



Republica Moldova

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

ORDIN Nr. OMS192/2013
din 28.02.2013

cu privire la cerințele pentru specificațiile de calitate a medicamentelor în Republica Moldova

Publicat : 26.07.2013 în MONITORUL OFICIAL Nr. 161-166 art. 1119 Data intrării în vigoare

În temeiul Legii cu privire la activitatea farmaceutică nr. 1456-XII din 25 mai 1993, cu modificările și completările ulterioare, Legii cu privire la medicamente nr. 1409-XIII din 17 decembrie 1997, cu modificările și completările ulterioare, Hotărîrii Parlamentului Republicii Moldova nr. 1352-XV din 03.10.2002 cu privire la aprobarea Politicii de Stat în domeniul medicamentului, Foii de parcurs a Agenției Medicamentului pentru anii 2012-2014: Reformarea sistemului de reglementate în domeniile medicamentului și dispozitivelor medicale, aprobată prin Dispoziția Guvernului nr. 28-d din 11 aprilie 2012, prevederilor Hotărîrii Guvernului nr. 71 din 23 ianuarie 2013 „Cu privire la aprobarea Regulamentului, structurii și efectivului-limită ale Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale”, pct. 9 al Regulamentului privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, aprobat prin Hotărîrea Guvernului nr. 397 din 31 mai 2011, precum și în scopul asigurării calității medicamentelor produse în Republica Moldova,

O R D O N:

1. Se aprobă:

- 1) Nomenclatorul indicilor de calitate, incluși în Specificațiile de calitate (*anexa nr. 1*);
- 2) Ghidul cu privire la elaborarea Specificațiilor de calitate (*anexa nr. 2*).

2. Producătorii de medicamente vor elabora și aproba Specificații de calitate, ținând cont de prevederile actelor normative cu privire la autorizarea medicamentelor, precum și de realizările științifice contemporane în domeniu, cu includerea acestora în dosarul de înregistrare a medicamentelor.

3. Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale va monitoriza implementarea de către întreprinderile producătoare de medicamente a cerințelor către Specificațiile de calitate în conformitate cu prevederile prezentului ordin.

4. Controlul executării prezentului ordin se atribuie dlui Octavian Grama, viceministru.

MINISTRUL SĂNĂTĂȚII Andrei USATÎI

NOMENCLATORUL

indicilor de calitate, incluşi în Specificaţiile de calitate

Secţiunea 1. Substanţă medicamentoasă

1. Indicii de calitate pentru substanţe medicamentoase

- 1) Descriere
- 2) Solubilitate*
- 3) Identificare
- 4) Punct de topire (descompunere), sau Punct de solidificare, sau Punct de fierbere*
- 5) Densitate relativă (absolută)*
- 6) Putere rotatorie *
- 7) Absorbanţa specifică (extincţia specifică)*
- 8) Indice de refracţie*
- 9) Transparenţa soluţiei*
- 10) Coloraţia soluţiei*
- 11) pH sau Aciditate/alcalinitate*
- 12) Incluziuni mecanice*
- 13) Impurităţi înrudite chimic
- 14) Impurităţi anorganice (cloruri, sulfaţi, cenuşa de sulfaţi, metale grele ş.a.)*
- 15) Pierdere prin uscare sau Apă (Karl Fischer)*
- 16) Solvenţi organici reziduali (la utilizarea lor în ultimul stadiu al procesului tehnologic)*
- 17) Pirogenitate sau conţinutul endotoxinelor bacteriene (LAL test)*
- 18) Toxicitate*

- 19) Conținutul de substanțe cu acțiune analogică histaminei*
- 20) Puritate microbiologică sau sterilitate.
- 21) Determinare cantitativă.

Notă. Compartimente marcate cu * se vor include/exclude în specificație/din specificație în funcție de natura substanței medicamentoase, tehnologia de obținere și formele medicamentoase, ce vor fi fabricate din ea. Justificarea propunerii de excludere a unui test din specificație, trebuie să se bazeze pe date de dezvoltare și validare de proces.

Secțiunea 2. Forme medicamentoase

2. Formele medicamentoase parenterale lichide (soluții injectabile, suspensii injectabile, soluții perfuzabile, concentrate pentru soluții injectabile/perfuzabile)

- 1) Descriere
- 2) Identificarea tuturor substanțelor active; conservanților și antioxidanților (în cazul prezenței acestora în formula de fabricație).
- 3) Transparență**
- 4) Colorație**
- 5) pH sau Aciditate/alcalinitate.
- 6) Particule în suspensie (vizibile și subvizibile)
- 7) Osmolaritate (în cazul, când tonicitatea produsului este declarată pe ambalaj)**
- 8) Densitate relativă (absolută)**
- 9) Viscositate **
- 10) Impurități străine sau Impurități înrudite chimic.
- 11) Volum extractibil.
- 12) Pirogenitate sau Endotoxine bacteriene (LAL test).**
- 13) Toxicitate.*
- 14) Conținut de substanțe cu acțiune analogică histaminei.**
- 15) Sterilitate.
- 16) Dozarea tuturor substanțelor active; conservanților și antioxidanților (în cazul prezenței acestora în formula de fabricație).
- 17) Uniformitate unități dozate sau Uniformitate dozare. **

- 18) Suspendabilitate (în cazul când suspensia injectabilă formează sediment la stocare).**
- 19) Distribuire dimensiuni particule sau probă pasaj prin ac (numai pentru suspensii injectabile)**

3. Pulberi pentru preparate injectabile (pulberi, liofilizate pentru prepararea soluțiilor și suspensiilor injectabile)

- 1) Descriere.
- 2) Identificarea tuturor substanțelor active; conservanților și antioxidanților (în cazul prezenței acestora în formula de fabricație).
- 3) Masa medie.**
- 4) Timp reconstituire.**
- 5) Transparență soluție reconstituită.**
- 6) Colorație soluție reconstituită.**
- 7) pH sau Aciditate/alcalinitate soluție reconstituită.**
- 8) Putere rotatorie.**
- 9) Absorbanta specifică (extincția specifică).**
- 10) Solvenți organici reziduali (la utilizarea lor în ultimul stadiu al procesului tehnologic).**
- 11) Particule în suspensie (vizibile și subvizibile).
- 12) Impurități străine (Impurități înrudite chimic).
- 16) Pierderea prin uscarea sau Apă (Karl Fischer).**
- 17) Pirogenitate sau Endotoxine bacteriene (LAL test).**
- 18) Toxicitate.**
- 19) Conținut de substanțe cu acțiune analogică histaminei.**
- 20) Sterilitate.
- 21) Uniformitate unități dozate, Uniformitate dozare sau uniformitate masă.**
- 22) Dozarea tuturor substanțelor active; conservanților și antioxidanților (în cazul prezenței acestora în formula de fabricație).

4. Picături oftalmice

- 1) Descriere.
- 2) Identificarea tuturor substanțelor active; conservanților și antioxidanților (în cazul prezenței acestora în formula de fabricație).
- 3) Transparență.**
- 4) Colorație.**
- 5) pH sau Aciditate/alkalinitate.
- 6) Incluziuni mecanice.**
- 7) Dimensiuni particule (pentru suspensii oftalmice).
- 8) Viscositate.**
- 9) Osmolaritate.**
- 10) Impurități străine (Impurități înrudite chimic).
- 11) Volumul nominal sau Uniformitate volum.**
- 12) Sterilitate.
- 13) Dozarea tuturor substanțelor active; conservanților și antioxidanților (în cazul prezenței acestora în formula de fabricație).

5. Soluții pentru uz intern și extern (picături, soluții, suspensii, emulsii, siropuri)

- 1) Descriere.
- 2) Identificarea tuturor substanțelor active; conservanților și antioxidanților (în cazul prezenței acestora în formula de fabricație).
- 3) pH sau Aciditate/alkalinitate.**
- 4) Densitate relativă (absolută).**
- 5) Viscositate.**
- 6) Impurități străine (Impurități înrudite chimic).
- 7) Volum nominal sau Uniformitate volum sau Uniformitate masă.**
- 8) Conținut alcool.**
- 9) Puritate microbiologică.**
- 10) Dozarea tuturor substanțelor active; conservanților și antioxidanților (în cazul prezenței acestora în formula de fabricație).

11) Uniformitate unități dozate sau Uniformitate dozare.**

6. Aerosoli, spray-uri

1) Descriere.

2) Identificare tuturor substanțelor active; conservanților și antioxidanților (în cazul prezenței acestora în formula de fabricație).

3) Verificarea presiunii.**

4) Verificarea ermetizării balonului.**

5) Masa medie doză

6) Numărul dozelor într-un balon sau Determinarea randamentului eliberării conținutului ambalajului.

7) Uniformitate volum conținut recipient sau Uniformitate masă conținut recipient.

8) Transparență.**

9) Colorație.**

10) pH.**

11) Dimensiuni particule.**

12) Densitate relativă (absolută).**

13) Impurități străine (Impurități înrudite chimic).

14) Puriitate microbiologică*.

15) Uniformitate unități dozate sau Uniformitate dozare.*

16) Dozarea tuturor substanțelor active; conservanților și antioxidanților (în cazul prezenței acestora în formula de fabricație).

7. Comprimate, comprimate filmate și drajeuri

1) Descriere.

2) Identificarea tuturor substanțelor active; conservanților și antioxidanților (în cazul prezenței acestora în formula de fabricație).

3) Uniformitatea masei.**

4. Cenușa insolubilă în HCl diluat (în cazul prezenței în formula de fabricație a talcului, aerosilului, dioxidului de titan).**

5) Dezagregare și/sau Dizolvare, inclusiv formele cu cedare lentă.**

- 6) Rezistență la rupere.**
- 7) Friabilitate (este obligatoriu pentru comprimate neacoperite ambalate într-un flacon).**
- 8) Impurități străine (Impurități înrudite chimic).
- 9) Puriție microbiologică.**
- 10) Acidorezistență (pentru forme farmaceutice enterosolubile).
- 11) Uniformitate unități dozate sau Uniformitate dozare.
- 12) Dozarea tuturor substanțelor active; conservanților și antioxidanților (în cazul prezenței acestora în formula de fabricație).
- 13) Apă (Karl Fischer) sau Pierderea prin uscare.**

8. Capsule (microcapsule, pelete)

- 1) Descriere.
- 2) Identificarea tuturor substanțelor active; conservanților și antioxidanților (în cazul prezenței acestora în formula de fabricație).
- 3) Uniformitatea masei conținutului capsulei.**
- 4) Dezagregare și/sau Dizolvare, inclusiv formele cu cedare lentă.**
- 5) Impurități străine (Impurități înrudite chimic).
- 6) Puriție microbiologică.**
- 7) Acidorezistență (pentru capsule enterosolubile).
- 8) Uniformitate unități dozate sau Uniformitate dozare.
- 9) Dozarea tuturor substanțelor active; conservanților și antioxidanților (în cazul prezenței acestora în formula de fabricație).
- 10) Apă (Karl Fischer) sau Pierderea prin uscare.**

9. Supozitoare

- 1) Descriere.
- 2) Identificarea tuturor substanțelor active; conservanților și antioxidanților (în cazul prezenței acestora în formula de fabricație).
- 3) Uniformitatea masei.**
- 4) Punct de topire și/sau Timpul de deformare completă și/sau Timp de dizolvare.

- 5) Impurități străine (Impurități înrudite chimic).
- 6) Puriitate microbiologică.**
- 7) Dimensiune particule.**
- 8) Uniformitate unități dozate sau Uniformitate dozare.
- 9) Dozarea tuturor substanțelor active; conservanților și antioxidanților (în cazul prezenței acestora în formula de fabricație).

