

<711> DISOLUCIÓN

Este capítulo general está armonizado con los textos correspondientes de la *Farmacopea Europea* y/o la *Farmacopea Japonesa*. Los textos de estas farmacopeas son por lo tanto intercambiables y en lugar de este capítulo general, se pueden usar los métodos de la *Farmacopea Europea* y/o la *Farmacopea Japonesa* para demostrar el cumplimiento de los requisitos. Estas farmacopeas se han comprometido a no realizar ningún cambio unilateral a este capítulo armonizado.

Las partes del texto de este capítulo general que son texto USP nacional y, por lo tanto, no forman parte del texto armonizado están indicadas con símbolos (♦, ◆) para especificar este hecho.

Esta prueba se realiza para determinar el cumplimiento de los requisitos de disolución ♦si estuvieran indicados en la monografía individual, ◆de las formas farmacéuticas administradas oralmente. Para los fines de este capítulo general, una unidad de dosificación está definida como 1 tableta, 1 cápsula o la cantidad que se especifique. ♦De los tipos de aparatos que se describen en este capítulo, utilizar el que se especifica en la monografía individual. Cuando la etiqueta declara que el artículo tiene recubrimiento entérico, y la monografía incluye una prueba de disolución o desintegración sin establecer particularmente que se debe aplicar a los artículos de liberación retardada, emplear el procedimiento y la interpretación indicados para *Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada* a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual. Si se trata de cápsulas de gelatina dura o blanda o de cápsulas recubiertas con gelatina que no cumplen con las especificaciones de *Disolución*, repetir la prueba incluyendo las siguientes modificaciones. Si se especifica utilizar agua o un medio con un pH inferior a 6,8, como el *Medio* de la monografía individual, emplear el mismo *Medio* indicado agregando pepsina purificada, de forma que la actividad resultante sea igual o menor a 750 000 Unidades por cada 1000 mL. Para medios con un pH igual o mayor a 6,8, se puede agregar pancreatina de forma que la actividad de la proteasa sea igual o menor a 1750 Unidades USP por 1000 mL.

Estándares de referencia USP <11>—*ER Tabletas de Liberación Prolongada de Maleato de Clorfeniramina USP (Calibrador de Liberación de Fármacos, Dosis Única)*. *ER Tabletas de Prednisona USP (Calibrador de Disolución, Desintegrable)*. *ER Tabletas de Ácido Salicílico USP (Calibrador de Disolución, no Desintegrable)*. ◆

APARATO

Aparato 1 (Aparato con Canastilla)

El aparato consiste de: un vaso, con o sin tapa, de vidrio u otro material inerte y transparente¹; un motor, un eje propulsor metálico y una canastilla cilíndrica. El vaso está parcialmente sumergido en un baño de agua adecuado de cualquier dimensión conveniente o recibe calor de un dispositivo adecuado, como por ejemplo una camisa de calentamiento. Durante el transcurso de la prueba, el baño de agua o el dispositivo de calentamiento mantienen la temperatura en el interior del vaso a $37 \pm 0,5^\circ$ y garantizan que el fluido del baño se mantenga en movimiento suave y constante. Ninguna parte del equipo, ni el entorno en el cual está colocado, aumenta significativamente el movimiento, agitación o vibración, por encima de los producidos por el elemento de agitación que gira con suavidad. Es preferible emplear un aparato que permita observar la muestra y el elemento de agitación durante la prueba. El vaso es cilíndrico y de fondo semiesférico ♦con las siguientes dimensiones y capacidades: ◆para 1 L de capacidad nominal: altura entre 160 mm y 210 mm y diámetro interno entre 98 mm y 106 mm; ◆para 2 L de capacidad nominal: altura entre 280 mm y 300 mm y diámetro interno entre 98 mm y 106 mm; y para 4 L de capacidad nominal: altura entre 280 mm y 300 mm y diámetro interno entre 145 mm y 155 mm◆. Las

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

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

paredes del vaso cilíndrico tienen un reborde en el extremo superior. Se puede utilizar una tapa si fuera necesario para minimizar la evaporación.² Colocar el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones que pudieran afectar los resultados. Emplear un dispositivo para regular la velocidad con el objeto de seleccionar y mantener la velocidad de rotación del eje propulsor a la velocidad especificada ♦en la monografía individual ◆ con una aproximación de $\pm 4\%$.

