

1 Actualización

2

320. ENSAYO DE DISOLUCIÓN ICH

3 Las partes del texto de este capítulo general que
4 son texto *FA* y, por lo tanto, no forman parte del
5 texto armonizado, están indicadas con símbolos
6 (♦♦) para especificar este hecho.

7 Este ensayo se realiza para determinar el
8 cumplimiento de los requisitos de disolución de las
9 formas farmacéuticas administradas oralmente.
10 Para los fines de este capítulo general, una unidad
11 de dosificación está definida como un comprimido,
12 una cápsula o la cantidad que se especifique. ♦De
13 los tipos de aparatos que se describen en este
14 capítulo, emplear el que se especifica en la
15 monografía individual. Cuando el rótulo indica que
16 la forma farmacéutica tiene recubrimiento entérico,
17 y cuando la monografía individual incluye un
18 ensayo de disolución o desintegración sin
19 establecer específicamente que se aplica a formas
20 farmacéuticas de liberación retardada, emplear el
21 procedimiento y la interpretación indicados para
22 *Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada*, a
23 menos que se especifique algo diferente en la
24 monografía individual.

25 PARA FORMAS FARMACÉUTICAS QUE 26 CONTIENEN O ESTÁN RECUBIERTAS CON 27 GELATINA

28 La gelatina puede experimentar
29 entrecruzamiento en presencia de ciertos
30 compuestos y/o en ciertas condiciones de
31 almacenamiento, incluidas entre otras, temperatura
32 y humedad elevadas. Puede formarse una película
33 en la superficie externa y/o interna de la cubierta de
34 la cápsula de gelatina o en la forma farmacéutica
35 que impida la liberación del fármaco durante el
36 ensayo de disolución.

37 Cuando los criterios no se cumplen durante la
38 primera etapa del análisis y se observa evidencia de
39 entrecruzamiento, no es necesario continuar el
40 análisis hasta la última etapa (hasta 24 unidades).
41 Si la forma farmacéutica que contiene gelatina no
42 cumple con los criterios de la *Tabla de Aceptación*
43 correspondiente (ver *Interpretación, Formas*
44 *Farmacéuticas de Liberación Inmediata, Formas*
45 *Farmacéuticas de Liberación Prolongada* o
46 *Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada*),
47 el procedimiento de disolución debe repetirse
48 agregando enzimas al *Medio*, según se describe a
49 continuación, y los resultados de la disolución
50 deben evaluarse comenzando por la primera etapa
51 de la *Tabla de Aceptación* correspondiente.

52 *Medio pH* ≤ 4,0

53 Enzima: Pepsina, cuya actividad ha sido
54 determinada mediante el procedimiento en pepsina
55 purificada en *Especificaciones de Reactivos*.

56 Cantidad: Una cantidad de pepsina que
57 resulta en una actividad de no más de
58 750.000 Unidades por litro de *Medio*.

59 *Medio pH* > 4,0 y < 6,8

60 Enzima: Papaína, cuya actividad ha sido
61 determinada en el ensayo de *Valoración* en
62 *Papaína*; o bromelina, cuya actividad ha
63 sido determinada mediante el procedimiento
64 en bromelina en *Especificaciones de*
65 *Reactivos*.

66 Cantidad: Una cantidad de papaína que
67 resulta en una actividad de no más de
68 550.000 Unidades por litro de *Medio*, o una
69 cantidad de bromelina que resulta en una
70 actividad de no más de 30 unidades de
71 digestión de gelatina (UDG) por litro de
72 *Medio*.

73 *Medio pH* ≥ 6,8

74 Enzima: Pancreatina, cuya actividad de
75 proteasa ha sido determinada mediante el
76 procedimiento de *Valoración de actividad*
77 *de proteasa* (Poder de digestión de caseína)
78 en *Pancreatina*.

79 Cantidad: Una cantidad de pancreatina
80 que resulta en una actividad de no más de
81 2.000 Unidades por litro de proteasa en el
82 *Medio*.

83
84 *Medios que contienen agentes*
85 *tensioactivos u otros ingredientes que*
86 *desnaturalizan las enzimas*

87
88 Si el *Medio* contiene agentes
89 tensioactivos u otros ingredientes que
90 desnaturalizan la enzima usada, se puede
91 implementar una etapa de pretratamiento en
92 el ensayo de disolución de la forma
93 farmacéutica. Esta etapa de pretratamiento
94 se realiza usando el *Medio* especificado sin
95 el agente tensioactivo o ingrediente y
96 agregando la cantidad apropiada de enzima
97 según el pH del *Medio*. La cantidad de
98 enzima agregada es apropiada para el
99 volumen de *Medio* usado en el
100 pretratamiento. Para obtener el volumen de
101 medio especificado para el ensayo de
102 disolución final, la etapa de pretratamiento
103 se puede realizar con un volumen más
104 pequeño de medio sin el ingrediente, de
105 manera que el volumen final se obtenga al
106 agregar el ingrediente al final de la etapa de
107 pretratamiento. Todas las demás
108 condiciones del ensayo (aparato, rotación o
109 velocidad de flujo) deben mantenerse
110 conforme a lo descrito en el método o la
111 monografía. Típicamente, la duración de la

112 etapa de pretratamiento es no mayor de 15 minutos.
113 El tiempo requerido de pretratamiento debe
114 evaluarse para cada caso en particular y justificarse
115 con bases científicas. Este tiempo debe incluirse en
116 el tiempo total del ensayo. Por ejemplo, si el tiempo
117 total es 45 minutos y 15 minutos se usan para la
118 etapa de pretratamiento, el ensayo continuará
119 durante 30 minutos después de agregar el
120 ingrediente.♦

121

APARATO

122

Aparato 1 (Aparato con Canastilla)

123

El aparato consta de: un vaso, con o sin tapa, de
124 vidrio u otro material inerte y transparente;¹ un
125 motor; un eje propulsor y una canastilla cilíndrica.