10. Forme farmaceutice semisolide (creme, geluri, linimente, paste)

- 1) Descriere.
- 2) Identificarea tuturor substanțelor active; conservanților și antioxidanților (în cazul prezenței acestora în formula de fabricație).
- 3) Masa conținutului ambalajului.**
- 4) pH (determinare direct în produs sau în extractul / soluția apoasă).**
- 5) Dimensiuni particule.**
- 6) Omogenitate.
- 7) Impurități străine (Impurități înrudite chimic).
- 8) Puriitate microbiologică sau sterilitate.**
- 9) Dozarea tuturor substanțelor active; conservanților și antioxidanților (în cazul prezenței acestora în formula de fabricație).

11. Produs vegetal medicamentos (produs en gros sau produs divizat: brichete, pungi, , tăiat - presat ș.a.) sau preparat vegetal pentru ceai (plicuri - filtru)

- 1) Identificare pentru produsul fragmentat și nefragmentat (integru):
 - a) Aspect exterior (Descriere);
 - b) Microscopia, cu includerea ilustrațiilor microfotografice sau desene;
 - c) Reacții calitative și/sau histochimice, teste cromatografice, teste spectrofotometrice;
- 2) Indici numerici pentru produs fragmentat și nefragmentat (integru):
 - a) Conținutul de principii farmacologic active sau activitatea biologică.
 - b) Pierdere prin uscare sau Apă.
 - c) Cenușa totală.

- d) Cenușa insolubilă în acid clorhidric 10%.**
- e) Impurități admisibile: fragmentare (analiza prin cernere); fragmente de produs cu colorația modificată; alte părți ale plantei, ce nu sunt supuse colectării; impurități organice; impurități minerale.**
- f) Impurități inadmisibile.**
- 3) Metale grele.
- 4) Pesticide**
- 5) Substanțe extractabile.**
- 6) Factor de îmbibare.**
- 7) Contaminare radioactivă cu radionuclizi.**
- 8) Puritate microbiologică.**
- 9) Dezagregare (pentru produse vegetale tăiat-presate, brichete).**
- 10) Masă medie și uniformitate masă (pentru produse vegetale divizate sau preparate vegetale pentru ceai).

12. Tincturi

- 1) Descriere.
- 2) Identificarea principiilor active ale tuturor substanțelor active
- 3) Metale grele.
- 4) Metanol și propanol-2.**
- 5) Dozarea principiilor active ale tuturor substanțelor active.
- 6) Conținutul de alcool sau densitatea relativă (sau absolută).
- 7) Reziduu prin evaporare.
- 8) Volum nominal sau Uniformitate volum.**
- 9) Puritate microbiologică.**

13. Extracte (lichide, dense, uscate)

- 1) Descriere.
- 2) Identificarea principiilor active ale tuturor substanțelor active; conservanților și antioxidanților (în cazul prezenței acestora în formula de fabricație).

- 3) Metale grele.
- 4) Dozarea principiilor active; conservanților și antioxidanților (în cazul prezenței acestora în formula de fabricație).
- 5) Conținutul de alcool sau densitatea relativă (sau absolută).**
- 6) Pierdere prin uscare sau Reziduu prin evaporare sau Apă.
- 7) Volum nominal sau Uniformitate volum sau Masa medie (în extracte dozate).**
- 8) Solvenți reziduali.**
- 9) Pesticide.**
- 10) Compoziția granulometrică (în extracte uscate).**
- 11) Puritate microbiologică.**

Secțiunea 3. Forme medicamentoase homeopate, probiotice și pentru diagnostic

14. Preparate homeopate

- 1) Cerințele față de forme farmaceutice homeopate sunt similare cu cele alopate
- 2) Granule homeopate
 - a) Descriere.
 - b) Identificare.***
 - c) Numărul de bucăți în 1g.**
 - d) Dezagregare.**
 - e) Masa medie și uniformitate masă
 - f) Pierdere prin uscare.**
 - g) Contaminare microbiană.**
 - h) Determinare cantitativă.***

Notă. Pentru compartimentele marcate cu *** se va evalua necesitatea includerii în fiecare caz aparte, în dependență de compoziția preparatului, și limitele de detectare a componentelor.

15. Probiotice

- 1) Descriere.
- 2) Identificare.

- 3) Dizolvare (dezagregare).**
- 4) Uniformitatea masei (pentru comprimate, capsule, supozitoare).**
- 5) pH.**
- 6) Pierderea prin uscare.
- 7) Vidul (gaz protector, ermetizare).**
- 8) Inofensivitatea.**
- 9) Absența microorganismelor și ciupercilor exogene sau puritatea microbiană.**
- 10) Activitate specifică.
- 11) Tulpini industriale.**

16. Preparate pentru diagnostic

- 1) Descriere.
- 2) Identificare.
- 3) Solubilitate (pentru preparate uscate).**
- 4) pH.**
- 5) Vidul (gaz protector, ermetizare).**
- 6) Pierdere prin uscare.**
- 7) Sterilitate sau puritate microbiană.**
- 8) Activitate specifică.**
- 9) Tulpini industriale.**
- 10) Substanțe, incluse în compoziția preparatului.**

Notă. Compartimente marcate cu ** se vor include/exclude în specificație/din specificație în funcție de natura substanței medicamentoase, tehnologia de obținere a formei medicamentoase, modul de administrare, etc. Justificarea propunerii de excludere a unui test din specificație, trebuie să se bazeze pe date de dezvoltare și validare de proces.

Anexa nr. 2

la Ordinul Ministerului Săntății

nr. 192 din 28 februarie 2013

GHID

cu privire la elaborarea Specificațiilor de calitate

Capitolul I. DISPOZIȚII GENERALE

Secțiunea 1. Obiectivele ghidului

1. Ghidul cu privire la elaborarea Specificațiilor de calitate (în continuare - Ghid) este transpus în conformitate cu Ghidul de calitate - Q6A aprobat în cadrul ICH (International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use).

2. Ghidul stabilește un set unic de specificații de calitate pentru substanțele medicamentoase și medicamente atât pentru fabricanții de medicamente din Republica Moldova cât și pentru medicamentele depuse spre autorizare în Republica Moldova. Acesta oferă îndrumări privind stabilirea și justificarea criteriilor de acceptare și de selectare a procedurilor de testare pentru substanțele medicamentoase de origine chimică sintetică, precum și medicamentele fabricate din acestea.

Secțiunea 2. Fundamentare

3. O specificație este definită ca o listă de teste, referințe la proceduri analitice, și criterii de acceptare, care sunt niște limite numerice, intervale, sau alte criterii pentru testele descrise. Astfel se stabilește setul de criterii de calitate care trebuie respectat, pentru ca o substanță medicamentoasă sau un medicament fabricat din aceasta, să fie considerată acceptabilă pentru utilizarea stabilită. „Conformitatea cu specificațiile de calitate” semnifică că substanța medicamentoasă și/sau medicamentele, atunci când sunt testate în conformitate cu procedurile analitice listate, va corespunde criteriilor enumerate de acceptare. Specificațiile sunt standarde de calitate critice, care sunt propuse și justificate de către producător și acceptate de către Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (în continuare AMDM) în cadrul procedurii de reautoirzare în conformitate cu legislația.

4. Specificațiile sunt parte a unei strategii de control total pentru substanța medicamentoasă și medicamentele concepute, pentru a asigura calitatea produsului. Alte elemente ale acestei strategii includ caracterizarea aprofundată a produsului în timpul dezvoltării, pe care se bazează specificația, și respectarea bunelor practici de fabricație, de exemplu, facilități adecvate, un proces de fabricație validat, proceduri de testare validate, testarea materiei prime, testarea în procesul de fabricație, testarea stabilității, etc.

5. Specificațiile trebuie să fie elaborate în așa mod, ca acestea să confirme calitatea substanței medicamentoase sau medicamentelor fabricate. Ele trebuie să se concentreze asupra acelor caracteristici, care sunt indicate pentru asigurarea eficacității și inofensivității substanței medicamentoase sau medicamentului fabricat.

Secțiunea 3. Scopul ghidului

6. Calitatea substanțelor medicamentoase și medicamentelor fabricate este determinată de forma de prezentare, dezvoltarea, controlul „în proces”, controlul GMP, procesul de validare

și de specificațiile aplicate în dezvoltarea și fabricarea acestora.

7. Ghidul conține prevederi către specificații, de exemplu, acele teste, proceduri, precum și criteriile de acceptare, care joacă un rol major în asigurarea calității substanței medicamentoase și produselor medicamentoase la eliberare și pentru perioada de valabilitate. Specificațiile sunt o componentă importantă în asigurarea calității, dar nu este unica. Toate condițiile menționate anterior sunt necesare pentru a asigura o producție omogenă și de înaltă calitate a substanțelor medicamentoase și medicamentelor fabricate.

8. Prevederile acestui ghid se vor aplica doar la aprobarea spre comercializare a medicamentelor fabricate (inclusiv produse combinate) și, după caz, substanțelor medicamentoase, și nu se referă la substanțe medicamentoase sau medicamente de uz uman fabricate pentru investigație clinică. Acest ghid poate fi aplicat la antibiotice sintetice și semi-sintetice și peptide sintetice cu masa moleculară mică, cu toate acestea, nu este suficient pentru a descrie în mod adecvat specificațiile pentru peptide cu masă moleculară mare și polipeptide, și produse biotehnologice/biologice. Produsele radiofarmaceutice și cele de fermentare, oligonucleotidele, produsele vegetale sau de origine animală proaspete de asemenea nu prezintă subiectul acestor prevederi.

9. Ghidul înaintează prevederi cu privire la criteriile de acceptare, care trebuie să fie stabilite pentru toate substanțele medicamentoase și produsele medicamentoase (criterii de acceptare universale), și cele care sunt considerate specifice pentru substanțele medicamentoase individuale și/sau formele medicamentoase. Având în vedere, că noile tehnologii analitice, precum și modificări ale tehnologiilor existente, sunt dezvoltate permanent, ghidul nu trebuie tratat ca unul exhaustiv. Astfel de tehnologii trebuie utilizate și utilizarea acestora trebuie să fie justificată.

10. Formele medicamentoase abordate în acest ghid includ forme solide orale, forme lichide orale, și parenterale (volum mic și volum mare). Lista propusă a formelor medicamentoase nu este una completă, iar prevederile acestui ghid pot fi aplicate și pentru alte forme medicamentoase (vezi anexa 1 la prezentul ordin „Nomenclatorul indicilor de calitate, incluși în Specificații de calitate”). Formele medicamentoase prezentate sunt un exemplu de aplicare a prezentului ghid pentru alte forme medicamentoase. Aplicarea extinsă a conceptelor din acest ghid este indicată pentru alte forme medicamentoase, de exemplu, formelor medicamentoase aplicate prin inhalare (pulberi, soluții, etc.), formulărilor topice (creme, unguente, geluri), sistemelor transdermice etc.

