, y pueden estar relacionados con ingredientes activos o inactivos/inertes en la formulación, con atributos físicos o químicos de la formulación terminada, con variables de fabricación, con los efectos de transporte y almacenamiento, con efectos de envejecimiento y con otros factores de formulación críticos para las características de calidad del medicamento terminado.

Favor de consultar el capítulo *Procedimiento de Disolución: Desarrollo y Validación (1092)* al desarrollar la prueba de liberación de fármacos, al seleccionar el medio de liberación de fármacos, el aparato o el procedimiento y el método analítico. Las pruebas de desempeño del producto pueden servir para una gran variedad de propósitos en el desarrollo del producto y en el monitoreo del medicamento posterior a la aprobación. Asimismo, proveen garantía sobre el desempeño equivalente para productos que han sufrido cambios en las materias primas, reubicación o cambios en el sitio de fabricación y demás cambios posteriores a la aprobación conforme a lo detallado en las Pautas para la Industria SUPAC de la FDA (SUPAC-IR, SUPAC-MR y SUPAC-SS; disponibles en www.fda.gov/cder/guidance). En este capítulo, se debe considerar una prueba de desempeño de la USP para productos inyectables e implantados a fin de sustentar la liberación de partidas. ● (BR 01-may-2016)