126

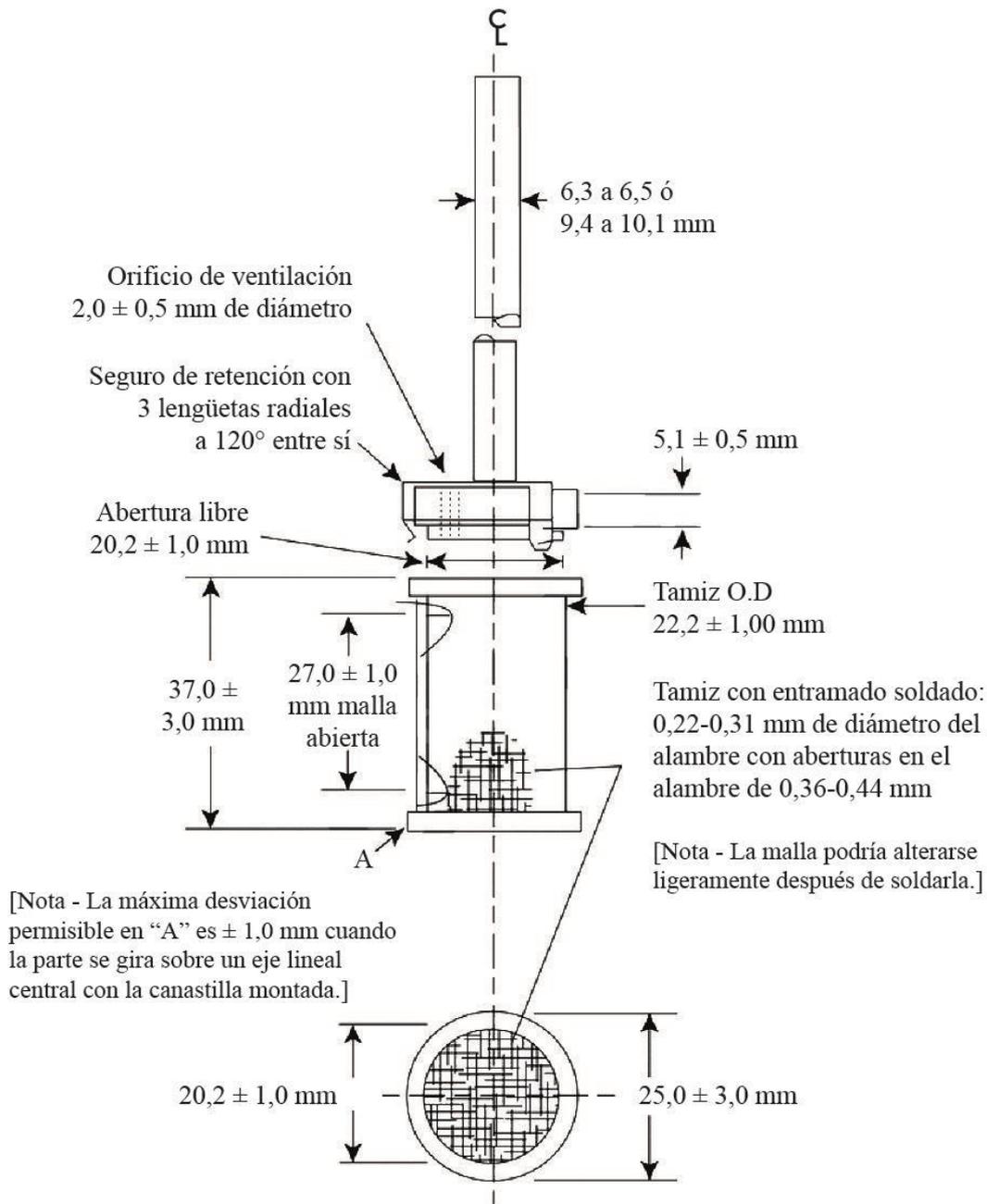
127 El vaso está parcialmente sumergido en un baño de
128 agua adecuado de cualquier dimensión conveniente
129 o recibe calor de un dispositivo adecuado, como por
130 ejemplo una camisa de calentamiento. Durante el
131 transcurso del ensayo, el baño de agua o el
132 dispositivo de calentamiento mantienen la
133 temperatura en el interior del vaso a $37 \pm 0,5$ °C y
134 garantizan que el fluido del baño se mantenga en
135 movimiento suave y constante. Ninguna parte del
136 equipo, ni el entorno en el cual está colocado,
137 aumenta significativamente el movimiento, agitación o vibración, por encima de los producidos

138

por el elemento de agitación que gira con
139 suavidad. Es preferible emplear un aparato
140 que permita observar la muestra y el
141 elemento de agitación durante el ensayo. El
142 vaso es cilíndrico y de fondo semiesférico
143 para 1 litro de capacidad, la altura es de 160–
144 210 mm y el diámetro interno es de 98–106
145 mm. Las paredes del vaso cilíndrico tienen
146 un reborde en el extremo superior. Se puede
147 utilizar una tapa para retardar la
148 evaporación.² Colocar el eje propulsor de
149 forma tal que su eje central guarde una
150 distancia máxima de 2 mm con respecto a
151 cualquier punto del eje vertical del vaso y
152 rote suavemente sin fluctuaciones
153 significativas que pudieran afectar los
154 resultados. Emplear un dispositivo para
155 regular la velocidad con el objeto de
156 seleccionar y mantener la velocidad de
157 rotación del eje propulsor a la velocidad
158 especificada con una aproximación de ± 4 %.

159

Los componentes del eje y de la
160 canastilla del elemento de agitación son de
161 acero inoxidable tipo 316 o de otro material
162 inerte, según las especificaciones de la
163 *Figura 1.*



164

165

Figura 1. Elemento de agitación de canastilla

166 Se puede emplear una canastilla con un
167 recubrimiento de oro de aproximadamente 0,0001
168 pulgadas (2,5 μm) de espesor. La unidad de
169 dosificación se coloca en una canastilla seca al
170 comienzo de cada ensayo. La distancia entre el
171 fondo interno del vaso y el fondo de la canastilla se
172 mantiene a 25 ± 2 mm durante el ensayo.