Secțiunea 4. Definiții

11. În înțelesul prezentului Ghid, definițiile folosite au următoarele semnificații:

chiral - chiralitatea este proprietatea de a fi diferit de imaginea în oglindă, termenul fiind aplicat moleculelor, conformațiilor și obiectelor macroscopice, cum ar fi cristalele. Termenul a fost extins pentru eșantioanele de substanțe ale căror molecule sunt chirale, chiar dacă ansamblurile macroscopice ale acestor molecule sunt racemice.

criterii de acceptare - prezintă limite numerice, intervale sau alte măsuri adecvate, considerate acceptabile pentru rezultatele procedurilor analitice.

eliberare imediată (obișnuită) - proprietatea medicamentelor a se dizolva în medii gastro-intestinale fără întârzierea sau prelungirea dizolvării sau absorbției substanței medicamentoase.

eliberare modificată - eliberarea din forma farmaceutică, pentru care caracteristicile de eliberare (și anume timpul și/sau locul) au fost alese în așa mod, ca să fie atins scopul terapeutic sau comoditatea administrării. Aceste scopuri nu pot fi realizate la administrarea formelor medicamentoase obișnuite (ex.: soluțiile sau formele farmaceutice cu eliberare imediată). La formele medicamentoase solide orale cu eliberare modificată se clasează formele medicamentoase cu eliberare întârziată sau prelungită.

eliberare întârziată - eliberarea medicamentului (sau medicamentelor), la un alt moment decât cel imediat după administrarea orală.

eliberare prelungită - eliberarea substanței medicamentoase pentru o perioadă îndelungată după administrarea produsului medicamentos datorită formulei de fabricație.

enantiomeri - compuși cu aceeași formulă moleculară ca și substanța activă, dar la care amplasarea spațială a atomilor în moleculă este diferită și care nu sunt identici cu imaginea lor în oglindă.

impuritate - (1) orice componentă a substanței medicamentoase, care după structura chimică nu este definită a fi entitate chimică a aceleiași substanțe medicamentoase; (2) orice componentă a produsului medicamentos, care nu este entitate chimică, definită ca substanță activă sau un excipient în produsul medicamentos.

impuritate identificată - o impuritate pentru care a fost stabilită o caracterizare structurală.

impuritate neidentificată - impuritatea pentru care sunt definite doar caracteristici analitice calitative (ex.: timp de retenție în analiza cromatografică).

impuritate specificată - o impuritate identificată sau neidentificată, selectată pentru includerea în specificația pentru substanța medicamentoasă sau produsul medicamentos. În scopul asigurării calității substanței medicamentoase sau produsului medicamentos, aceasta este inclusă individual în specificație cu stipularea limitelor de admisibilitate.

medicamente foarte ușor solubile în apă - Medicamente solubile în mediul de dizolvare cu intervalul de pH 1.2 - 6.8, pentru care raportul doză/volum de solubilizare este mai mic sau egal cu 250 mL. (ex.: Compusul A la $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ are solubilitatea egală sau mai mică de 1,0mg/mL la pH 6,8 și este disponibil în doze de 100 mg, 200mg și 400 mg. Acest medicament este considerat un medicament cu o solubilitate scăzută, deoarece raportul doză/volum de solubilizare este mai mare de 250 mL ($400 \text{ mg}/1.0 \text{ mg/mL} = 400 \text{ mL}$)).

polimorfism - prezența diferitor forme de cristalizare ale aceleiași substanțe medicamentoase. Acest termen poate include produse de solvatare sau hidratare (de asemenea cunoscut sub numele de pseudopolimorfi), sau forme amorfe.

produs combinat - un produs medicamentos, care conține mai mult de o substanță medicamentoasă.

produs cu dizolvare rapidă - produs medicamentos solid pentru administrare orală cu eliberare imediată poate fi considerat rapid în dizolvare, atunci când cel puțin 80% din substanță activă declarată pe etichetă se dizolvă timp de 15 minute în fiecare din următoarele medii de dizolvare: (1) pH 1.2, (2) pH 4.0 și (3) pH 6.8.

produs de degradare (produs de descompunere) - o moleculă care rezultă dintr-o modificare chimică a moleculei de medicament, care a avut loc în timp și/sau sub acțiunea unor factori ca: lumina, temperatura, pH-ul, apa, sau prin reacția cu un excipient și/sau recipient/sistem de închidere.

racemați: Amestec (solid, lichid, gazos, sau sub formă de soluție) de cantități echimolare a doi enantiomeri, lipsit de activitate optică.

reagent - substanța folosită în fabricația unei substanțe medicamentoase, dar nu este utilizată ca materie primă sau solvent.

solvent: Un lichid anorganic sau organic utilizat în calitate de vehicul la prepararea soluțiilor sau suspensiilor în sinteza unei substanțe medicamentoase sau la fabricarea unui produs medicamentos.

specificație - O listă de teste, referințe la proceduri analitice, precum și criterii de acceptare adecvate, care prezintă limite numerice, intervale, sau alte criterii pentru testele descrise. Specificația descrie criteriile, care trebuie să le satisfacă o substanță medicamentoasă sau un produs medicamentos, pentru ca acesta să fie considerat acceptabil scopului prevăzut. "Conformitatea cu specificația" semnifică, că substanța medicamentoasă și/sau produsul medicamentos se va încadra în criteriile de acceptare menționate în cazul, când este supus testelor în conformitate cu procedurile analitice listate. Specificațiile sunt standarde de calitate critice, propuse și justificate de către producător și aprobate de către autoritățile de reglementare. Ele conțin caracteristici calitative și/sau cantitative, cu indicarea metodelor aplicate și limitelor de admisibilitate, cărora trebuie să corespundă produsul analizat.

teste „în proces” - testele efectuate în procesul fabricării substanței medicamentoase sau produsului medicamentos, care nu sunt incluse în setul de teste efectuate la eliberare.

test specific - test considerat aplicabil pentru anumite substanțe medicamentoase sau anumite produse medicamentoase, în funcție de proprietățile lor specifice și/sau utilizarea prevăzută.

test universal - test aplicabil la analiza tuturor substanțelor medicamentoase sau produselor medicamentoase (ex.: descriere, identificare, dozare și puritate).

Capitolul II. CONCEPTE GENERALE

12. Conceptele expuse se vor utiliza în dezvoltarea produselor și elaborarea specificațiilor. Ele nu sunt universal aplicabile, dar fiecare trebuie să fie luate în considerare în circumstanțe speciale. Ghidul prezintă o scurtă definiție pentru concept și o indicație a circumstanțelor în care acesta poate fi aplicat. Propunerile de implementare a acestor concepte trebuie să fie justificate de către solicitant și aprobate de către AMDM înainte de a fi puse în aplicare.

Secțiunea 1. Testarea periodică sau selectivă

13. Testarea periodică sau selectivă este efectuarea testelor specificate la eliberare pe loturi pre-selectate și/sau la intervale prestabilite, în loc de controlul serie cu serie, cu înțelegerea faptului, că loturile care nu au fost testate trebuie să îndeplinească toate criteriile de acceptare, stabilite pentru acest produs.

14. În caz că testările sunt prezentate prin programe mai puțin complete, care trebuie să fie justificate și prezentate pentru aprobare de către AMDM, înainte de a fi puse în aplicare. Acest concept este aplicabil, de exemplu, la testarea solvenților reziduali și testarea microbiologică pentru formele medicamentoase solide orale.

15. Este cunoscut faptul, că la momentul depunerii cererii pot fi disponibile numai date limitate (vezi Secțiunea 5, Capitolul II). Acest concept se va pune în aplicare în perioada de post-autorizare. Atunci când este testat un produs, orice abatere de la criteriile de acceptare, stabilite pentru testare periodică, trebuie să fie prezentată printr-o notificare corespunzătoare la AMDM. În cazul, în care aceste date demonstrează necesitatea de a restabili testarea de rutină serie de serie, aceasta trebuie să fie restabilită.

Secțiunea 2. Criterii de acceptare la Eliberare și pe Perioada de valabilitate

16. Conceptul privind aplicarea diferitor criterii de acceptare la Eliberare și pe Perioada de valabilitate se referă la stabilirea unor criterii mai restrictive pentru eliberarea unui produs medicamentos, decât cele aplicate pe perioada de valabilitate. 17. Exemple de aplicare pot fi limitele de acceptare pentru determinarea cantitativă și impurități (produse de degradare).

Secțiunea 3. Testarea „în proces”

18. Testarea „în proces”, așa cum este prezentată în acest ghid, reprezintă teste care pot fi efectuate în procesul de fabricație, fie pentru substanțele medicamentoase sau pentru produse medicamentoase, dar nu ca parte a setului de teste oficiale, care sunt efectuate înainte de eliberare.

19. Testările „în proces” utilizate numai în scopul ajustării parametrilor de proces pentru un interval tehnologic de fabricație, (ex.: duritatea și friabilitatea nucleelor comprimatelor, supuse acoperirii prin filmare sau drajefiere, masa individuală a nucleelor comprimatelor), nu se includ în specificația produsului finit.

20. Testele de calitate efectuate în timpul procesului de fabricație, în cazul în care criteriile de acceptare sunt identice sau mai stricte decât prevederile specificației la eliberare, (ex.: pH-ul soluției), se consideră suficiente pentru satisfacerea prevederilor specificațiilor atunci, când parametrul testat este inclus în specificație. Însă această abordare trebuie să fie validată pentru a demonstra, că rezultatele testelor sau caracteristicile de performanță a produselor la etapa de testare „în proces” nu se modifică la testarea produsului finit.

Secțiunea 4. Studii de proiectare și dezvoltare

21. Experiența și datele acumulate în timpul dezvoltării unei substanțe medicamentoase sau unui produs medicamentos vor servi drept baza pentru elaborarea specificațiilor.

22. În baza acestor studii este posibilă excluderea sau înlocuirea unor teste, precum:

1) testarea microbiologică a substanțelor medicamentoase și formelor medicamentoase solide, pentru care s-a demonstrat în timpul dezvoltării, că nu mențin viabilitatea sau proliferarea microorganismelor (vezi arborii de decizie nr. 6 și nr. 8, anexa la Ghid);

2) produse extractibile din containere, în cazul, când s-a demonstrat în mod reproductibil că produsele extractibile nu se regăsesc în produsul finit sau conținutul acestora sunt în limite acceptate de standardele de inofensivitate;

3) testul pentru dimensiunile particulelor se poate regăsi în această categorie, și poate fi efectuat ca un test „în proces” sau ca un test la eliberarea produsului, în funcție de relevanța testului pentru performanțele produsului;

4) testarea dizolvării la produsele solide orale cu eliberare imediată, ce conțin substanțe ușor solubile în apă, poate fi înlocuită cu testul de dezintegrare, atunci când în dezvoltarea acestor produse au fost demonstrate în mod constant caracteristici rapide de eliberare a substanțelor (vezi arborele de decizie nr. 7 (1), prin nr. 7 (2) , anexa la Ghid).

Secțiunea 5. Date limitate disponibile la aplicare

23. La data aplicării poate fi disponibilă o cantitate limitată de date, care poate influența procesul de stabilire a criteriilor de acceptare. Ca rezultat, este necesară revizuirea criteriilor de acceptare odată cu obținerea datelor suplimentare la fabricarea unei substanțe medicamentoase sau produs medicamentos (ex.: limitele de acceptare pentru o impuritate specifică). Drept baza pentru criteriile de acceptare la momentul aplicării trebuie să fie aprecierea inofensivității și eficacității.

24. Când sunt disponibile numai date limitate, testele aprobate inițial și criteriile de acceptare urmează să fie revizuite pe măsura obținerii datelor noi, cu operarea unei posibile modificări. Aceasta poate implica mărirea sau micșorarea limitelor criteriilor de acceptare.

Secțiunea 6. Eliberarea parametrică

25. Eliberarea parametrică se poate utiliza ca o alternativă la testarea de rutină a produselor medicamentoase la eliberare, în cazurile aprobate de autoritatea de reglementare.