Los componentes del eje y de la canastilla del elemento de agitación son de acero inoxidable tipo 316 o de otro material inerte, según las especificaciones de la *Figura 1*. Se puede emplear una canastilla con un baño de oro de aproximadamente 0,0001 pulgadas (2,5 μm) de espesor. La unidad de dosificación se coloca en una canastilla seca al comienzo de cada prueba. La distancia entre el fondo interno del vaso y el fondo de la canastilla se mantiene a 25 ± 2 mm durante la prueba.

Aparato 2 (Aparato con Paleta)

Emplear el *Aparato 1* usando como elemento de agitación una paleta compuesta por un aspa y un eje. Colocar el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones que pudieran afectar los resultados. La línea central vertical del aspa está alineada con el eje propulsor de forma tal que el extremo inferior del aspa está nivelado con el extremo inferior del eje propulsor. La paleta cumple con las especificaciones que se indican en la *Figura 2*. La distancia entre el fondo interno del vaso y el aspa se mantiene en 25 ± 2 mm durante la prueba. El aspa metálica o de otro material inerte adecuado y el eje forman una unidad. En algunos casos, se puede usar un dispositivo desmontable de dos partes, siempre y cuando las partes permanezcan firmemente ajustadas durante la prueba. El eje y el aspa de la paleta pueden estar recubiertos con un material inerte adecuado. Dejar que la unidad de dosificación se hunda hasta el fondo del vaso antes de empezar a rotar el aspa. A las unidades de dosificación se les puede agregar una pieza pequeña, suelta, de algún material no reactivo, como por ejemplo un par de vueltas de alambre, para evitar que floten. La *Figura 2a* ilustra un dispositivo de sumersión alternativo. También se puede emplear otro dispositivo de sumersión validado.

