

Actualización

740. UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN ICH

Para garantizar la uniformidad de las unidades de dosificación, cada unidad en un lote debe tener un contenido de principio activo dentro de un intervalo estrecho alrededor de la cantidad declarada. Las unidades de dosificación se definen como formas farmacéuticas que contienen una única dosis o parte de una dosis de un principio activo en cada unidad. La especificación de uniformidad de unidades de dosificación no se aplica para soluciones, suspensiones, emulsiones o geles en envases de dosis única destinadas para generar una acción localizada después de su administración externa o cutánea.

El término “uniformidad de unidades de dosificación” se define como el grado de uniformidad en el contenido del principio activo entre las unidades de dosificación. Por lo tanto, los requisitos de este capítulo son aplicables a cada principio activo incluido en unidades de dosificación que contengan uno o más principios activos, a menos que se especifique algo diferente en otra parte de esta Farmacopea.

La uniformidad de las unidades de dosificación se puede demostrar mediante uno de los siguientes métodos, *Uniformidad de Contenido* o *Uniformidad de ▲peso▲* (ver *Tabla 1*). El ensayo de *Uniformidad de Contenido* para preparaciones que se presentan en unidades de dosificación, se basa en la valoración individual del contenido de un principio activo o principios activos en un número de unidades de dosificación para determinar si el contenido individual se encuentra dentro de los límites establecidos. El método de *Uniformidad de Contenido* se puede aplicar en todos los casos.

El ensayo de *Uniformidad de ▲peso▲* podrá aplicarse sólo para las formas farmacéuticas que se

describen a continuación, ▲a menos que se indique de otro modo en la monografía individual:▲

- 1) Soluciones contenidas en envases de dosis única y en cápsulas blandas.
- 2) Sólidos (incluidos los polvos, gránulos y sólidos estériles) en envases monodosis, que no contengan otras sustancias activas o inactivas agregadas.
- 3) Sólidos (incluidos los sólidos estériles) en envases monodosis que contengan o no otras sustancias activas o inactivas agregadas, que hayan sido preparados por liofilización a partir de soluciones verdaderas en sus envases finales que declaran haber sido preparadas por este método.
- 4) Cápsulas rígidas, comprimidos sin cubierta o con cubierta filmica que contengan 25 mg o más de un principio activo que corresponda al 25 % o más, en peso, de la unidad de dosificación o, en el caso de cápsulas rígidas, el contenido de las cápsulas, excepto que se demuestre la uniformidad de otros principio activos presentes en proporciones menores en cumplimiento de los requisitos de *Uniformidad de Contenido*.

El ensayo de *Uniformidad de Contenido* se requiere para todas las formas farmacéuticas que no cumplen las condiciones enumeradas anteriormente para el ensayo de *Uniformidad de ▲peso▲*.

Tabla 1. Aplicación de los Ensayos de Uniformidad de Contenido (UC) y Uniformidad de ▲peso▲ (UP) para Formas Farmacéuticas.

Forma Farmacéutica	Tipo	Subtipo	Dosis y Proporción de Principio activo	
			≥ 25 mg y ≥ 25 %	< 25 mg y < 25 %
Comprimidos	Sin cubierta		UP	UC
	Recubiertas	Cubierta filmica	UP	UC
		Otras	UC	UC
Cápsulas	Rígidas		UP	UC
	Blandas	Suspensión, Emulsión o gel	UC	UC
		Soluciones	UP	UP
Sólidos en envases monodosis	Componente único		UP	UP
	Varios componentes	Solución liofilizada en envase final	UP	UP
		Otras	UC	UC
Soluciones en envases de dosis única			UP	UP
Otros (Formas farmacéuticas no contempladas por otras categorías de esta tabla, que incluyen, entre otros, supositorios, sistemas transdérmicos, como parches, y preparaciones semisólidas aplicadas por vía cutánea y destinadas a la distribución sistémica del fármaco)			UC	UC

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

Seleccionar no menos de 30 unidades y proceder según se indica a continuación para cada forma farmacéutica especificada. ▲Cuando sea necesario, la monografía indicará un *Procedimiento especial para Uniformidad de Contenido* diferente al de la valoración.▲

Cuando se utilizan procedimientos diferentes para la valoración de la preparación y para el ensayo de *Uniformidad de Contenido*, puede ser necesario establecer un factor de corrección que deberá aplicarse a los resultados de esta última.