26. În calitate de exemplu poate servi testarea sterilității pentru medicamentele sterilizate la etapa finală de fabricație. În acest caz, eliberarea fiecărui lot se bazează pe rezultatele satisfăcătoare ale monitorizării parametrilor specifici (ex.: temperatura, presiunea și timpul) la etapa finală de sterilizare în procesul de fabricație a produsului medicamentos. Acești parametri, de regulă, pot fi verificați și măsurați mai precis, astfel încât aceștia să prezinte mai multă încredere în asigurarea sterilității decât testarea sterilității produsului finit. Astfel, în programul de eliberare parametrică vor fi incluse teste de laborator adecvate (ex.: indice chimic sau fizic).

27. Înaintea implementării procedurii de eliberare parametrică este necesară o validare riguroasă a procesului de sterilizare, iar menținerea statutului de proces validat trebuie să

fie demonstrat prin revalidări la intervale stabilite. Atunci când se efectuează eliberarea parametrică, indicele controlat indirect (ex.: sterilitate), trebuie să fie inclus în specificație cu o referire la procedura de testare aferentă.

Secțiunea 7. Proceduri alternative

28. Procedurile alternative sunt procedurile utilizate pentru a măsura un indice, atunci când astfel de proceduri de control a calității substanței medicamentoase sau produsului medicamentos, sunt comparabile sau superioare procedurilor oficiale. De exemplu: pentru comprimatele cu conținut de substanță activă pentru care s-a demonstrat că nu degradează în procesul de fabricație, poate fi acceptată utilizarea unei proceduri spectrofotometrice la eliberare, spre deosebire de cea oficială care este procedura cromatografică.

29. Cu toate acestea, procedura cromatografică se va utiliza pentru a demonstra conformitatea cu criteriile de acceptare pentru perioada de valabilitate a produsului.

Secțiunea 8. Teste farmaceutice și criterii de acceptare

30. Specificațiile includ referințe la metode de analiză incluse în farmacopei.

31. La elaborarea specificațiilor vor fi utilizate preferențial metodele de analiză farmaceutice.

32. Deoarece prevederile diferitor farmacopei pot fi diverse, se vor considera prioritare prevederile Farmacopeei Europene, aceasta fiind acceptată ca farmacopee de referință în Republica Moldova.

Secțiunea 9. Tehnologii în dezvoltare

33. Noile tehnologii analitice, precum și modificări ale tehnologiilor existente, sunt într-o dezvoltare continuă.

34. Astfel de tehnologii vor fi utilizate atunci când acestea oferă suplimentar o asigurare a calității sau aplicarea acestora este altfel justificată.

Secțiunea 10. Impactul substanței medicamentoase asupra specificațiilor produsului medicamentos

35. În mod general, nu este necesară testarea produsului medicamentos conform indicilor de calitate, care sunt asociați univoc cu substanța medicamentoasă.

36. Nu se consideră necesară testarea produsului medicamentos la impurități de sinteză, care sunt verificate în substanța medicamentoasă și nu prezintă produse de degradare.

Secțiunea 11. Standarde de referință

37. O substanță de referință este substanța utilizată în calitate de standard în testele de identificare, determinare cantitativă sau testele de puritate. Aceasta trebuie să fie de calitate corespunzătoare destinației. În scopul argumentării destinației substanțele de referință sunt deseori testate și evaluate prin proceduri diferite de cele utilizate în testele

de rutină.

38. Pentru substanțele de referință utilizate în determinările cantitative, vor fi testate/verificate în modul corespunzător impuritățile, iar puritatea trebuie să fie cuantificată printr-o procedură cantitativă.

Capitolul III. GHIDURI

Secțiunea 1. Specificații: Definiție și Justificare

39. Definiția specificațiilor

1) O specificație este definită ca o listă de teste, trimiteri la procedurile analitice, precum și criteriile de acceptare, care prezintă limitele numerice, intervale sau alte criterii pentru indicii descriși. Specificația stabilește setul de criterii, pentru care o substanță medicamentoasă sau un produs medicamentos se consideră acceptabil scopului prevăzut. "Conformitatea cu specificația" înseamnă că substanța medicamentoasă și/sau produsul medicamentos, fiind testat în conformitate cu procedurile analitice menționate, se încadrează în criteriile enumerate de acceptanță. Specificațiile sunt standarde critice de calitate, care sunt propuse și justificate de către producător și aprobate de către autoritățile de reglementare în cadrul procedurii de autorizare.

2) Este posibil, ca adițional la testele de eliberare, specificația să includă teste efectuate „în proces”, teste periodice sau selective sau alte teste care nu sunt întotdeauna efectuate „serie cu serie”. În astfel de cazuri solicitantul trebuie să specifice testele de rutină, efectuate serie cu serie și testele care nu sunt supuse acestei proceduri cu indicarea și justificarea frecvenței actuale de testare. În astfel de cazuri substanța medicamentoasă și/sau produsul medicamentos va fi corespunzător criteriilor de acceptare la o eventuală testare.

3) Aplicarea modificărilor post-autorizare la specificații necesită aprobarea prealabilă a acestora de către autoritatea de reglementare (AMDM).

40. Justificarea Specificațiilor

1) Atunci când o specificație este înaintată pentru prima dată, trebuie să fie prezentată o justificare pentru fiecare procedură și pentru fiecare criteriu de acceptare. Justificarea trebuie să se refere la date relevante de dezvoltare, standarde farmaceutice, date de testare pentru substanțele medicamentoase și produsele medicamentoase, utilizate în studii toxicologice și clinice, și rezultatele studiilor de stabilitate accelerate și pe termen lung, după caz. Deasemena se va lua în considerație includerea în intervale rezonabile a unei eventuale variabilități analitice și de fabricație. Este important să se țină cont de toate aceste informații.

2) Pot fi aplicate și acceptate și alte abordări decât cele stabilite de prezentul document. Solicitantul trebuie să justifice toate abordările alternative. Astfel de justificare trebuie să se bazeze pe datele obținute în rezultatul sintezei substanței medicamentoase și/sau procesului de fabricație a produsului medicamentos. Această justificare va lua în considerare toleranțele teoretice pentru o anumită procedură sau criteriu de acceptare, dar rezultatele

real obținute vor constitui baza primară pentru orice abordare.

3) Rezultatele testelor de stabilitate și validarea scale-up^[1] a seriilor, cu accentul pe seriile pentru care sau efectuat teste de stabilitate primară, trebuie să fie luate în considerare la elaborarea și justificarea specificațiilor. În cazul, în care se planifică mai multe locuri de fabricație, este importantă utilizarea datelor de la aceste locuri de fabricație în stabilirea inițială a testelor și criteriilor de acceptare. Dacă datele unui singur loc reprezentativ de fabricație sunt utilizate în stabilirea testelor și criteriilor de acceptare, atunci produsul fabricat la toate celelalte locuri de fabricație trebuie să respecte în continuare aceste criterii.

4) Prezentarea rezultatelor testelor în format grafic poate fi utilă în justificarea criteriilor de acceptare, în special la stabilirea limitelor pentru determinarea cantitativă și conținutul de impurități. În asemenea prezentare se vor include paralel cu datele de dezvoltare și datele de stabilitate disponibile pentru substanță medicamentoasă sau loturile de produse medicamentoase fabricate la scară industrială. Justificarea propunerii de excludere a unui test din specificație, trebuie să se bazeze pe date de dezvoltare și validare de proces.

Secțiunea 2. Teste/Criterii Universale

41. În implementarea recomandărilor din secțiunea următoare se va lua în considerare validarea procedurilor analitice.

42. Substanțe medicamentoase

1) Pentru substanțele medicamentoase sunt general aplicabile următoarele teste și criterii de acceptare.

a) Descriere: prezintă o declarație calitativă despre starea (ex.: solidă, lichidă), culoarea și alte proprietăți organoleptice ale substanței medicamentoase. Dacă oricare dintre aceste caracteristici se schimbă în timpul stocării, această modificare necesită investigare și luare de măsuri corespunzătoare.

b) Identificare: testarea identității trebuie să ofere posibilitatea optimă de a delimita analitul de compuși înrudiți chimic, care pot fi eventual prezenți. Testele de identificare trebuie să fie specifice pentru substanță medicamentoasă (ex.: spectroscopia în infraroșu). Identificarea executată numai în baza timpului de retenție cromatografic, de exemplu, nu este considerată ca fiind una specifică. Cu toate acestea, utilizarea a două proceduri cromatografice, în cazul în care separarea se bazează pe principii diferite sau o combinație de teste într-o singură procedură, cum ar fi cromatografie de lichide cuplat cu detector spectrometric în ultraviolet cu diode array detection (HPLC/UV cu detector DAD), cromatografie de lichide cuplat cu spectrometru de masă (HPLC/MS) sau cromatografie de gaze cuplat cu spectrometru de masă (GC/MS) este în general acceptabilă. În cazul, în care substanța medicamentoasă prezintă o sare, testarea identității trebuie să fie specifică pentru ioni individuali.

(i) Specificațiile pentru substanțele medicamentoase optic active trebuie să includă teste de identificare specifice sau efectuarea unei dozări, bazate pe proprietățile atomilor chirali. Se va consulta pct. 33, subpunctul4), din prezentul document pentru desfășurarea în continuare a acestui subiect.

c) *Dozare*: La determinarea cantitativă a unei substanțe medicamentoase se va include o procedură specifică, care indică stabilitatea substanței. Este posibilă utilizarea aceleiași proceduri (ex.: HPLC), atât pentru analiza cantitativă a substanței medicamentoase, cât și pentru cuantificarea impurităților.

(i) În cazurile, când este justificată utilizarea unei metode de dozare non-specifice, vor fi cooptate alte proceduri analitice pentru a obține specificitatea în ansamblu. De exemplu, în cazul utilizării metodei de titrare pentru dozarea substanței medicamentoase, metoda de titrare se va combina cu o metodă adecvată de determinare impurităților.

d) *Impurități*: în această categorie sunt incluse impuritățile organice și anorganice și solvenții reziduali. Arborele de decizie nr. 1 (vezi anexa la Ghid) indică modul de extrapolare a limitelor semnificative ale datelor de bază obținute în procesul de dezvoltare. La momentul completării, este puțin probabil că vor fi suficiente date disponibile pentru a evalua coerența procesului. Prin urmare, acesta este considerat inadecvat pentru a stabili criteriile de acceptare, care cuprind datele pentru serie la data depunerii (vezi Secțiunea 5, Capitolul II).

43. Produs medicamentos

1) Testele și criteriile de acceptare enumerate mai jos, sunt aplicabile tuturor produselor medicamentoase.

a) *Descriere*: Prezintă o descriere calitativă a formei medicamentoase (ex.: mărimea, forma și culoarea). Dacă oricare dintre aceste caracteristici se schimbă în timpul fabricării sau stocării, această modificare trebuie să fie investigată și trebuie să fie luate măsurile corespunzătoare. Criteriile de acceptare trebuie să includă descrierea aspectului final admisibil. Dacă un produs își modifică culoarea în timpul stocării, se va impune estimarea cantitativă a intensității acesteia.

b) *Identificare*: Testele de identificare trebuie să stabilească identitatea substanței medicamentoase în produsul medicamentos. Acestea trebuie să ofere posibilitatea optimă de a delimita analitul de compuși înrudiți chimic, care pot fi eventual prezenți. Testele de identificare trebuie să fie specifice pentru substanță medicamentoasă (ex.: spectroscopia în infraroșu). Identificarea executată numai în baza timpului de retenție cromatografic, de exemplu, nu este considerată ca fiind una specifică. Cu toate acestea, utilizarea a două proceduri cromatografice, în cazul în care separarea se bazează pe principii diferite sau o combinație de teste într-o singură procedură, cum ar HPLC/UV cu detector DAD, HPLC/MS, sau GC/MS se consideră acceptabilă.

c) *Dozare*: La determinarea cantitativă a unui produs medicamentos se va include o procedură specifică, care indică stabilitatea substanței. Este posibilă utilizarea aceleiași proceduri (ex.: cromatografia de lichide de performanță înaltă), atât pentru analiza cantitativă a substanței medicamentoase, cât și pentru cuantificarea impurităților. Rezultatele testului de uniformitate a conținutului pentru produsele medicamentoase pot fi utilizate și pentru determinarea cantitativă, în cazul când metodele pentru determinarea uniformității conținutului sunt acceptabile ca metode de dozare.