173 *Aparato 2 (Aparato con Paleta)*

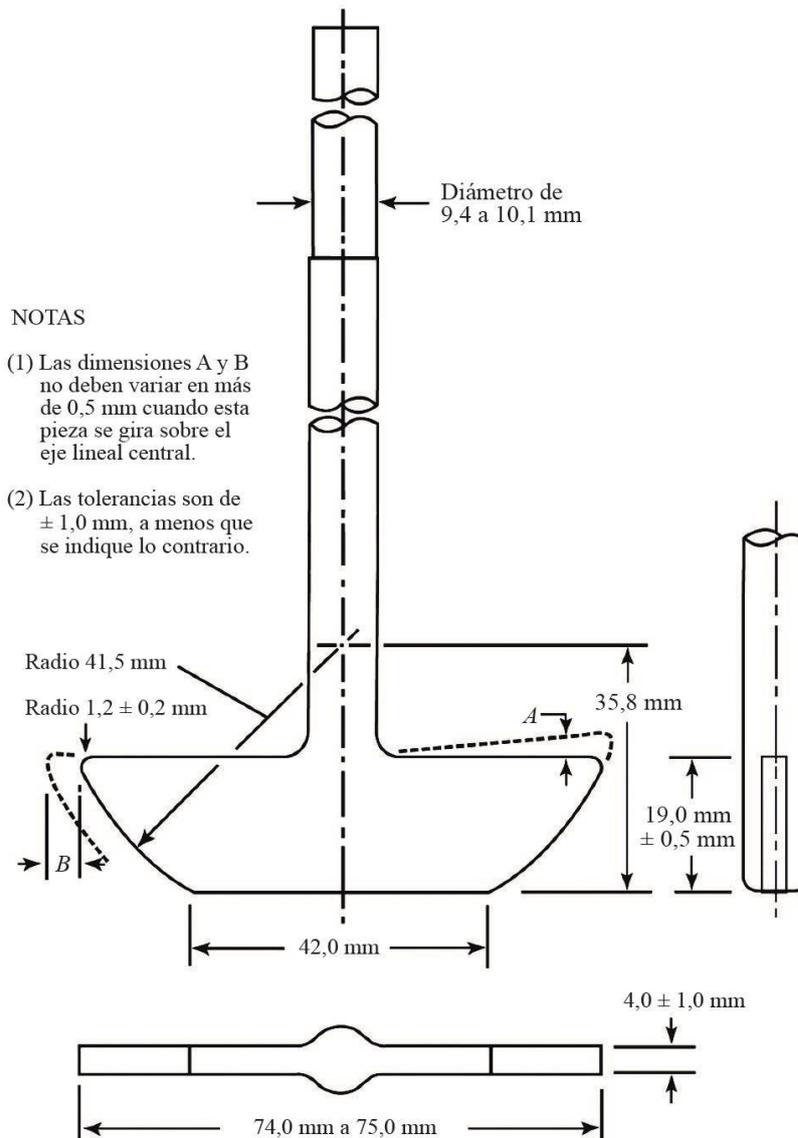
174 Emplear el *Aparato 1*, excepto que se usa una
175 paleta compuesta por un aspa y un eje como
176 elemento de agitación. Colocar el eje propulsor de
177 forma tal que su eje central guarde una distancia

178 máxima de 2 mm con respecto a cualquier
179 punto del eje vertical del vaso y rote
180 suavemente sin fluctuaciones significativas
181 que pudieran afectar los resultados. La línea
182 central vertical del aspa está alineada con el
183 eje propulsor de forma tal que el extremo
184 inferior del aspa está nivelado con el
185 extremo inferior del eje propulsor. La
186 paleta cumple con las especificaciones que
187 se indican en la *Figura 2*. La distancia entre
188 el fondo interno del vaso y el borde inferior
189 del aspa se mantiene a 25 ± 2 mm durante
190 el ensayo. El aspa y el eje rígidos, metálicos

191 o de otro material inerte adecuado forman una sola
192 unidad. En algunos casos, se puede usar un

193 dispositivo desmontable de dos partes adecuado,
194 siempre y cuando las partes permanezcan
195 firmemente ajustadas durante el ensayo. El eje y el
196 aspa de la paleta pueden estar recubiertos con un
197 material inerte adecuado. Dejar que la unidad de
198 dosificación se hunda hasta el fondo del vaso antes
199 de empezar a rotar el aspa. A las unidades de
200 dosificación se les puede agregar una pieza pequeña,
207

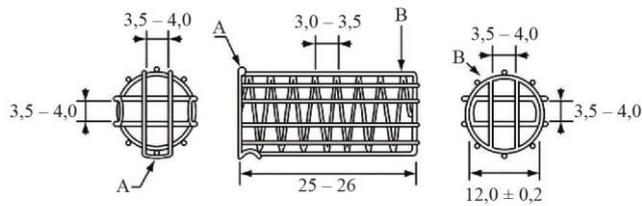
201 suelta, de algún material no reactivo, como
202 por ejemplo un par de vueltas de alambre,
203 para evitar que floten. La *Figura 2a* ilustra
204 un dispositivo de sumersión alternativo.
205 También se pueden emplear otros
206 dispositivos de sumersión validados.



208

209

Figura 2. Elemento de agitación de paleta



A: Tapa de alambre resistente a los ácidos.
B: Soporte de alambre resistente a los ácidos.

210

211

Figura 2a. Dispositivo de sumersión alternativo. Todas las dimensiones están expresadas en mm.

212 Aparato 3 (Cilindro oscilante)

213 El equipo se compone de un grupo de vasos
214 cilíndricos de vidrio de fondo plano, un grupo de
215 cilindros oscilantes de vidrio, accesorios de un
216 material inerte (de acero inoxidable tipo 316 o de
217 otro material adecuado) y mallas de un material
218 adecuado no absorbente ni reactivo, que se fijan a la
219 parte superior e inferior de los cilindros oscilantes;
220 un motor y una transmisión que hacen oscilar los
221 cilindros en sentido vertical dentro de los vasos y, de
222 ser necesario, trasladan los cilindros oscilantes en
223 sentido horizontal hacia otra hilera de vasos. Los
224 vasos están parcialmente sumergidos en un baño de
225 agua adecuado de un tamaño conveniente que
226 permita mantener la temperatura a $37 \pm 0,5$ °C
227 durante el ensayo. Ninguna parte del equipo, ni el

228 entorno en el cual el equipo está colocado,
229 produce una cantidad importante de
230 movimiento, agitación o vibración, que
231 exceda la oscilación vertical suave del
232 cilindro oscilante. Se usa un dispositivo que
233 permite elegir la velocidad de oscilación y
234 mantenerla a la velocidad de inmersión
235 dentro de ± 5 %. Es preferible emplear un
236 aparato que permita observar las muestras y
237 los cilindros oscilantes. Los vasos cuentan
238 con una tapa de evaporación que permanece
239 colocada durante el ensayo. Los
240 componentes se ajustan a las dimensiones
241 que se indican en la *Figura 3* a menos que
242 se especifique algo diferente.