Formas farmacéuticas sólidas - Valorar 10 unidades individualmente empleando un ensayo analítico apropiado. Calcular el valor de aceptación (ver *Tabla 2*).

Formas farmacéuticas líquidas o semisólidas- Valorar 10 unidades individualmente empleando un método analítico apropiado. Realizar la valoración sobre la cantidad de material bien mezclado que se retira de un envase individual en condiciones normales de uso y expresar los resultados como la dosis extraída. Calcular el valor de aceptación (ver *Tabla 2*).

Cálculo del Valor de Aceptación - Calcular el valor de aceptación por la fórmula siguiente:

$$|M - \bar{X}| + ks$$

95 en donde los términos se definen en la *Tabla 2*.
96

ANMAT-MED-FPA

150-00

Tabla 2

ANMAT-MED-FPA

150-00

Variable	Definición	Condiciones	Valor
$\bar{X}$	Media de los contenidos individuales ($x_1, x_2, \dots, x_n$), expresados como porcentaje de la cantidad declarada.		
$x_1, x_2, \dots, x_n$	Contenido individual de las unidades analizadas, expresado como porcentaje de la cantidad declarada		
n	Tamaño de la muestra (número de unidades en una muestra)		
k	Constante de aceptabilidad	Si $n = 10$	2,4
		Si $n = 30$	2,0
s	Desviación estándar de la muestra		$\left[\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1} \right]^{\frac{1}{2}}$
RSD	Desviación estándar relativa (la desviación estándar de la muestra expresada como porcentaje de la media)		$\frac{100 s}{\bar{X}}$
M (caso 1) a aplicar cuando $T \leq 101,5$	Valor de referencia	Si $98,5 \% \leq \bar{X} \leq 101,5 \%$, entonces	$M = \bar{X}$ $(VA = ks)$
		Si $\bar{X} \leq 98,5 \%$, entonces	$M = 98,5 \%$ $VA = 98,5 \% - \bar{X} + ks$
		Si $\bar{X} > 101,5 \%$, entonces	$M = 101,5 \%$ $VA = \bar{X} - 101,5 \% + ks$
M (caso 2) a aplicar cuando $T > 101,5$	Valor de referencia	Si $98,5 \% \leq \bar{X} \leq T$, entonces	$M = \bar{X}$ $VA = ks$
		Si $\bar{X} \leq 98,5 \%$, entonces	$M = 98,5 \%$ $VA = 98,5 \% - \bar{X} + ks$
		Si $\bar{X} > T$, entonces	$M = T \%$ $VA = \bar{X} - T + ks$
Valor de Aceptación (VA)			fórmula general: $ M - \bar{X} + ks$
$L1$	Máximo valor de aceptación permitido		$L1 = 15,0$ a menos que se especifique algo diferente
$L2$	Máximo intervalo permitido para la desviación de cada unidad de dosificación analizada a partir del valor calculado de M	Para los valores inferiores, ningún resultado de unidad de dosificación puede ser menor de $0,75M$, mientras que para los valores superiores ningún resultado de unidad de dosificación puede ser mayor de $1,25M$ (basado en valor de $L2$ de 25,0)	$L2 = 25,0$ a menos que se especifique algo diferente

T	Contenido deseado por unidad de dosificación al momento de fabricación, expresado como porcentaje de la cantidad declarada. A menos que se especifique algo diferente, T es 100,0 % ó T es el valor deseado aprobado por el fabricante por unidad de dosificación.		
---	--	--	--

99

100
101**▲UNIFORMIDAD DE PESO▲**

102 Llevar a cabo una valoración del principio activo o
103 de los principios activos en una muestra
104 representativa del lote empleando un ensayo
105 analítico adecuado. Este valor es el resultado V,
106 expresado como porcentaje de la cantidad declarada
107 (ver *Cálculo del Valor de Aceptación*). Se debe
108 asumir que la concentración (peso del principio
109 activo por peso de la unidad de dosificación) es
110 uniforme. Seleccionar no menos de 30 unidades de
111 dosificación y proceder según se indica a
112 continuación para la forma farmacéutica
113 especificada.

114 **Comprimidos sin cubierta y comprimidos con**
115 **cubierta filmica** - Pesar con exactitud
116 10 comprimidos individualmente. Calcular el
117 contenido de cada comprimido, expresado como
118 porcentaje de la cantidad declarada, a partir del
119 ▲peso▲ del comprimido individual y del resultado de
120 la *Valoración*. Calcular el valor de aceptación.