(i) În cazurile, când este justificată utilizarea unei metode de dozare non-specifice, vor fi cooptate alte proceduri analitice pentru a obține specificitatea în ansamblu. De exemplu, în cazul utilizării metodei de titrare pentru dozarea substanței medicamentoase, metoda de titrare se va combina cu o metodă adecvată de determinare impurităților. Când este demonstrată interferența unui excipient la dozarea non-specifică, se va utiliza o procedură de dozare specifică.

d) Impurități: în această categorie sunt incluse impuritățile organice și anorganice și solvenții reziduali.

(i) În produsele medicamentoase trebuie să fie monitorizate impuritățile organice, rezultate din degradarea substanței medicamentoase și impuritățile care se formează în timpul procesului de fabricație. Limitele de acceptare trebuie să fie stabilite pentru produse individuale de degradare, care includ atât produse identificate, cât și neidentificate de degradare, și de asemenea suma produselor de degradare.

(ii) Impuritățile care se formează în procesul de sinteza a substanței medicamentoase, vor fi monitorizate în timpul testării substanței medicamentoase și prin urmare nu necesită includerea în suma totală a impurităților. În cazul, când o impuritate de sinteză este, de asemenea și un produs de degradare, conținutul acesteia trebuie să fie monitorizat și inclus în suma totală a produselor de degradare. Dacă a fost demonstrat prin metodele corespunzătoare de analiză, că substanța medicamentoasă ce se conține în produsul medicamentos nu degradează în condițiile de depozitare propuse, testele de determinare a produselor de degradare, aplicate produsului medicamentos, pot fi reduse sau excluse din specificație cu aprobarea de către autoritățile de reglementare.

(iii) Arborele de decizie nr. 2 (vezi anexa la Ghid) prezintă extrapolarea unor limite semnificative privind produsele de degradare din setul de date generate în timpul dezvoltării. La momentul depunerii, este puțin probabil că vor fi suficiente date disponibile pentru a evalua coerența procesului. Prin urmare, acesta este considerat inadecvat pentru a stabili criteriile de acceptare, care cuprind datele pentru serie la data depunerii (vezi Secțiunea 5, Capitolul II).

Secțiunea 3. Teste/criterii specifice

44. Adicional la testele/criteriile universale enumerate mai sus, în specificații se vor aplica următoarele teste pentru substanțele medicamentoase și/sau produse medicamentoase. Testele/criteriile individuale trebuie să fie incluse în specificații atunci când acestea au un impact asupra calității substanței medicamentoase și produsului medicamentos la controlul de eliberare a seriei. Se vor include și alte teste adițional celor enumerate mai jos la obținerea datelor/informației relevante noi.

45. Substanțe medicamentoase

1) *Proprietățile fizico-chimice:* Acestea sunt proprietăți, cum ar fi pH-ul unei soluții apoase, punctul de topire, indicele de refracție etc. Procedurile aplicate pentru măsurarea acestor proprietăți sunt, de regulă, unice și nu necesită o elaborare amplă (ex.: punct de topire, indice de refracție etc.). Testele încadrate în această categorie sunt determinate de natura

fizică a substanței medicamentoase.

2) *Dimensiunea particulelor*: Pentru unele substanțe medicamentoase, destinate utilizării în fabricația produselor medicamentoase solide sau suspensii, dimensiunea particulelor influențează semnificativ rata de dizolvare, biodisponibilitatea, și/sau stabilitatea. În astfel de cazuri testarea distribuției dimensiunilor particulelor trebuie să fie efectuată, utilizând o procedură adecvată, cu stabilirea criteriilor de acceptare. Arborele de decizie nr. 3 (vezi anexa la Ghid) oferă date suplimentare atunci, când trebuie să fie luată în considerație testarea dimensiunilor particulelor.

3) *Forme polimorfe*: Unele substanțe medicamentoase există în diferite forme cristaline, proprietățile fizice ale căror diferă. Polimorfismul poate include, de asemenea, produse de solvatare sau hidratare (de asemenea cunoscut sub numele de pseudopolimorfe) și forme amorfe. Diferențele în aceste forme ar putea afecta în unele cazuri calitatea sau performanța produselor medicamentoase. În cazurile existenței diferențelor care afectează performanța produsului medicamentos, biodisponibilitatea sau stabilitatea, trebuie de specificat adecvat tipul formei polimorfe.

a) Pentru a determina prezența mai multor forme polimorfe sunt utilizate diverse tehnici și măsurări fizico-chimice. Exemple de astfel de proceduri sunt: punctul de topire (inclusiv microscopia la etapa de încălzire), spectroscopia în infraroșu la solide, difracția X-ray la pulberi, procedurile de analiză termică (ex.: analiza termo-gravimetrică, colorimetria diferențială prin scanare, analiza termică diferențială), spectroscopia Raman, microscopie optică și rezonanța magnetică nucleară (RMN) în solide. Arborii de decizie nr. 4 (1) prin 4 (3) (vezi anexa la Ghid) prezintă informații cu privire la cazurile și modul în care, trebuie să fie monitorizate și verificate formele polimorfe.

Notă: Acești arbori de decizie ar trebui să fie urmați succesiv. Arborii de decizie nr. 4(1) și nr. 4(2) (vezi anexa la Ghid) vor lua în considerare, dacă este expusă polimorfismului substanța medicamentoasă și dacă diferitele forme polimorfe pot afecta performanța produsului medicamentos. Arborele de decizie nr. nr. 4(3) (vezi anexa la Ghid) trebuie să se aplice numai atunci, când substanța medicamentoasă prezintă polimorfism și când aceste proprietăți pot fi afectate. Prin aplicarea Arborelui de decizie nr. nr. 4(3) (vezi anexa la Ghid) se va aprecia posibila schimbare în forme polimorfe ale produsului medicamentos și dacă o astfel de schimbare are vreun efect asupra performanței produsului.

De regulă, este foarte dificil din punct de vedere tehnic, de a măsura schimbările polimorfe în produsele medicamentoase. În acest scop poate fi utilizat un test alternativ (ex.: testul de dizolvare) (a se vedea arborele de decizie nr. 4(3), vezi anexa la Ghid), pentru a monitoriza performanța produsului, iar determinarea conținutului de forme polimorfe va fi utilizată numai ca test și criteriu de acceptare de ultimă instanță.

4) *Teste pentru substanță medicamentoasă chirală*: Când într-o substanță medicamentoasă predomină un enantiomer, iar conținutul enantiomerului opus este mai mic de limitele de detecție și de cuantificate, atunci din cauza dificultăților practice în determinarea cantitativă la asemenea concentrații mici, conținutul acestuia nu se determină. Totodată, prezența impurității în substanță medicamentoasă chirală și în produsul medicamentos rezultat, impune o abordare în conformitate cu principiile stabilite de prezentul document.

Arborele de decizie nr. 5 (vezi anexa la Ghid) indică modul de aplicare a testelor de identificare a substanțelor chirale, testelor de puritate și determinare cantitativă. De asemenea se indică, dacă acestea se vor aplica în testarea substanțelor medicamentoase și a produselor medicamentoase rezultate, aplicând următoarele concepte:

a) *Substanța medicamentoasă:*

(i) *Impurități.* Pentru substanțele medicamentoase chirale, care sunt elaborate ca un singur enantiomer, controlul celuilalt enantiomer trebuie luat în considerare în același mod ca și pentru alte impurități. Însă unele impedimente tehnice pot împiedica aplicarea limitelor de detecție sau de cuantificare a acestuia. În asemenea cazuri, asigurarea controlului se va realiza prin testarea materiei prime sau controlul „în proces”, cu prezentarea justificării adecvate.

(ii) *Dozare.* Metoda de dozare, inclusă în specificație, trebuie fie o metodă de determinare cantitativă enantioselectivă. Pentru atingerea acestui scop, se consideră relevantă utilizarea unei metode specifice de determinare cantitativă a substanței chirale sau combinarea unei metode de determinare cantitativă nespecifice cu metode corespunzătoare de determinare a impurităților-enantiomeri.

(iii) *Identitate.* Pentru o substanță medicamentoasă elaborată ca un singur enantiomer, testul de identitate trebuie să asigure posibilitatea diferențierii ambilor enantiomeri sau a amestecului racemic al acestora. Pentru substanța medicamentoasă care prezintă un amestec racemic, există două abordări pentru cazurile când este indicată identificarea stereoizomerilor ca test efectuat la eliberarea seriei/verificarea calității: (1) când există o probabilitate semnificativă ca enantiomerul să fie înlocuit cu un amestec racemic, sau (2) când există date, că cristalizarea selectivă poate duce la obținerea neintenționată a unui amestec non-racemic.

b) *Produs medicamentos:*

(i) *Produse de degradare.* Este considerat necesar controlul celuilalt enantiomer într-un produs medicamentos, cu excepția cazului, în care a fost demonstrat, că în timpul fabricației formei medicamentoase și la depozitare racemizarea este ne semnificativă.

(ii) *Dozare:* În cazul când a fost demonstrat, că în timpul fabricației sau la stocare racemizarea este ne semnificativă, este suficientă determinarea cantitativă a compusului chiral prin aplicarea unei metode nespecifice de analiză. În caz contrar, este necesară utilizarea unei metode specifice de determinare cantitativă a compusului chiral, sau ca alternativă poate fi utilizată o metodă non-specifică de determinare cantitativă, combinată cu o metodă validată de determinare a celuilalt enantiomer.

(iii) *Identitate:* În specificația de eliberare a produsului medicamentos nu este necesară includerea unui test de identitate stereospecifică. Când racemizarea în timpul fabricației medicamentului și în cazul stocării este ne semnificativă, testarea identității stereospecifice este indicat să fie inclusă în specificația substanței medicamentoase. Când a fost demonstrat, că în forma medicamentoasă are loc procesul de racemizare, atunci pentru identificare se va utiliza metoda specifică de determinare cantitativă a compusului chiral

sau testul de puritate enantiomerică.

5) *Conținut de apă*: Acest test este important în cazurile, când este stabilit, că substanța medicamentoasă e higroscopică sau degradabilă la umiditate, sau prezintă un hidrat stechiometric. Criteriile de acceptare se justifică cu date privind efectele de hidratare sau de absorbție a umidității. În unele cazuri este adecvată utilizarea testului „Pierdere prin uscare”, dar este preferențială aplicarea unei proceduri specifice de determinare a apei (ex.: titrare prin metoda Karl Fischer).

6) *Impurități anorganice*: Necesitatea includerii testelor și criteriilor de acceptare pentru impurități anorganice (ex.: catalizatori), trebuie să fie studiată în timpul dezvoltării substanței medicamentoase și să fie bazată pe cunoașterea procesului de fabricație. Procedurile și criteriile de acceptare pentru testele *Cenușa de sulfați/Cenușa totală* trebuie să corespundă prevederilor farmaceutice; alte impurități anorganice pot fi determinate prin alte proceduri adecvate (ex.: spectroscopia de absorbție atomică).