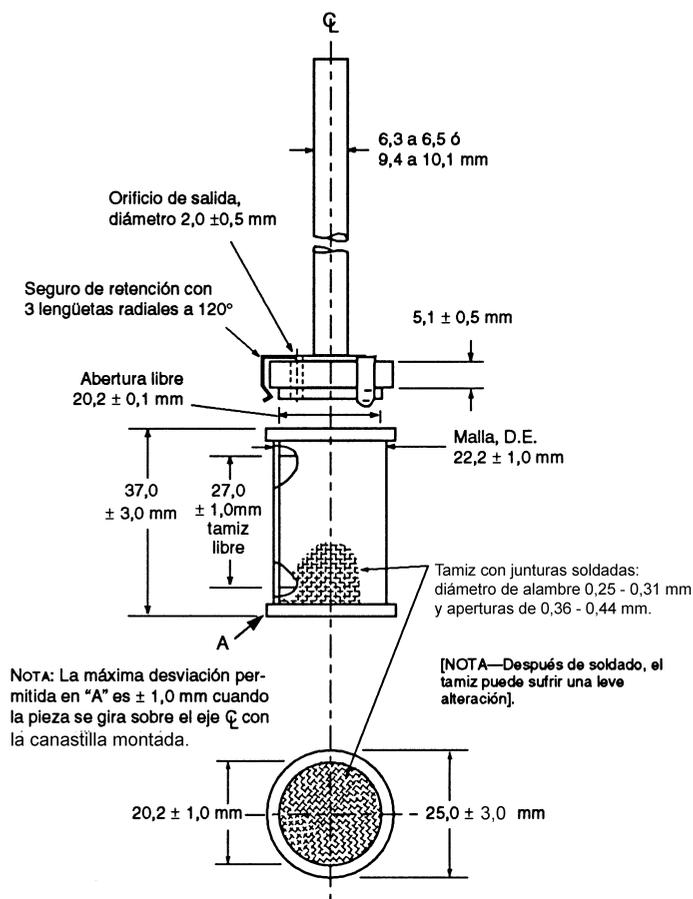


Figura. 1. Elemento de Agitación de Canastilla

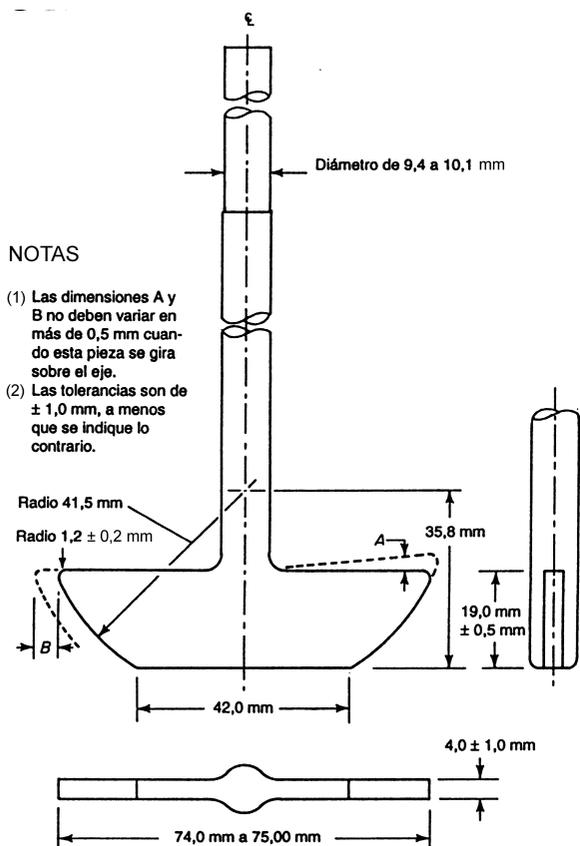


Figura. 2. Elemento de Agitación de Paleta

cantidad importante de movimiento, agitación o vibración, que exceda la oscilación vertical suave del cilindro oscilante. Se usa un dispositivo que permite elegir la velocidad de oscilación y mantenerla a la velocidad de inmersión especificada en cada monografía individual, dentro de $\pm 5\%$. Es preferible emplear un aparato que permita observar las muestras y los cilindros oscilantes. Los vasos cuentan con una tapa de evaporación que permanece colocada durante la prueba. Los componentes se ajustan a las dimensiones que aparecen en la Figura 3, a menos que se

Aparato 3 (Cilindro oscilante)

NO ACEPTADO POR LA FARMACOEPA JAPONESA

El equipo se compone de un grupo de vasos cilíndricos de fondo plano, un grupo de cilindros oscilantes de vidrio, accesorios de un material inerte (de acero inoxidable tipo 316 o de otro material adecuado) y mallas de un material adecuado no absorbente ni reactivo, que se fijan a la parte superior e inferior de los cilindros oscilantes; un motor y una transmisión que hacen oscilar los cilindros en sentido vertical dentro de los vasos y, de ser necesario, traslada los cilindros oscilantes en sentido horizontal hacia otra hilera de vasos. Los vasos están parcialmente sumergidos en un baño de agua adecuado de un tamaño conveniente que permita mantener la temperatura a $37 \pm 0,5^\circ$ durante la prueba. Ninguna parte del equipo, ni el entorno en el cual el equipo está colocado, produce una

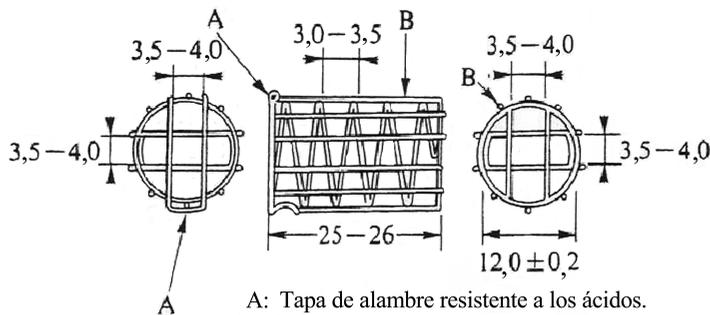


Figura. 2a. Dispositivo de sumersión alternativo. Las dimensiones están expresadas en mm.