243

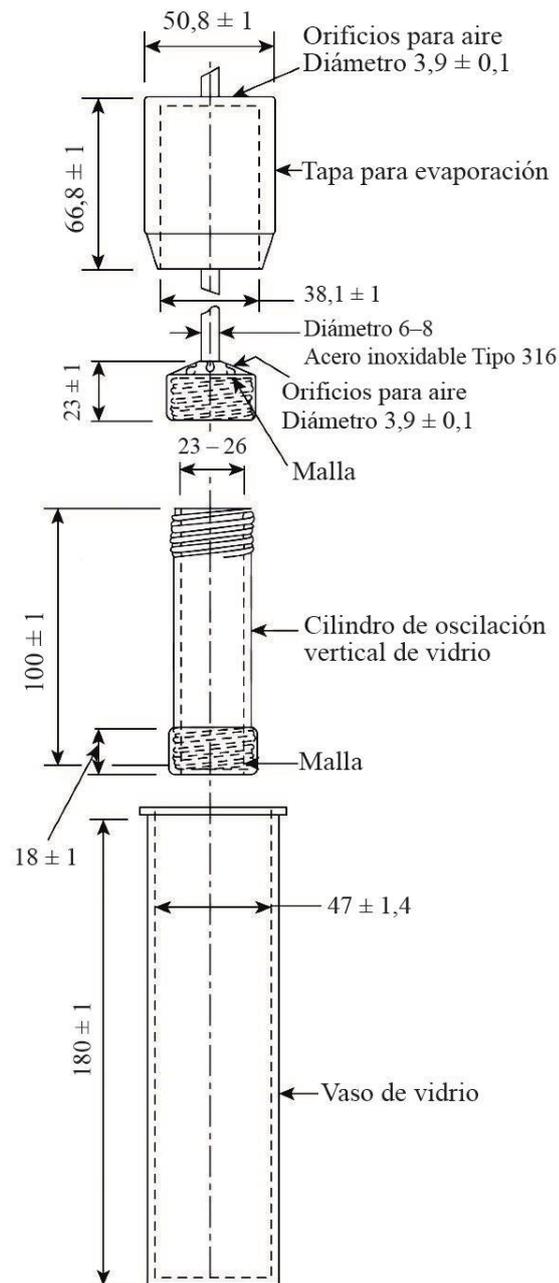


Figura 3. Aparato 3 (cilindro oscilante)

244

245

246

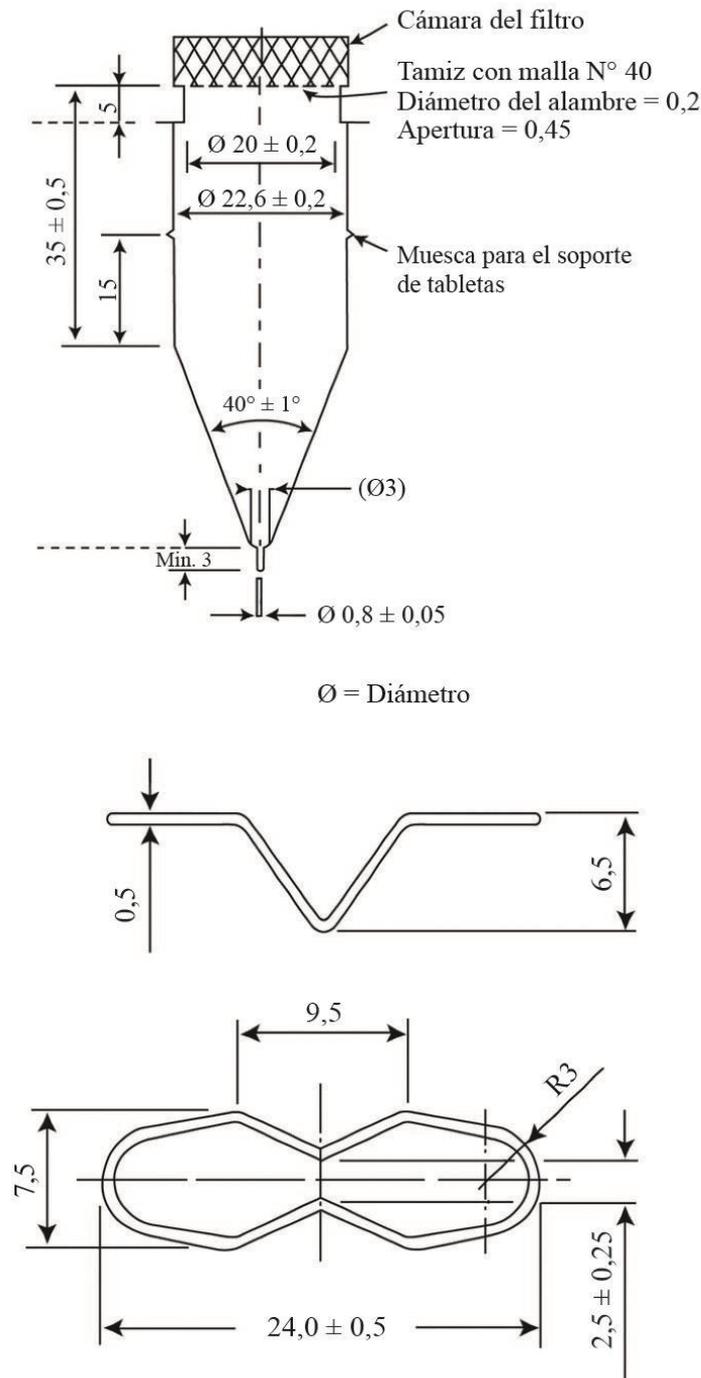
247 *Aparato 4 (Celda de Flujo)*

248 El equipo se compone de un depósito y una
 249 bomba para el *Medio*, una celda de flujo y un baño
 250 de agua que mantiene el *Medio* a $37 \pm 0,5$ °C. Usar
 251 la celda del tamaño especificado. La bomba
 252 desplaza el *Medio* a través de la celda de flujo en
 253 dirección ascendente. La bomba tiene un intervalo
 254 de operación de 240 a 960 mL/h y las velocidades
 255 de flujo estándares son de 4 mL, 8 mL y 16 mL/min.
 256 La bomba debe suministrar un flujo constante (± 5 %

257 de la velocidad de flujo nominal); el perfil
 258 del flujo es sinusoidal con una pulsación de
 259 120 ± 10 pulsos por minuto. Se puede usar
 260 también una bomba no pulsátil. Los
 261 procedimientos del ensayo de disolución en
 262 los que se usa una celda de flujo deben estar
 263 caracterizados con respecto a la velocidad y
 264 a las pulsaciones. La celda de flujo (ver
 265 *Figura 4* y *Figura 5*) de un material
 266 transparente e inerte, está montada
 267 verticalmente con un sistema de filtro

268 (especificado en la monografía individual) que
 269 impide que se escapen partículas no disueltas de la
 270 parte superior de la celda; el diámetro estándar de la
 271 celda se ubica entre 12 mm y 22,6 mm; la base
 272 cónica de la celda está generalmente llena de
 273 pequeñas perlas de vidrio de aproximadamente 1
 274 mm de diámetro y una de esas perlas, de
 275 aproximadamente 5 mm, está ubicada en el ápice

276 para proteger el tubo de entrada del fluido;
 277 se dispone de un portacomprimidos (ver
 278 *Figura 4 y Figura 5*) para colocar formas
 279 farmacéuticas especiales. La celda se
 280 sumerge en un baño de agua y se mantiene
 281 la temperatura a $37 \pm 0,5$ °C.