7) *Limite pentru contaminarea microbiană*: Specificația trebuie să conțină prevederi pentru testarea numărului total de germeni aerobi, numărului total combinat de levuri și fungi în conformitate cu prevederile farmaceutice (Ph.Eur. ediția curentă). Selectarea metodei de analiză microbiologică și a criteriilor de acceptare se va efectua în funcție de natura substanței medicamentoase, metoda fabricație, precum și de destinația acesteia. De exemplu, testarea sterilității poate fi adecvată pentru substanțele medicamentoase fabricate ca produse sterile, iar testarea endotoxinelor bacteriene poate fi adecvată pentru substanțele medicamentoase utilizate la fabricarea produselor medicamentoase injectabile. Arborele de decizie nr. 6 (vezi anexa la Ghid) prezintă informații suplimentare cu privire la aplicarea limitelor pentru contaminarea microbiană.

46. Produse medicamentoase

1) Specificațiile pentru produsele medicamentoase trebuie să includă teste adiționale și criterii de acceptare. Un exemplu reprezentativ pentru formele medicamentoase cu tipurile de teste și criterii de acceptare, adecvate pentru includerea în specificație, este prezentat mai jos. Formele medicamentoase specifice abordate includ produse medicamentoase solide orale, lichide orale și cele pentru administrare parenterală (volum mic și mare). Aplicarea conceptelor expuse în acest document este aplicabilă și pentru alte forme farmaceutice.

2) *Teste aplicabile pentru comprimate (filmate și fără film) și capsule tari gelatinoase*. Unul sau mai multe dintre testele menționate vor fi, de asemenea, aplicabile pentru capsule moi și granule.

a) *Dizolvare*: Specificația pentru forme medicamentoase solide orale va include un test pentru determinarea eliberării substanței active din produsul medicamentos. Pentru formele cu eliberare imediată se efectuează testarea cedării substanței active într-un singur punct. Pentru formele medicamentoase cu eliberare modificată, trebuie să fie stabilite condiții adecvate de testare și proceduri de prelevare a probelor. De exemplu, pentru formele medicamentoase cu eliberare prelungită se vor stabili mai multe puncte de prelevare la anumite intervale de timp, iar pentru formele de dozare cu eliberare întârziată, testarea se va efectua în două etape (cu utilizarea diferitor medii de dizolvare în mod

succesiv sau în paralel, după caz). În aceste cazuri, la etapa de proiectare a testului și la stabilirea criteriilor de acceptare, este importantă evaluarea populației de indivizi, care va administra medicamentul (ex.: se va ține cont de incidența aclorhidriei la vârstnici). În unele cazuri (vezi pct. 34, litera b) Dezagregare) testarea dizolvării poate fi înlocuită prin teste de dezagregare (Arborele de decizie nr. 7 (1), vezi anexa la Ghid).

(i) În cazul produselor medicamentoase cu eliberare imediată, pentru care s-a demonstrat, că rata de dizolvare influențează semnificativ biodisponibilitatea, este necesară elaborarea condițiilor de testare, care vor permite depistarea loturilor cu biodisponibilitate inacceptabilă. Dacă modificările în formula de fabricație sau parametrul procesului de fabricație vor afecta în mod semnificativ dizolvarea, iar astfel de modificări nu pot fi verificate prin alte teste incluse în specificație, atunci se va impune elaborarea unor condiții de testare a dizolvării, care vor evidenția aceste modificări (Arborele de decizie nr. 7 (2), vezi anexa la Ghid).

(ii) În cazul, când dizolvarea afectează în mod semnificativ biodisponibilitatea, trebuie să fie stabilite criterii de acceptare la testarea dizolvării, care ar permite respingerea seriilor cu o biodisponibilitate inacceptabilă. Dar condițiile de testare și criteriile de acceptare stabilite trebuie să permită aprobarea seriilor acceptabile din punct de vedere clinic (Arborele de decizie nr. 7 (2), vezi anexa la Ghid).

(iii) La stabilirea criteriilor de acceptare pentru produsele medicamentoase cu eliberare prelungită, poate fi utilizată corelația *in vitro/in vivo* pentru cazurile, când sunt disponibile date de biodisponibilitate umană pentru diverse formulări cu rate de eliberare diferite. Când astfel de date nu sunt disponibile, și nu poate fi demonstrată independența dizolvării de condițiile de testare *in vitro*, atunci criteriile de acceptare se vor stabili în baza datelor disponibile de testare a seriilor. Limitele de admisibilitate a ratei medii de eliberare pentru timpul stabilit nu trebuie să depășească $\pm 10\%$ din conținutul de medicament declarat pe etichetă (adică devierea va constitui sumăr 20%; astfel limita $50 \pm 10\%$ va constitui un interval de acceptare de la 40% până la 60%), cu excepția cazurilor, când în baza studiilor de bioechivalență au fost stabilite intervale mai largi ale criteriilor de acceptare (Arborele de decizie nr. 7 (3), vezi anexa la Ghid).

b) Dezagregare: Pentru produsele medicamentoase cu o rată de dizolvare rapidă (dizolvare $>80\%$ în 15 minute la pH 1.2, 4.0 și 6.8), care conțin substanțe foarte ușor solubile în intervalul fiziologic de pH (raportul doză/volum de solubilizare <250 ml în interval de pH 1.2 - 6.8), indicele *Dizolvare* poate fi substituit cu indicele *Dezagregare*. Testarea dezagregării este mai adecvată în cazul, când a fost stabilită o relație a acesteia în raport cu dizolvarea sau când dezagregarea este mai relevantă decât dizolvarea. În astfel de cazuri testarea dizolvării poate fi omisă. Substituirea *Dizolvării* cu testul de *Dezagregare* necesită prezentarea datelor de dezvoltare pentru demonstrarea robusteții formulării și procesului de fabricație (Arborele de decizie nr. 7 (1), vezi anexa la Ghid).

c) Teste de duritate/friabilitate: În mod general testarea durității și/sau friabilității sunt efectuate la etapa controlului „în proces” (vezi Secțiunea 3, Capitolul II). Acești indici nu se vor include în mod obligatoriu în specificație. În cazul, când duritatea și friabilitatea au un impact critic asupra calității produselor medicamentoase (ex.: comprimate masticabile), în specificație se vor include aceste teste cu stabilirea criteriilor de acceptare

corespunzătoare.

d) Uniformitate unități dozate: Testul se va efectua conform prevederilor farmacopeice. Acest termen include atât variația masei cât și uniformitatea conținutului substanței active în forma medicamentoasă. Specificația trebuie să includă unul din aceste teste, dar nu ambele concomitent. Aceste teste pot fi efectuate la controlul „în proces”, iar criteriile de acceptare se vor include obligator în specificație. Dacă pentru produsele medicamentoase testate devierile masei vor depăși limitele admisibile, care ar permite testarea uniformității conținutului prin metoda de variație a masei, aplicantul trebuie să verifice în timpul dezvoltării medicamentului dacă omogenitatea produsului este adecvată.

e) Conținut de apă: Determinarea conținutului de apă va fi inclusă în specificație, după caz. Criteriile de acceptare se justifică cu date privind efectele de hidratare sau de absorbție a umidității de către produsul medicamentos. În unele cazuri este adecvată utilizarea testului *Pierdere prin uscare*, dar este preferențială aplicarea unei proceduri specifice de determinare a apei (ex.: titrare prin metoda Karl Fischer).

f) Limite pentru contaminarea microbiană: Testarea contaminării microbiene este tratată ca un atribut al buneia practici de fabricație, precum și al asigurării calității. În general, este recomandabilă efectuarea acestui test pentru produsul medicamentos, cu excepția cazurilor, când componentele sale sunt testate înainte de fabricație, iar studiile de validare a procesului de fabricație au demonstrat lipsa unui risc semnificativ de contaminare microbiană sau proliferare.

(i) Întrucât acest document nu se referă în mod direct la excipienți, principiile abordate pentru contaminarea microbiană sunt aplicabile și excipienților. Pentru cazurile menționate, efectuarea testării selective poate fi o abordare adecvată (Arborele de decizie nr. 6, vezi anexa la Ghid), Limite pentru contaminarea microbiană în substanța medicamentoasă și excipienți).

(ii) Specificația trebuie să conțină prevederi pentru testarea numărului total de germeni aerobi, numărului total combinat de levuri și fungi și absența anumitor tipuri de bacterii specifice (ex.: *Escherichia coli*). Acestea se vor determina în procesul de fabricație, folosind proceduri farmacopeice, cu o frecvență de eșantionare la intervale stabilite de timp, care sunt justificate prin date și experiență. La selectarea tipului de teste microbiene și criteriile de acceptare aplicate, se va lua în considerație natura substanței medicamentoase, metoda de fabricație, precum și modul de administrare a produsului medicamentos. În cazul justificării științifice acceptabile, este posibilă omiterea testării contaminării microbiene pentru formele solide orale. Arborele de decizie nr. 8 (vezi anexa la Ghid) prezintă informații suplimentare cu privire la aplicarea testelor de contaminare microbiană.

3) *Lichide orale:* Unul sau mai multe dintre testele menționate vor fi, de asemenea, aplicabile pentru lichide orale și pulberi destinate reconstituirii pentru lichide orale.

a) Uniformitate unități dozate: Testul se va efectua conform prevederilor farmacopeice. Acest termen include atât variația masei cât și uniformitatea conținutului substanței active în forma medicamentoasă. Specificația trebuie să includă unul din aceste teste, dar nu ambele concomitent. Dacă pentru produsele medicamentoase testate devierile masei vor

depăși limitele admisibile, care ar permite testarea uniformității conținutului prin metoda de variație a masei, aplicantul trebuie să verifice în timpul dezvoltării medicamentului dacă omogenitatea produsului este adecvată.

(i) Aceste teste pot fi efectuate la controlul „în proces”, iar criteriile de acceptare se vor include obligator în specificație. Acest concept poate fi aplicat atât pentru formele medicamentoase lichide în containere unidoze, cât și pentru cele multidoze.

(ii) Unitate dozată este considerată doza tipică administrată de pacient. Când este supusă controlului unitatea dozată factică, administrată de pacient, aceasta poate fi măsurată direct sau calculată în funcție de masa sau volumul total determinat al medicamentului raportat la numărul total de doze estimate. La utilizarea dispozitivelor de dozare (picurătoare sau recipiente cu picurătoare), care sunt parte integrală a ambalajului, pentru determinarea dozei trebuie utilizat acest dispozitiv. La absența acestuia se va utiliza un dispozitiv standard de măsurare a volumului. Selectarea echipamentului, ce urmează a fi utilizat ca dispozitiv pentru dozare, se va efectua în timpul dezvoltării.

(iii) Pentru pulberile destinate reconstituirii pentru lichide orale este indicată testarea uniformității masei.

b) pH: Pentru indicele de calitate pH trebuie să fie stabilite criterii de acceptare, iar intervalul propus trebuie să fie justificat.

c) Limite pentru contaminarea microbiană: Testarea contaminării microbiene este tratată ca un atribut al buneii practici de fabricație, precum și al asigurării calității. În general, este recomandabilă efectuarea acestui test pentru produsul medicamentos, cu excepția cazurilor, când componentele sale sunt testate înainte de fabricație, iar studiile de validare a procesului de fabricație au demonstrat lipsa unui risc semnificativ de contaminare microbiană sau proliferare. Întrucât acest document nu se referă în mod direct la excipienți, principiile abordate pentru contaminarea microbiană sunt aplicabile și excipienților. Testarea selectivă poate fi o abordare adecvată, în ambele cazuri, acolo unde este admisibilă. În cazul justificării științifice acceptabile, este posibilă omiterea testării contaminării microbiene pentru pulberile destinate reconstituirii pentru lichide orale.