121 **Cápsulas rígidas** - Pesar con exactitud 10 cápsulas
122 individualmente, teniendo cuidado de preservar la
123 identidad de cada cápsula. Retirar el contenido de
124 cada cápsula por un medio adecuado. Pesar
125 individualmente con exactitud las cubiertas vacías y
126 calcular para cada cápsula el ▲peso▲ neto de su
127 contenido restando el ▲peso▲ de la cubierta del
128 ▲peso▲ bruto respectivo. Calcular el contenido del
129 principio activo de cada cápsula a partir del ▲peso▲
130 de la cápsula individual y del resultado de la
131 *Valoración*. Calcular el valor de aceptación.

132 **Cápsulas blandas** - Pesar con exactitud 10 cápsulas
133 intactas individualmente para obtener sus ▲pesos▲
134 brutos, teniendo cuidado de preservar la identidad de
135 cada cápsula. Luego cortar y abrir las cápsulas con
136 ayuda de un instrumento cortante seco, limpio y

137 adecuado, tal como tijeras o una cuchilla
138 afilada, y retirar el contenido lavando
139 con un solvente apropiado. Dejar que el
140 disolvente ocluido se evapore de las
141 cubiertas a temperatura ambiente
142 durante un período de aproximadamente
143 30 minutos, tomando precaución de
144 evitar la absorción o pérdida de
145 humedad. Pesar las cubiertas
146 individualmente y calcular el contenido
147 neto. Calcular el contenido de principio
148 activo en cada cápsula a partir del
149 ▲peso▲ del producto retirado de la
150 cápsula individual y del resultado de la
151 *Valoración*. Calcular el valor de
152 aceptación.

153 **Formas farmacéuticas sólidas**
154 **diferentes de comprimidos y cápsulas**
155 - Proceder según se indica en *Cápsulas*
156 *rígidas*, tratando cada unidad como allí
157 se describe. Calcular el valor de
158 aceptación.

159 **Formas farmacéuticas líquidas** -
160 Pesar con exactitud la cantidad de
161 líquido que se retira de cada uno de
162 10 envases individuales en condiciones
163 normales de uso. Si fuera necesario,
164 calcular el volumen equivalente después
165 de determinar la densidad. Calcular el
166 contenido de principio activo en cada
167 envase a partir del ▲peso▲ de producto
168 retirado de los envases individuales y el
169 resultado de la *Valoración*. Calcular el
170 valor de aceptación.

171 **Cálculo del Valor de Aceptación** -
172 Calcular el valor de aceptación como se

173 indica en *Uniformidad de Contenido* con la
 174 excepción de que el contenido individual de las
 175 unidades se reemplaza por el contenido estimado
 176 individual, como se define a continuación:
 177

$x_1, x_2, \dots, x_n$ = contenido estimado individual
 de las unidades analizadas, en
 donde $x_i = p_i \times V / \bar{p}$,

$p_1, p_2, \dots, p_n$ = ▲pesos▲ individuales de las
 unidades analizadas

V = contenido de principio activo (%
 de la cantidad declarada) obtenido
 empleando un ensayo analítico
 adecuado, y

$\bar{p}$ = media de ▲pesos▲ individuales
 ($p_1, p_2, \dots, p_n$).

178

179

CRITERIOS

180 Aplicar los siguientes criterios, a menos que se
 181 especifique de otro modo.

182 *Formas farmacéuticas sólidas, semisólidas y*
 183 *líquidas* - Los requisitos para la uniformidad de
 184 dosificación se cumplen si el valor de aceptación de
 185 las primeras diez unidades de dosificación es menor
 186 o igual a $L^1\%$. Si el valor de aceptación es mayor que
 187 $L^1\%$, analizar las siguientes veinte unidades y
 188 calcular el valor de aceptación. Los requisitos se
 189 cumplen si el valor de aceptación final de las treinta
 190 unidades de dosificación es menor o igual a $L^1\%$, y si
 191 el contenido individual de ▲ninguna▲ unidad de
 192 dosificación es menor de $[1 - (0,01)(L^2)] M$ ni mayor
 193 de $[1 + (0,01)(L^2)] M$ como se especifica en *Cálculo*
 194 *de Valor de Aceptación en Uniformidad de*
 195 *Contenido* o en *Uniformidad de ▲peso▲*. A menos
 196 que se especifique de otro modo, L^1 es 15,0 y L^2 es
 197 25,0.

198

199

200