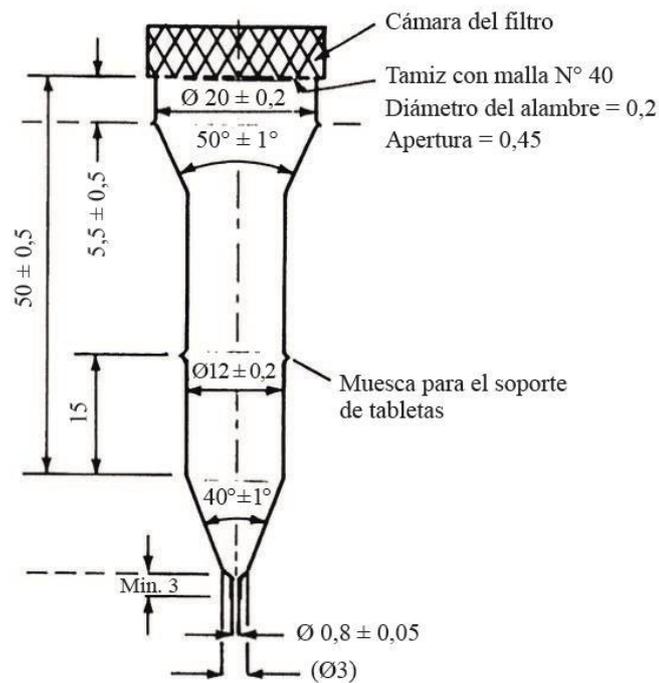


282

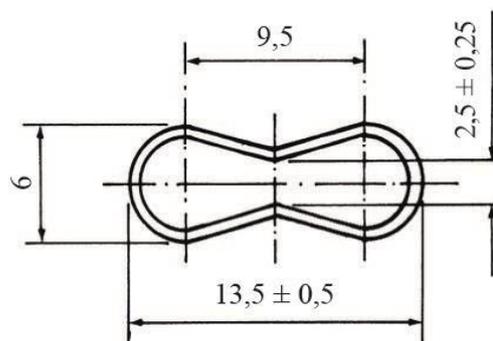
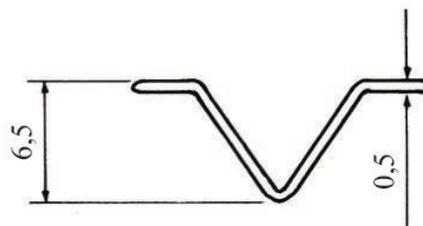
283

284

Figura 4. Celda grande para comprimidos y cápsulas (arriba) y portacomprimidos para la celda grande (abajo) del Aparato 4. (Todas las dimensiones están expresadas en mm a menos que se indique algo diferente.)



Ø = Diámetro



285

286

287

Figura 5. Celda pequeña para comprimidos y cápsulas (arriba) y portacomprimidos para celda pequeña (abajo) del Aparato 4. (Todas las dimensiones están expresadas en mm a menos que se indique algo diferente.)

288

289 El aparato emplea un mecanismo de abrazadera

290 de dos juntas tipo anillo (O-rings) para fijar la celda.

291 La bomba está separada de la unidad de disolución

292 a fin de proteger a esta última de las

293 vibraciones que pueda originar la bomba.

294 La posición de la bomba no debe estar en

295 un nivel superior al de los recipientes de depósito.
296 Las conexiones entre tubos

297 son lo más cortas posible. Emplear tuberías de
298 material inerte adecuado como, por ejemplo, teflón
299 de aproximadamente 1,6 mm de diámetro interno y
300 conexiones con terminaciones aplanadas
301 químicamente inertes.

302 APTITUD DEL APARATO

303 La determinación de la aptitud del aparato que se
304 utilizará en el ensayo de disolución debe incluir el
305 cumplimiento de las dimensiones y tolerancias
306 indicadas anteriormente. Además, los parámetros de
307 ensayo cruciales que es necesario controlar
308 periódicamente mientras se usa el aparato incluyen
309 el volumen y la temperatura del *Medio*, la velocidad
310 de rotación (*Aparato 1* y *Aparato 2*), la velocidad de
311 inmersión (*Aparato 3*) y la velocidad de flujo del
312 medio (*Aparato 4*).

313 Controlar periódicamente que el desempeño del
314 equipo de disolución sea aceptable.

315 PROCEDIMIENTO

316 *Aparato 1* y *Aparato 2*

317 FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN 318 INMEDIATA

319 Colocar el volumen indicado de *Medio* ($\pm 1\%$)
320 en el vaso del aparato indicado, ensamblar el
321 aparato, equilibrar el *Medio* a $37 \pm 0,5$ °C y retirar el
322 termómetro. Colocar 1 unidad de dosificación en el
323 aparato, verificando que no queden burbujas de aire
324 en su superficie y poner el aparato en
325 funcionamiento inmediatamente a la velocidad
326 indicada. Dentro del intervalo de tiempo
327 especificado, o a cada tiempo especificado, retirar
328 una muestra de una zona equidistante entre la
329 superficie del *Medio* y la parte superior de la
330 canastilla o aspa rotatoria que no esté a menos de 1
331 cm de la pared del vaso.

332 [NOTA—Si se indica tomar más de una muestra,
333 usar volúmenes iguales de *Medio* nuevo a 37 °C en
334 lugar de las alícuotas tomadas para el análisis o, si
335 se demuestra que no es necesario reemplazar el
336 medio, corregir el cálculo por el cambio de volumen.
337 Mantener el vaso cubierto durante el transcurso del
338 ensayo y verificar la temperatura de la mezcla en
339 análisis con una frecuencia adecuada.]

340 Realizar el análisis empleando un método de
341 valoración adecuado.³ Repetir el ensayo con otras
342 unidades de la forma farmacéutica.

343 Si se emplean equipos automáticos para
344 muestreo o si se introducen otras modificaciones en
345 el aparato, es necesario verificar que los resultados
346 obtenidos con el aparato modificado son
347 equivalentes a los obtenidos con el aparato estándar
348 descrito en este capítulo general.