(i) Specificația trebuie să conțină prevederi pentru testarea numărului total de germeni aerobi, numărului total combinat de levuri și fungi și absența anumitor tipuri de bacterii specifice (ex.: *Escherichia coli*). Acestea se vor determina în procesul de fabricație, folosind proceduri farmaceutice, cu o frecvență de eșantionare la intervale stabilite de timp, care sunt justificate prin date și experiență. Arborele de decizie nr. 8 (vezi anexa la Ghid) prezintă informații suplimentare cu privire la aplicarea testelor de contaminare microbiană.

d) Dozarea conservant antimicrobian: Când în compoziția formei farmaceutice lichide orale este prezent un conservant antimicrobian, trebuie să fie stabilite criterii de acceptare a conținutului acestuia. Criteriile de acceptare pentru conservanți trebuie să se bazeze pe nivelul minim necesar destinat menținerii calității microbiologice a produsului pentru perioada de administrare propusă și pentru termenul de valabilitate. Eficiența concentrației minime specificate de conservant antimicrobian, trebuie să fie demonstrată prin utilizarea unui test farmaceutic de verificare a eficacității antimicrobiene a conservantului.

(i) Dozarea conservantului antimicrobian se va efectua la eliberarea produsului medicamentos. În cazul justificării conținutului conservantului antimicrobian se efectuează ca un test „în proces” în locul testării la eliberare a produsului medicamentos. Criteriile de acceptare trebuie să fie incluse obligatoriu în specificație.

(ii) Eficacitatea conservantului antimicrobian ar trebui să fie demonstrată în procesul de dezvoltare a produsului medicamentos, în timpul transferului tehnologic al produsului la scară industrială și la determinarea termenului de valabilitate (ex.: în testul de stabilitate), deși conținutul de conservant se determină prin metode chimice analitice incluse în specificație.

e) Conținut de conservanți antioxidanți: Determinarea conținutului de antioxidanți, se efectuează la eliberarea produsului. În unele circumstanțe justificate prin studiile de stabilitate și dezvoltare, nu este necesară testarea conținutului de conservant antioxidant pentru perioada de valabilitate al produsului, iar testarea „în proces” poate substitui testarea la eliberare a produsului medicamentos. Criteriile de acceptare trebuie să fie incluse obligatoriu în specificație. Dacă testarea se efectuează numai la eliberare, în cazul modificării procedurii de fabricație sau a recipientului/sistemului de închidere decizia aceasta este un subiect pentru reinvestigare.

f) Substanțe extractabile: Când studiul de dezvoltare și testarea stabilității demonstrează, că substanțele extrase din containere/sisteme de închidere sunt permanent mai jos de limitele de acceptare și inofensivitate, atunci este posibilă omiterea acestui test din specificație. În cazul modificării formulei de fabricație sau containerului/sistemului de închidere, aceste date necesită reinvestigare.

(i) Când datele indică necesitatea efectuării acestor teste pentru componentele containerelor/sistemelor de închidere (ex.: dop de cauciuc, garnituri, recipiente din plastic etc.), atunci includerea în specificație a testelor și criteriilor de acceptare pentru substanțele extractabile din containere se va efectua pentru formele medicamentoase lichide orale ambalate în containere, care nu sunt confecționate din sticlă sau în recipiente din sticlă cu sistem de închidere, care nu este confecționat din sticlă. Trebuie să fie enumerate componentele containerelor/sistemelor de închidere și să fie prezentate datele acumulate pentru aceste componente începând cu etapele cât mai timpurii ale procesului de dezvoltare.

g) Conținut de alcool: Când este declarat conținutul cantitativ de alcool pe etichetă în conformitate cu reglementările în vigoare, conținutul acestuia trebuie să fie inclus în specificație. Conținutul alcoolului poate fi determinat cantitativ sau aplicarea calculelor.

h) Dizolvare: În cazul suspensiilor pentru administrare orală și pulberilor destinate reconstituirii în vederea administrării sub formă de suspensii orale, adițional la indicii de calitate descriși anterior, este indicată (ex.: substanța medicamentoasă insolubilă) includerea în specificație a testului de dizolvare și criteriilor de acceptare. Testarea dizolvării trebuie să fie efectuată la eliberare. Testul poate fi efectuat și la controlul „în proces” în cazul justificării prin date de dezvoltare a produsului medicamentos. Aparatele utilizate la efectuarea testelor, mediile de dizolvare, precum și condițiile trebuie să fie farmaceutice, iar în cazul utilizării metodelor non-farmaceutice acestea trebuie să fie

justificate. Procedurile de dizolvare aplicate, cu utilizarea aparatelor farmaceutice sau non-farmaceutice și condițiile de efectuare a testelor trebuie să fie validate.

(i) Pentru formele medicamentoase cu eliberare imediată (obișnuită) este acceptabilă determinarea dizolvării într-un singur punct. Pentru formele medicamentoase cu eliberare modificată se vor stabili multiple puncte de prelevare, la intervale corespunzătoare de timp. Criteriile de acceptare trebuie să fie stabilite în baza intervalului observat de variație, luând în considerație profilurile de dizolvare a seriilor, care au demonstrat performanțe acceptabile *in vivo*. Datele obținute în procesul de dezvoltare a produsului medicamentos vor stabili fie necesitatea includerii în specificație a indicelui de dizolvare, fie determinarea distribuției dimensiunilor particulelor.

i) Distribuție dimensiuni particule: În cazul suspensiilor pentru administrare orală este adecvată includerea indicelui de determinare a distribuției dimensiunilor particulelor cu stabilirea criteriilor cantitative de acceptare. Datele obținute în procesul de dezvoltare a produsului medicamentos vor stabili fie necesitatea includerii în specificație a indicelui de dizolvare, fie determinarea distribuției dimensiunilor particulelor.

(i) Determinarea distribuției dimensiunilor particulelor trebuie să fie efectuată la eliberare. Testul poate fi efectuat și la controlul „în proces” în cazul justificării prin date de dezvoltare a produsului medicamentos. Dacă în timpul dezvoltării au fost demonstrate în mod constant caracteristici rapide de eliberare a substanței medicamentoase, testului de distribuție a dimensiunilor particulelor poate fi omis din specificație.

(ii) Testarea distribuției dimensiunilor particulelor poate substitui testul de dizolvare cu prezentarea justificării corespunzătoare. Criteriile de acceptare trebuie să includă limite de distribuție a dimensiunilor particulelor în valori procentuale din numărul total de particule pentru tot intervalul stabilit de dimensiuni. Limitele medii, maxime și/sau minime ale particulelor trebuie să fie bine definite.

(iii) Criteriile de acceptare trebuie să fie stabilite în baza intervalului observat de variație, luând în considerație profilurile de dizolvare a seriilor, care au demonstrat performanțe acceptabile *in vivo*, precum și modul de utilizare a produsului. În timpul dezvoltării produsului, trebuie să fie cercetată o potențială creștere a dimensiunilor particulelor, iar la stabilirea criteriilor de acceptare se vor lua în considerație rezultatele acestor studii.

j) Suspendabilitate: În cazul suspensiilor pentru administrare orală, care sedimentează la stocare, este adecvată includerea criteriilor de acceptare pentru redispersibilitate (resuspendare). O procedură adecvată de resuspendare poate fi agitarea.

(i) Specificația trebuie să indice o procedură de resuspendare (mecanică sau manuală). Trebuie să fie stabilită durata de timp necesară pentru agitare, în scopul obținerii unui amestec omogen. Datele obținute în procesul de dezvoltare pot servi ca temei pentru efectuarea selectivă (periodică) a testului sau omiterea acestuia din specificație.

k) Proprietăți reologice: Pentru soluțiile sau suspensiile relativ viscoase, este indicată includerea în specificație a indicilor, ce caracterizează proprietățile reologice ale acestora (viscozitate/greutate specifică). Trebuie să fie stabilite metode de testare și criterii de

acceptare. Datele obținute în procesul de dezvoltare pot servi ca temei pentru efectuarea selectivă (periodică) a testului sau omiterea acestuia din specificație.

l) Timp de reconstituire: Pentru produsele sub formă de pulberi destinate reconstituirii, se vor stabili criteriile de acceptare pentru timpul de reconstituire. Alegerea diluantului trebuie să fie justificată. Datele obținute în procesul de dezvoltare pot servi ca temei pentru efectuarea selectivă (periodică) a testului sau omiterea acestuia din specificație.

m) Conținut de apă: Pentru produsele sub formă de pulberi destinate reconstituirii, trebuie să fie inclus în specificație un test pentru determinarea conținutului de apă. În unele cazuri, testul Pierdere prin uscare poate fi considerat adecvat. Criteriile de acceptare pot fi justificate cu date privind efectele de hidratare sau de absorbție a apei pentru produsul medicamentos. În unele cazuri includerea unei proceduri specifice de determinare a apei (ex.: titrare prin metoda Karl Fischer) este preferențială.

4) *Medicamente pentru administrare parenterală:* Medicamentelor pentru administrare parenterală pot fi aplicate următoarele teste.

a) Uniformitate unități dozate: Testul se va efectua conform prevederilor farmacopeice. Acest termen include atât variația masei, cât și uniformitatea conținutului substanței active în forma medicamentoasă. Specificația trebuie să includă unul din aceste teste, dar nu ambele concomitent. Dacă pentru produsele medicamentoase testate devierile masei vor depăși limitele admisibile, care ar permite testarea uniformității conținutului prin metoda de variație a masei, aplicantul trebuie să verifice în timpul dezvoltării medicamentului, dacă omogenitatea produsului este adecvată.

(i) Aceste teste pot fi efectuate la controlul „în proces” (vezi Secțiunea 3, Capitolul II), iar criteriile de acceptare se vor include obligatoriu în specificație. Acest concept poate fi aplicat atât pentru formele medicamentoase în containere unidoze, cât și pentru cele multidoze.

(ii) Pentru pulberile destinate reconstituirii este acceptabilă testarea uniformității masei.

b) pH: Pentru indicele de calitate pH trebuie să fie stabilite criterii de acceptare, iar intervalul propus trebuie să fie justificat.

c) Sterilitate: Specificațiile pentru toate produsele destinate administrării parenterale trebuie să stipuleze o procedură de testare și criterii de acceptare pentru evaluarea sterilității. Când eliberarea parametrică este justificată prin date generate în timpul dezvoltării și validării, atunci această abordare poate fi propusă pentru produsele medicamentoase sterilizate în recipiente finale (vezi Secțiunea 6, Capitolul II).

d) Endotoxine/pirogeni: Specificația trebuie să includă o procedură de testare și criterii de acceptare pentru determinarea endotoxinelor. La determinarea indicelui se va folosi metoda LAL-test (limulus amoebocyte lysate test). Ca o metodă alternativă testării endotoxinelor poate fi propusă testarea pirogenității, în cazul, când aceasta este justificată.

e) Incluziuni mecanice: În specificațiile pentru produsele destinate administrării parenterale trebuie să fie incluse criterii de acceptare adecvate pentru verificarea incluziunilor

mecanice. Acestea vor include criteriile de acceptare pentru particule vizibile și/sau transparența soluției, precum și testarea particulelor sub-vizibile la necesitate.

f) Conținut de apă: Pentru medicamentele parenterale non-apoase, precum și pentru produsele parenterale destinate reconstituirii, se va stabili o procedură de testare și criteriile de acceptare pentru determinarea conținutului de apă. Testul *Pierdere prin uscarea* poate fi considerat acceptabil pentru produsele destinate administrării parenterale, când includerea acestuia este justificată prin datele de dezvoltare privind efectele de hidratare sau de absorbție a apei. În unele cazuri includerea unei proceduri specifice de determinare a apei (ex.: titrare prin metoda Karl Fischer) este preferențială.

g) Conținut de conservant antimicrobian: Când în compoziția formei farmaceutice parenterale este prezent un conservant antimicrobian, trebuie să fie stabilite criteriile de acceptare a conținutului acestuia. Criteriile de acceptare pentru conservanți trebuie să se bazeze pe nivelul minim necesar destinat menținerii calității microbiologice a produsului pentru perioada de administrare propusă și pentru termenul de valabilitate. Eficiența concentrației minime specificate de conservant antimicrobian, trebuie să fie demonstrată prin utilizarea unui test farmaceutic de verificare a eficacității antimicrobiene a conservantului.