especifique algo diferente ♦ en la monografía individual. ♦

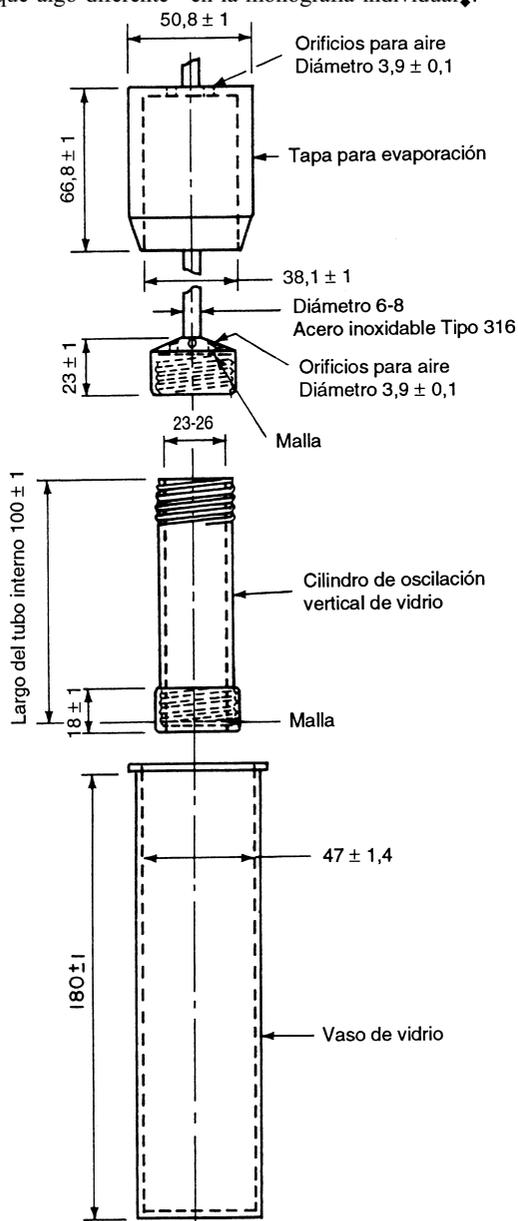


Figura 3. Aparato 3 (cilindro oscilante)

Aparato 4 (Celda de Flujo)

El equipo se compone de un depósito y una bomba para el *Medio de Disolución*, una celda de flujo y un baño de agua que mantiene el *Medio de Disolución* a $37 \pm 0,5^\circ$. Usar la celda del tamaño especificado ♦ en la monografía individual. ♦

La bomba desplaza el *Medio de Disolución* a través de la celda de flujo en dirección ascendente. La bomba tiene un intervalo de operación de 240 mL a 960 mL por hora y las velocidades de flujo estándares son de 4 mL, 8 mL y 16 mL por minuto. La bomba debe suministrar un flujo constante ($\pm 5\%$ de la velocidad de flujo nominal); el perfil del flujo es sinusoidal con una pulsación de 120 ± 10 pulsos por minuto.

La celda de flujo (ver las Figuras 4 y 5), de un material transparente e inerte, está montada verticalmente con un sistema de filtro (especificado en la monografía individual) que impide que se escapen partículas no disueltas de la parte superior de la celda; el diámetro estándar de la celda se ubica entre 12 mm y 22,6 mm; la

base cónica de la celda está generalmente llena de pequeñas perlas de vidrio de aproximadamente 1 mm de diámetro y una de esas perlas, de aproximadamente 5 mm, está ubicada en el ápice para proteger el tubo de entrada del fluido; se dispone de un portatabletas (ver las Figuras 4 y 5) para colocar formas farmacéuticas especiales, por ejemplo, tabletas estratificadas. La celda se sumerge en un baño de agua y se mantiene la temperatura a $37 \pm 0,5^\circ$.

El aparato emplea un mecanismo de abrazadera y dos juntas de goma para fijar la celda. La bomba está separada de la unidad de disolución a fin de proteger a esta última de las vibraciones que pueda originar la bomba. La bomba no debe estar colocada en un nivel superior al de los recipientes de depósito. Las conexiones entre tubos son lo más cortas posible. Emplear tuberías de material inerte, como por ejemplo teflón de 1,6 mm de diámetro interno y conexiones con rebordes químicamente inertes.