349 *Medio* - Emplear un medio de
350 disolución adecuado. El volumen
351 especificado se refiere a mediciones
352 realizadas entre 20 y 25 °C. Si el *Medio* es
353 una solución reguladora, ajustar el pH al
354 valor indicado con una aproximación de
355 0,05 unidades con respecto al pH indicado.
356 [NOTA—Los gases disueltos pueden
357 causar la formación de burbujas que pueden
358 alterar los resultados del ensayo. Si los
359 gases disueltos interfieren en los resultados
360 de la disolución, eliminarlos antes de iniciar
361 ensayos.⁴]

362 *Tiempo* - Cuando se especifica un solo
363 tiempo, el ensayo se puede concluir en un
364 período más corto, siempre y cuando se
365 cumpla el requisito de cantidad mínima
366 disuelta. Tomar las muestras solo en los
367 tiempos indicados con una tolerancia de ± 2
368 %.

369 ♦*Procedimiento para una muestra*
370 *combinada para formas farmacéuticas de*
371 *liberación inmediata* - Usar este
372 procedimiento cuando se especifica un
373 *Procedimiento para una Muestra*
374 *Combinada* en la monografía individual.
375 Proceder según se indica en *Procedimiento*
376 *para Aparato 1* y *Aparato 2* en *Formas*
377 *Farmacéuticas de Liberación Inmediata*.
378 Combinar volúmenes iguales de soluciones
379 filtradas de las seis o doce muestras
380 individuales tomadas y emplear la muestra
381 combinada como la muestra en ensayo.
382 Determinar la cantidad promedio del
383 ingrediente activo disuelto en la muestra
384 combinada.♦

385 FORMAS FARMACÉUTICAS DE 386 LIBERACIÓN PROLONGADA

387 Proceder según se indica en *Formas*
388 *Farmacéuticas de Liberación Inmediata*.

389 *Medio* - Proceder según se indica en
390 *Formas Farmacéuticas de Liberación*
391 *Inmediata*.

392 *Tiempo* - Los tiempos de ensayo, que
393 generalmente son tres, se expresan en
394 horas.

395 FORMAS FARMACÉUTICAS DE 396 LIBERACIÓN RETARDADA

397 Emplear el *Método A* o el *Método B* y el
398 aparato especificado ♦en la monografía
399 individual♦. Todos los tiempos de ensayo
400 especificados deben cumplirse con una
401 tolerancia de $\pm 2\%$, a menos que se
402 especifique algo diferente.

403 *Método A*

404 ETAPA ÁCIDA

405 Colocar 750 mL de ácido clorhídrico 0,1 N en el
406 vaso y ensamblar el aparato. Dejar que el *Medio* se
407 equilibre a una temperatura de $37 \pm 0,5$ °C. Colocar
408 1 unidad de dosificación en el aparato, cubrir el vaso
409 y poner en funcionamiento el aparato a la velocidad
410 especificada. Después de funcionar 2 horas con
411 ácido clorhídrico 0,1 N, retirar una alícuota del
412 [NOTA: Completar la adición de la *Solución*
420 *reguladora* y ajuste de pH dentro de los 5 minutos.]
421 Con el aparato en funcionamiento a la velocidad
422 especificada, agregar 250 mL de fosfato tribásico de
423 sodio 0,20 M previamente equilibrado a $37 \pm 0,5$ °C
424 al líquido del vaso. Ajustar, si fuera necesario, con
425 ácido clorhídrico 2 N o hidróxido de sodio 2 N a un
426 pH de $6,8 \pm 0,05$. Dejar el aparato funcionando
427 durante 45 minutos o durante el tiempo
428 especificado. Al finalizar ese período, retirar una
429 alícuota del líquido y efectuar el análisis empleando
430 un método de valoración adecuado.

431 *Método B*

432 ETAPA ÁCIDA

433 Colocar 1.000 mL de ácido clorhídrico 0,1 N en
434 el vaso y ensamblar el aparato. Dejar que el *Medio*
435 se equilibre a una temperatura de $37 \pm 0,5$ °C.
436 Colocar 1 unidad de dosificación en el aparato,
437 cubrir el vaso y poner en funcionamiento el aparato
438 a la velocidad especificada. Después de funcionar 2
439 horas con ácido clorhídrico 0,1 N, retirar una
440 alícuota del líquido y proceder de inmediato según
441 se indica para la *Etapa regulada*.

442 Realizar un análisis de la alícuota empleando un
443 método de valoración adecuado. ♦El procedimiento
444 se especifica en la monografía individual.♦

445 ETAPA REGULADA

446 [NOTA: Para esta etapa del procedimiento,
447 emplear una *Solución reguladora* previamente
448 equilibrada a una temperatura de $37 \pm 0,5$ °C.]
449 Escurrir el ácido del vaso y agregarle 1.000 mL de
450 una *Solución reguladora* de fosfato de pH 6,8,
451 preparada mezclando ácido clorhídrico 0,1 N con
452 fosfato tribásico de sodio 0,20 M (3:1) y ajustando,
453 si fuera necesario, con ácido clorhídrico 2 N o con
454 hidróxido de sodio 2 N a un pH de $6,8 \pm 0,05$.
455 [NOTA: Este paso también puede llevarse a cabo
456 retirando del aparato el vaso que contiene el ácido,
457 reemplazándolo con otro vaso que contenga la
458 *Solución reguladora* y transfiriendo la unidad de
459 dosificación al vaso que contiene la *Solución*
460 *reguladora*.] Dejar funcionar el aparato durante 45
461 minutos o durante el tiempo especificado. Al cabo
462 de ese período, retirar una alícuota del líquido y
463 analizarla empleando un método de valoración
464 adecuado. ♦El procedimiento se especifica en la
465 monografía individual. El ensayo puede concluir en
466 un período más corto que el especificado para la

412 líquido y proceder de inmediato según se
413 indica para la *Etapa regulada*.