(i) Dozarea conservantului antimicrobian se va efectua la eliberarea produsului medicamentos. În cazul justificării, conținutul conservantului antimicrobian se efectuează ca un test „în proces” în locul testării la eliberare a produsului medicamentos. Criteriile de acceptare trebuie să fie incluse obligatoriu în specificație.

(ii) Eficacitatea conservantului antimicrobian trebuie să fie demonstrată în procesul de dezvoltare a produsului medicamentos, în timpul transferului tehnologic al produsului la scară industrială și la determinarea termenului de valabilitate (ex.: în testul de stabilitate), deși conținutul de conservant se determină prin metode chimice analitice incluse în specificație.

h) Conținut de conservanți antioxidanți: Determinarea conținutului de antioxidanți, se efectuează la eliberarea produsului. În unele circumstanțe, justificate prin studiile de stabilitate și dezvoltare, nu este necesară testarea conținutului de conservant antioxidant pentru perioada de valabilitate al produsului, iar testarea „în proces” poate substitui testarea la eliberare a produsului medicamentos. Criteriile de acceptare trebuie să fie incluse obligatoriu în specificație. Dacă testarea se efectuează numai la eliberare, în cazul modificării procedurii de fabricație sau a recipientului/sistemului de închidere decizia aceasta este un subiect pentru reinvestigare.

i) Substanțe extractabile: Când studiul de dezvoltare și testarea stabilității demonstrează, că substanțele extrase din containere/sisteme de închidere sunt permanent mai jos de limitele de acceptare și inofensivitate, atunci este posibilă omiterea acestui test din specificație. În cazul modificării formulei de fabricație sau containerului/sistemului de închidere, aceste date necesită reinvestigare.

(i) Când datele indică necesitatea includerii criteriilor de acceptare pentru substanțele extractabile din containere/sistemele de închidere, atunci aceste criterii se vor include în

specificația pentru formele medicamentoase parenterale ambalate în containere, care nu sunt confecționate din sticlă sau în recipiente din sticlă cu sistem de închidere confecționat din elastomeri. Testul poate fi efectuat la eliberare, în cazul justificării prin date de dezvoltare. Trebuie să fie enumerate componentele containerelor/sistemelor de închidere (ex.: dop de cauciuc, etc.) și să fie prezentate datele acumulate pentru aceste componente, începând cu etapele cât mai timpurii ale procesului de dezvoltare.

j) Testarea funcționalității sistemelor/dispozitivelor de administrare: Specificația pentru medicamentele parenterale, ambalate în seringi preumplute, cartușe cu autoinjector sau alte dispozitive similare, trebuie să includă proceduri de testare și criteriile de acceptare pentru testarea funcționalității sistemului dozator. La aceste teste se referă: controlul pasajului prin acul seringii, presiunea și verificarea ermeticității ambalării (lipsa scurgerilor); și/sau determinarea altor parametri: forța aplicată pentru înlăturarea capacului, determinarea forței de pasaj al pistonului prin seringă și forței aplicate pentru a pune în funcțiune injectorul. În anumite condiții aceste teste trebuie să fie efectuate „în proces”. Datele obținute în procesul de dezvoltare pot servi ca bază pentru efectuarea selectivă (periodică) a testului, sau omiterea unor sau tuturor testelor din specificație.

k) Osmolaritate: Când pe eticheta produsului este declarată izotonicitatea, atunci trebuie efectuat un control adecvat al osmolarității acestuia. Datele obținute în procesul de dezvoltare și validare pot servi ca temelie pentru efectuarea testului „în proces”, testarea selectivă (periodică) sau pentru determinarea acestui indice prin aplicarea directă a calculelor.

l) Distribuție dimensiuni particule: În specificația pentru suspensii injectabile este indicată includerea indicelui de determinare a distribuției dimensiunilor particulelor cu stabilirea criteriilor cantitative de acceptare pentru acesta. Datele obținute în procesul de dezvoltare a produsului medicamentos vor stabili fie necesitatea includerii în specificație a indicelui de dizolvare, fie determinarea distribuției dimensiunilor particulelor.

(i) Determinarea distribuției dimensiunilor particulelor trebuie să fie efectuată la eliberare. Testul poate fi efectuat și la controlul „în proces” în cazul justificării prin date de dezvoltare a produsului medicamentos. Dacă în timpul dezvoltării au fost demonstrate în mod constant caracteristici rapide de eliberare a substanței medicamentoase, testului de distribuție a dimensiunilor particulelor poate fi omis din specificație.

(ii) Testarea distribuției dimensiunilor particulelor poate fi substituită cu testul de dizolvare, atunci când prin studiile de dezvoltare se demonstrează, că mărimea particulelor este factorul principal care influențează dizolvarea; cu justificarea corespunzătoare. Criteriile de acceptare trebuie să includă limite de distribuție a dimensiunilor particulelor în valori procentuale din numărul total de particule pentru tot intervalul stabilit de dimensiuni. Limitele maxime și/sau minime a particulelor trebuie să fie bine definite.

(iii) Criteriile de acceptare trebuie să fie stabilite în baza intervalului observat de variație, luând în considerație profilurile de dizolvare a seriilor, care au demonstrat performanțe acceptabile *in vivo*, precum și modul de utilizare a produsului. În timpul dezvoltării produsului, trebuie să fie cercetată o potențială creștere a dimensiunilor particulelor, iar la stabilirea criteriilor de acceptare se vor lua în considerație rezultatele acestor studii.

m) *Suspendabilitate*: În cazul suspensiilor injectabile, care sedimentează la stocare, este adecvată includerea criteriilor de acceptare pentru redispersibilitate (resuspendare). O procedură adecvată de resuspendare poate fi agitarea. Specificația trebuie să indice o procedură de resuspendare (mecanică sau manuală). Trebuie să fie stabilită durata de timp necesară pentru agitare. Datele obținute în procesul de dezvoltare pot servi ca temei pentru efectuarea selectivă (periodică) a testului sau omiterea acestuia din specificație.

n) *Timp de reconstituire*: Pentru produsele sub formă de pulberi destinate reconstituirii, se vor stabili criteriile de acceptare pentru timpul de reconstituire. Alegerea diluantului trebuie să fie justificată. Pentru produsele cu o dizolvare rapidă, datele obținute în procesul de dezvoltare pot servi ca temei pentru efectuarea selectivă (periodică) a testului sau omiterea acestuia din specificație.

Anexa

la Ghidul cu privire la

Specificațiile de calitate

Arborele de decizie nr. 1

STABILIREA CRITERIILOR DE ACCEPTARE PENTRU
IMPURITĂȚI SPECIFICATE LA SUBSTANȚELE MEDICAMENTOASE



¹ Serii relevante - sunt seriile obținute la dezvoltarea produsului, seriile pilot și seriile obținute la studiile scale-up.

² Limita superioară de încredere este egală cu devierea standard a datelor analizei seriei, înmulțită la 3.

Arborele de decizie nr. 2

STABILIREA CRITERIILOR DE ACCEPTARE PENTRU PRODUSELE
DE DEGRADARE LA PRODUSELE MEDICAMENTOASE



¹ Serii relevante - sunt seriile obținute la dezvoltare a produsului, seriile pilot și seriile obținute la studiile scale-up.

² Modul determinării A și B este descrisă în arborele de decizie nr. 1.

Arborele de decizie nr. 3

STABILIREA CRITERIILOR DE ACCEPTARE PENTRU DISTRIBUȚIA
DIMENSIUNILOR PARTICULELOR LA SUBSTANȚELE MEDICAMENTOASE



Arborele de decizie nr. 4

EVALUAREA NECESITĂȚII STABILIRII CRITERIILOR DE ACCEPTARE PENTRU
POLIMORFISM LA SUBSTANȚELE MEDICAMENTOASE ȘI PRODUSELE
MEDICAMENTOASE

Substanța medicamentoasă



Arborele de decizii nr. 4

EVALUAREA NECESITĂȚII STABILIRII CRITERIILOR DE ACCEPTARE PENTRU
POLIMORFISM LA SUBSTANȚELE MEDICAMENTOASE ȘI PRODUSELE
MEDICAMENTOASE

Produs medicamentos - forme medicamentoase solide sau lichide ce conțin substanțe
medicamentoase nedizolvate

N.B.: Procedurile indicate în schemă se vor aplica numai în cazul, când este posibilă
determinarea conținutului formelor polimorfe în produsul medicamentos



Arborele de decizii nr. 5

STABILIREA IDENTITĂȚII, DETERMINĂRII CANTITATIVE ȘI PROCEDURILOR
DE PURITATE ENANTIOMERICĂ PENTRU SUBSTANȚELE MEDICAMENTOASE
CHIRALE SAU PRODUSELE MEDICAMENTOASE CE CONȚIN
SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE CHIRALE



¹ Prezentul document nu conține prevederi pentru substanțele chirale de
origine naturală.

² Ca și pentru alte impurități care rezultă din materii prime utilizate în
sinteza substanței medicamentoase, se poate stabili un control al calității

alternativ de determinare a chiralului, prin aplicarea limitelor adecvate la testarea materiilor prime sau produselor intermediare, în cazuri justificate prin studiile de dezvoltare. De regulă, acestea sunt cazurile, când molecula are trei sau mai multe centre chirale, sau când este necesar controlul produsului la o etapă, ce precede finalizarea procesului de fabricare a substanței medicamentoase.

³ Determinarea cantitativă cu utilizarea unei metode specifice a chiralului sau o procedură de determinare a purității enantiomerice poate fi acceptată în locul unei proceduri de identificare a chiralului.

⁴ Determinarea cantitativă cu utilizarea unei metode nespecifice a chiralului combinată cu o metodă de control a enantiomerului opus este acceptabilă în locul determinării cantitative specifice a chiralului.

⁵ Limitele cantitative ale conținutului enantiomerului opus în substanța medicamentoasă pot fi determinate prin datele obținute în rezultatul determinării cantitative specifice a chiralului sau printr-o procedură separată.

⁶ Testarea stereospecifică a produsului medicamentos poate fi exclusă în cazul demonstrării unei racemizări nesemnificative în timpul fabricării produsului medicamentos și în timpul stocării produsului finit.

Arborele de decizii nr. 6

LIMITE PENTRU CONTAMINAREA MICROBIANĂ ÎN SUBSTANȚA MEDICAMENTOASĂ ȘI EXCIPIENȚI



[1] Skale-up - transferul tehnologic al produsului la scară industrială.