APTITUD DEL APARATO

La determinación de la aptitud del aparato que se utilizará en la prueba de disolución debe incluir el cumplimiento de las dimensiones y tolerancias indicadas anteriormente. Otros parámetros de prueba cruciales que es necesario controlar periódicamente mientras se usa el aparato, incluyen el volumen y la temperatura del *Medio de Disolución*, la velocidad de rotación (*Aparato 1* y *Aparato 2*), velocidad de inmersión (*Aparato 3*) y velocidad de flujo del medio (*Aparato 4*).

Controlar periódicamente que el desempeño del equipo de disolución sea aceptable. ♦ Comprobar la aptitud de un aparato individual mediante la *Prueba de Aptitud del Aparato*.

Prueba de Aptitud del Aparato, Aparatos 1 y 2—Analizar individualmente una tableta de un Calibrador de Disolución USP, Tipo Desintegrable, y por otro lado una tableta de Calibrador de Disolución USP, Tipo no Desintegrable, de acuerdo con las condiciones operativas especificadas. El aparato es apto si los resultados obtenidos están dentro del intervalo aceptable que aparece en el certificado del calibrador.

Prueba de Aptitud del Aparato, Aparato 3—Analizar individualmente 1 Tableta de Liberación de fármacos USP (Dosis Única) de acuerdo con las condiciones operativas especificadas. El aparato es apto si los resultados obtenidos están dentro del intervalo aceptable que aparece en el certificado.

Prueba de Aptitud, Aparato 4—[Se incluirá más adelante.] ♦

PROCEDIMIENTO

Aparato 1 y Aparato 2

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA

Colocar el volumen indicado de *Medio de Disolución* ($\pm 1\%$) en el vaso del aparato indicado ♦ en la monografía individual. ♦, ensamblar el aparato, equilibrar el *Medio de Disolución* a $37 \pm 0,5^\circ$ y quitar el termómetro. Colocar 1 unidad de dosificación en el aparato, verificando que no queden burbujas de aire en su superficie y poner el aparato en funcionamiento inmediatamente a la velocidad indicada ♦ en la monografía individual. ♦. Al cabo del tiempo especificado, o a cada tiempo especificado, extraer una muestra de una zona intermedia entre la superficie del *Medio de Disolución* y la parte superior de la canastilla o aspa rotatoria que no esté a menos de 1 cm de la pared del vaso. [NOTA—Si se indica tomar más de una muestra, reemplazar las alícuotas extraídas para el análisis con volúmenes iguales de *Medio de Disolución* nuevo a 37° o, si se demuestra que no es necesario reemplazar el medio, corregir el cambio de volumen en el cálculo. Mantener el vaso cubierto durante el transcurso de la prueba y verificar la temperatura de la mezcla de prueba en momentos adecuados.] Realizar el análisis