414 Realizar un análisis de la alícuota
415 empleando un método de valoración
416 adecuado. ♦El procedimiento se especifica
417 en la monografía individual.♦

418 ETAPA REGULADA

467 *Etapa regulada* si el requisito de cantidad
468 mínima disuelta se cumple antes de lo
469 previsto.♦

470

471 *Aparato 3*

472 FORMAS FARMACÉUTICAS DE
473 LIBERACIÓN INMEDIATA ³

474 Colocar el volumen indicado del *Medio*
475 en cada vaso del aparato, ensamblar el
476 aparato, equilibrar el *Medio* a $37 \pm 0,5$ °C y
477 retirar el termómetro. Colocar 1 unidad de
478 la forma farmacéutica en cada uno de los
479 seis cilindros oscilantes, procurando
480 eliminar las burbujas de aire de la superficie
481 de cada unidad de dosificación y poner en
482 funcionamiento el aparato inmediatamente,
483 según se especifica. Durante el recorrido
484 ascendente y descendente, los cilindros
485 oscilantes recorren una distancia total de
486 9,9–10,1 cm. Dentro del intervalo de
487 tiempo especificado, o en cada tiempo
488 especificado, elevar los cilindros oscilantes
489 y retirar una porción de la solución en
490 análisis de una zona equidistante entre la
491 superficie del *Medio* y el fondo de cada
492 vaso. Efectuar el análisis según se indica.
493 Reemplazar la alícuota retirada para el
494 análisis con volúmenes iguales de *Medio*
495 nuevo a 37 °C o, si se demuestra que no es
496 necesario reemplazar el medio, corregir el
497 cálculo por el cambio de volumen.
498 Mantener el vaso cubierto durante el
499 transcurso del ensayo y verificar la
500 temperatura de la mezcla en análisis con
501 una frecuencia adecuada.

502 *Medio* - Proceder según se indica en
503 *Formas Farmacéuticas de Liberación*
504 *Inmediata* en *Aparato 1* y *Aparato 2*.

505 *Tiempo* - Proceder según se indica en
506 *Formas Farmacéuticas de Liberación*
507 *Inmediata* en *Aparato 1* y *Aparato 2*.

508 FORMAS FARMACÉUTICAS DE
509 LIBERACIÓN PROLONGADA

510 Proceder según se indica en *Formas*
511 *Farmacéuticas de Liberación Inmediata* en
512 *Aparato 3*.

513 *Medio* - Proceder según se indica en *Formas*
514 *Farmacéuticas de Liberación Prolongada* en
515 *Aparato 1 y Aparato 2*.

516 *Tiempo* - Proceder según se indica en *Formas*
517 *Farmacéuticas de Liberación Prolongada* en
518 *Aparato 1 y Aparato 2*.

519 FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN 520 RETARDADA

521 Proceder según se indica en *Formas*
522 *Farmacéuticas de Liberación Retardada, Método B*
523 en *Aparato 1 y Aparato 2* usando una fila de vasos
524 para los medios de la *Etapa ácida* y la siguiente fila
525 de vasos para los medios de la *Etapa regulada*, y

537 las perlas o, si así se especifica, sobre un soporte
538 de alambre. Ensamblar la tapa del filtro y unir las
539 partes mediante una abrazadera adecuada. Introducir
540 con la bomba el *Medio* entibiado a $37 \pm 0,5$ °C a
541 través del extremo inferior de la celda a fin de
542 obtener la velocidad de flujo especificada y medida
543 con una exactitud del 5 %. Recoger el eluato en
544 fracciones en cada tiempo indicado. Efectuar el
545 análisis según se indica. Repetir el ensayo con otras
546 unidades de forma farmacéutica.

547 *Medio* - Proceder según se indica en *Formas*
548 *Farmacéuticas de Liberación Inmediata* en *Aparato*
549 *1 y Aparato 2*.

550 *Tiempo* - Proceder según se indica en *Formas*
551 *Farmacéuticas de Liberación Inmediata* en *Aparato*
552 *1 y Aparato 2*.

553 FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN 554 PROLONGADA

555 Proceder según se indica en *Formas*
556 *Farmacéuticas de Liberación Inmediata* en *Aparato*
557 *4*.

558 *Medio* - Proceder según se indica en *Formas*
559 *Farmacéuticas de Liberación Inmediata* en *Aparato*
560 *4*.

561 *Tiempo* - Proceder según se indica en *Formas*
562 *Farmacéuticas de Liberación Inmediata* en *Aparato*
563 *4*.

592

526 usando los volúmenes de *Medio*
527 especificados (generalmente 300 mL).

528 *Tiempo* - Proceder según se indica en
529 *Formas Farmacéuticas de Liberación*
530 *Retardada* en *Aparato 1 y Aparato 2*.

531 *Aparato 4*

532 FORMAS FARMACÉUTICAS DE 533 LIBERACIÓN INMEDIATA

534 Colocar las perlas de vidrio en la celda
535 especificada. Colocar 1 unidad de
536 dosificación sobre

564 FORMAS FARMACÉUTICAS DE 565 LIBERACIÓN RETARDADA

566 Proceder según se indica en *Formas*
567 *Farmacéuticas de Liberación Retardada* en
568 *Aparato 1 y Aparato 2* empleando los
569 medios indicados.

570 *Tiempo* - Proceder según se indica en
571 *Formas Farmacéuticas de Liberación*
572 *Retardada* en *Aparato 1 y Aparato 2*.

573 INTERPRETACIÓN

574 FORMAS FARMACÉUTICAS DE 575 LIBERACIÓN INMEDIATA

576 A menos que se especifique algo
577 diferente, se cumplen los requisitos si las
578 cantidades de ingrediente activo disuelto a
579 partir de las unidades de dosificación
580 analizadas se ajustan a la *Tabla de*
581 *Aceptación 1*. Continuar con las tres etapas
582 de ensayo a menos que los resultados se
583 ajusten a E_1 o E_2 . La cantidad, Q , es la
584 cantidad especificada de ingrediente activo
585 disuelto, expresada como un porcentaje del
586 contenido declarado de la unidad de
587 dosificación; los valores de 5 %, 15 % y 25
588 % en la *Tabla de Aceptación 1* son los
589 porcentajes del contenido declarado de
590 forma que estos valores y Q están
591 expresados en unidades equivalentes.

593

Tabla de Aceptación 1

Etapa	Unidades ensayadas	Criterios de aceptación
E_1	6	Ninguna unidad es menor que $Q + 5$ %.
E_2	6	El promedio de 12 unidades ($E_1 + E_2$) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor que $Q -15$ %.

E_3 12 El promedio de 24 unidades ($E_1 + E_2 + E_3$) debe ser igual o mayor que Q , no más de 2 unidades son menores que $Q - 15$ % y ninguna unidad es menor que $Q - 25$ %.

594
595 ♦MUESTREO UNIFICADO PARA FORMAS 602 *de Aceptación para Muestreo Unificado.*
596 FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN 603 Continuar con las tres etapas de ensayo a
597 INMEDIATA 604 menos que los resultados se ajusten a E_1 o
598 A menos que se especifique algo diferente en la 605 E_2 . La cantidad Q es la cantidad de
599 monografía individual, se cumple con los requisitos 606 ingrediente activo disuelto especificada en
600 si las cantidades de ingrediente activo disuelto a 607 la monografía individual, expresada como
601 partir de la muestra unificada se ajustan a la *Tabla* 608 un porcentaje del contenido declarado.