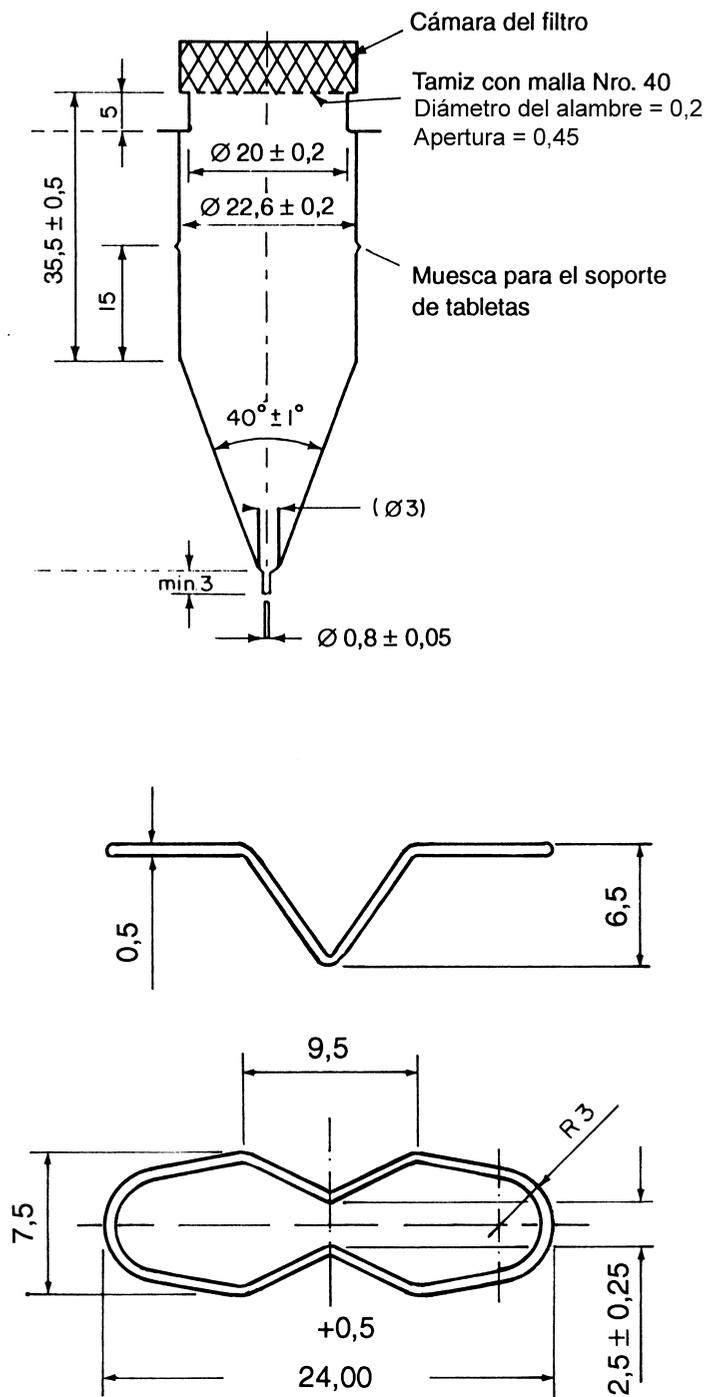


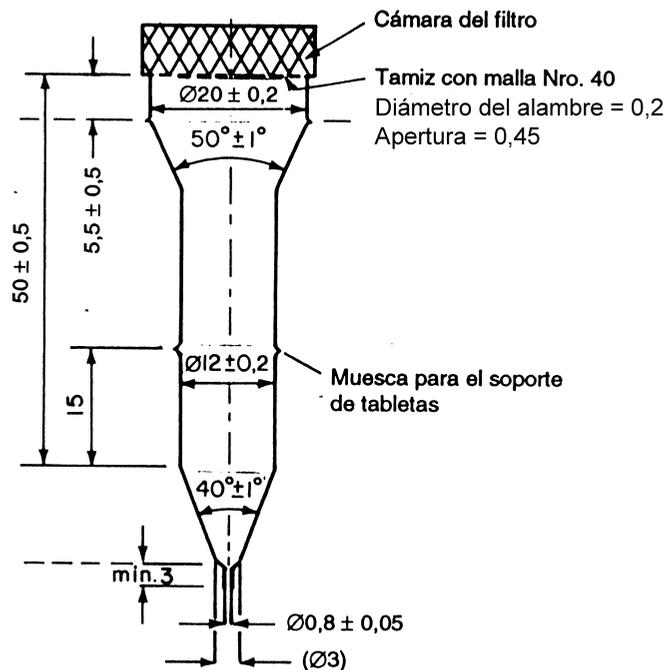
Figura 4. Celda grande para tabletas y cápsulas (arriba). Portatabletas para la celda grande (abajo). (Todas las dimensiones están expresadas en mm a menos que se indique algo diferente.)

♦ como se indica en la monografía individual, empleando un método de análisis adecuado.³ Repetir la prueba con otras unidades de la forma farmacéutica.

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

Medio de Disolución—Emplear un medio de disolución adecuado. Emplear el disolvente especificado ♦ en la monografía individual. ♦ El volumen especificado se refiere a mediciones a temperaturas entre 20° y 25°. Si el Medio de Disolución es una solución amortiguada, ajustar el pH de forma tal que tenga una aproximación de 0,05 unidades respecto del pH indicado ♦ en la

³ Filtrar las muestras inmediatamente después de extraerlas, salvo que se demuestre que no es necesario filtrarlas. Usar un filtro inerte que no adsorba el ingrediente activo y que no contenga sustancias extraíbles que pudieran interferir en el análisis.



Ø = Diámetro

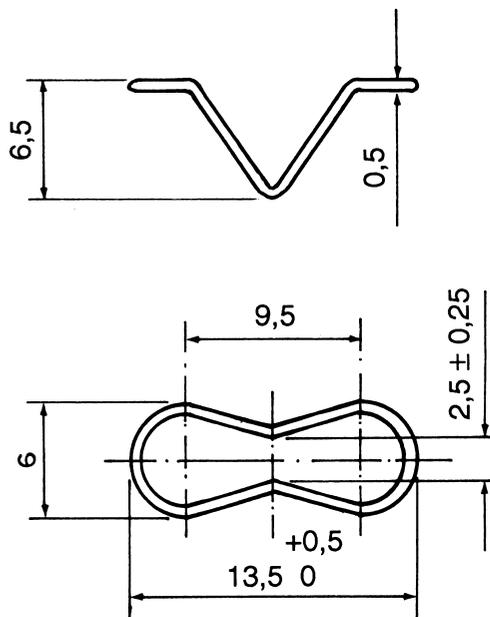


Figura 5. Celda pequeña para tabletas y cápsulas (arriba). Portatabletas para celda pequeña (abajo). (Todas las dimensiones están expresadas en mm a menos que se indique algo diferente.)

⁴ Un método para eliminar los gases es el siguiente: Calentar el medio mezclando suavemente hasta aproximadamente 41°; 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.

monografía individual. [NOTA—Los gases disueltos pueden causar, en algunos casos, la formación de burbujas que pueden alterar los resultados de la prueba. Si los gases disueltos interfieren con los resultados de la disolución, eliminarlos antes de iniciar las pruebas.⁴]

Tiempo—Si se especifica un solo tiempo, la prueba se puede concluir en un periodo más corto, siempre y cuando se cumpla el requisito de cantidad mínima disuelta. Extraer las muestras solo en los tiempos indicados con una aproximación de $\pm 2\%$.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata*.

Medio de Disolución—Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata*.

Tiempo—Los tiempos de prueba, que generalmente son tres, se expresan en horas.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN RETARDADA

NO ACEPTADO POR LA FARMACOPEA JAPONESA

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

Método A—

Procedimiento ♦(a menos que se indique algo diferente en la monografía individual).—

ETAPA ÁCIDA—Colocar 750 mL de ácido clorhídrico 0,1 N en el vaso y ensamblar el aparato. Dejar que el medio se equilibre a una temperatura de $37 \pm 0,5^\circ$. Colocar 1 unidad de dosificación en el aparato, cubrir el vaso y poner el aparato en funcionamiento a la velocidad especificada ♦ en la monografía. ♦

Después de funcionar 2 horas con ácido clorhídrico 0,1 N, retirar una alícuota del fluido y proceder de inmediato como se indica para la *Etapa amortiguada*.

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

ETAPA AMORTIGUADA—[NOTA—Completar los pasos de agregar la solución amortiguadora y ajustar el pH en no más de 5 minutos.]

Con el aparato en funcionamiento a la velocidad indicada ♦ en la monografía, ♦ agregar al fluido del vaso 250 mL de fosfato de sodio tribásico 0,20 M previamente equilibrado a $37 \pm 0,5^\circ$. Ajustar, si fuera necesario, con ácido clorhídrico 2 N o hidróxido de sodio 2 N a un pH de $6,8 \pm 0,05$. Dejar el aparato funcionando durante 45 minutos o durante el tiempo especificado ♦ en la monografía individual. ♦ Al finalizar ese período, extraer una alícuota del fluido y efectuar el análisis empleando un método de valoración adecuado. ♦ El procedimiento se especifica en la monografía individual. La prueba puede terminar en un período más corto que el especificado para la *Etapa amortiguada* si el requisito de cantidad mínima disuelta se cumple antes de lo previsto. ♦

Método B—

Procedimiento ♦(a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual).—

ETAPA ÁCIDA—Colocar 1000 mL de ácido clorhídrico 0,1 N en el vaso y ensamblar el aparato. Dejar que el medio se equilibre a una temperatura de $37 \pm 0,5^\circ$. Colocar 1 unidad de dosificación en el aparato, cubrir el vaso y poner el aparato en funcionamiento a la velocidad especificada ♦ en la monografía. ♦ Después de funcionar 2 horas con ácido clorhídrico 0,1 N, retirar una alícuota del fluido y proceder de inmediato como se indica para la *Etapa Amortiguada*.