609
610
611

Tabla de aceptación para Muestreo Unificado

Etapa	Unidades ensayadas	Criterios de aceptación
E_1	6	La cantidad promedio disuelta no debe ser menor de $Q + 10$ %.
E_2	6	La cantidad promedio disuelta ($E_1 + E_2$) debe ser igual o mayor de $Q + 5$ %.
E_3	12	La cantidad promedio disuelta ($E_1 + E_2 + E_3$) debe ser igual o mayor de Q .

612 ♦
613 FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN 622 disuelto se expresan como porcentajes del
614 PROLONGADA 623 contenido declarado. Los límites
615 A menos que se especifique algo diferente, se 624 comprenden cada valor de Q_i , que
616 cumplen los requisitos si las cantidades de 625 representa la cantidad disuelta en cada
617 ingrediente activo disuelto a partir de las unidades 626 intervalo fraccional de dosificación
618 de dosificación analizadas se ajustan a la *Tabla de* 627 especificado. Si se especifica más de un
619 *Aceptación 2*. Continuar con los tres niveles de 628 intervalo ♦en la monografía individual♦, los
620 ensayo a menos que los resultados se ajusten a L_1 o 629 criterios de aceptación se aplican por
621 L_2 . Los límites de la cantidad de ingrediente activo 630 separado a cada intervalo.

631

Tabla de Aceptación 2

Etapa	Unidades ensayadas	Criterios de aceptación
L_1	6	Ninguna unidad se encuentra fuera de cada intervalo especificado y, en el momento final del ensayo, ningún valor individual es menor que la cantidad especificada.
L_2	6	El valor promedio de las 12 unidades ($L_1 + L_2$) se encuentra dentro de cada intervalo especificado y no es menor que la cantidad especificada en el momento final del ensayo; ningún valor supera el 10 % del contenido declarado fuera de cada uno de los intervalos especificados; y ningún valor supera el 10 % del contenido declarado, por debajo de la cantidad especificada en el momento final del ensayo.

L_3 12 El promedio de 24 unidades ($L_1 + L_2 + L_3$) se encuentra dentro de cada intervalo especificado y no es menor que la cantidad especificada en el momento final del ensayo; no más de 2 de las 24 unidades superan el 10 %, del contenido declarado, fuera de cada uno de los intervalos especificados; no más de 2 de las 24 unidades superan el 10 % del contenido declarado, por debajo de la cantidad especificada en el momento final del ensayo; y ninguna unidad supera el 20 % del contenido declarado fuera de cada uno de los intervalos especificados ni supera el 20 % del contenido declarado por debajo de la cantidad especificada en el momento final del ensayo.

632

633 FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN
634 RETARDADA³

635 *Etapa Ácida* - A menos que se especifique algo
636 diferente, se cumplen los requisitos de esta parte del
637 ensayo si las cantidades, basadas en el porcentaje de
638 contenido declarado, de ingrediente activo disuelto

639 a partir de las unidades analizadas, se
640 ajustan a la *Tabla de Aceptación 3*.
641 Continuar con todos los niveles del ensayo
642 a menos que los resultados de la *Etapa*
643 *ácida* y la *Etapa regulada* se ajusten en un
644 nivel previo.

645

Tabla de Aceptación 3

Etapa	Unidades ensayadas	Criterios de aceptación
A_1	6	Ningún valor individual de la unidad disuelta es mayor que 10 %.
A_2	6	El promedio de la cantidad disuelta de 12 unidades ($A_1 + A_2$) no es mayor al 10 % y ninguna unidad individual se disuelve más del 25 %.
A_3	12	El promedio de la cantidad disuelta de las 24 unidades ($A_1 + A_2 + A_3$) no es mayor al 10 % y ninguna unidad individual se disuelve más del 25 %.

646

647 *Etapa Regulada* - A menos que se especifique
648 algo diferente, se cumplen los requisitos si las
649 cantidades de ingrediente activo disuelto a partir
650 de las unidades analizadas se ajustan a la *Tabla de*
651 *Aceptación 4*. Continuar con los tres niveles de
652 prueba a menos que los resultados de las dos
653 disuelto en la *Etapa ácida* y la *Etapa*
654 *regulada*,

660 expresada como un porcentaje del contenido
661 declarado. Los valores de 5 %, 15 % y 25 % que
662 aparecen en la *Tabla de Aceptación 4* son los

653 etapas se ajusten antes de lo previsto. El valor de
654 Q en la *Tabla de Aceptación 4* es el 75 % disuelto
655 a menos que se especifique algo diferente. La
656 cantidad Q representa la cantidad total de
657 ingrediente activo

663 porcentajes del contenido declarado de forma que
664 estos valores y Q están expresados en unidades
665 equivalentes.

666

Tabla de Aceptación 4

Etapa	Unidades ensayadas	Criterios de aceptación
R_1	6	Ninguna unidad es menor que $Q + 5$ %.

R_2	6	El promedio de 12 unidades ($R_1 + R_2$) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor que $Q -15 \%$.
R_3	12	El promedio de 24 unidades ($R_1 + R_2 + R_3$) debe ser igual o mayor que Q , no más de 2 unidades son menores que $Q -15 \%$ y ninguna unidad es menor que $Q -25 \%$.

667

668

669 ¹ Los materiales deben ser tales que no produzcan sorción, reacciones ni interferencias con la muestra en análisis.

670 ² Si se usa una tapa, verificar que cuenta con orificios para insertar fácilmente un termómetro y para retirar las muestras.

671 ³ No aceptado por la Farmacopea Japonesa.

672 ⁴ Filtrar las muestras en ensayo inmediatamente después de tomarlas, salvo que se demuestre que la filtración no es necesaria.

673 Usar un filtro inerte que no adsorba el ingrediente activo y que no contenga sustancias extraíbles que pudieran interferir en el análisis.

674

675 ⁵ Un método para eliminar los gases es el siguiente: Calentar el *Medio*, mezclando suavemente, hasta aproximadamente 41 °C; inmediatamente filtrar al vacío utilizando un filtro con un tamaño de poro de 0,45 µm o menor, mezclando vigorosamente y continuar mezclando al vacío durante aproximadamente 5 minutos. También se puede emplear otra técnica de desgasificación validada para eliminar los gases disueltos.

676

677

678

679

680