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

ETAPA AMORTIGUADA—[NOTA—Para esta etapa del procedimiento, emplear una solución amortiguadora previamente equilibrada a una temperatura de $37 \pm 0,5^\circ$.] Drenar el ácido del vaso y agregar al vaso 1000 mL de una solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8, preparada mezclando ácido clorhídrico 0,1 N y fosfato de sodio tribásico 0,20 M (3:1) y ajustar, de ser necesario, con ácido clorhídrico 2 N o con hidróxido de sodio 2 N a un pH de $6,8 \pm 0,05$. [NOTA—Este paso también puede llevarse a cabo extrayendo del

aparato el vaso que contiene el ácido, reemplazándolo con otro vaso que contenga la solución amortiguadora y transfiriendo la unidad de dosificación al vaso que contiene la solución amortiguadora.]

Dejar funcionar el aparato durante 45 minutos o durante el tiempo especificado ♦ en la monografía individual. ♦ Al cabo de ese período, extraer una alícuota del fluido y analizarla empleando un método adecuado. ♦ El procedimiento se especifica en la monografía individual. La prueba puede terminar en un período más corto que el especificado para la *Etapa Amortiguada* si el requisito de cantidad mínima disuelta se cumple antes de lo previsto. ♦

Aparato 3 (Cilindro Oscilante)

NO ACEPTADO POR LA FARMACOPEA JAPONESA

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA

Colocar el volumen indicado de *Medio de Disolución* en cada vaso del aparato, ensamblar el aparato, equilibrar el *Medio de Disolución* a $37 \pm 0,5^\circ$ y retirar el termómetro. Colocar 1 unidad de la forma farmacéutica en cada uno de los seis cilindros oscilantes, tomando la precaución de extraer las burbujas de la superficie de cada unidad de dosificación y poner en funcionamiento el aparato inmediatamente como se especifica ♦ en la monografía individual. ♦ Durante el recorrido ascendente y descendente, los cilindros oscilantes recorren una distancia total de 9,9 cm a 10,1 cm. Dentro del intervalo de tiempo especificado, o en cada tiempo especificado, elevar los cilindros oscilantes y retirar una porción de la solución en análisis de una zona equidistante entre la superficie del *Medio de Disolución* y el fondo de cada vaso. Efectuar el análisis como se indica ♦ en la monografía individual. ♦ De ser necesario, repetir la prueba con otras unidades de forma farmacéutica.

Medio de Disolución—Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata* en *Aparato 1* y *Aparato 2*.

Tiempo—Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata* en *Aparato 1* y *Aparato 2*.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata* en *Aparato 3*.

Medio de Disolución—Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Prolongada* en *Aparato 1* y *Aparato 2*.

Tiempo—Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Prolongada* en *Aparato 1* y *Aparato 2*.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN RETARDADA

Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada*, *Método B* en *Aparato 1* y *Aparato 2* usando una fila de vasos para los medios de la etapa ácida y la siguiente fila de vasos para los medios de la etapa amortiguada y usando los volúmenes de medio especificados (generalmente de 300 mL).

Tiempo—Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata* en *Aparato 1* y *Aparato 2*.

Aparato 4 (Celda de Flujo)

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA

Colocar las perlas de vidrio en la celda especificada ♦ en la monografía. ♦ Colocar 1 unidad de dosificación sobre las perlas o, si así se especifica ♦ en la monografía, ♦ sobre un soporte. Colocar la tapa del filtro y unir las partes mediante una abrazadera adecuada. Introducir con la bomba el *Medio de Disolución* calentado a $37 \pm 0,5^\circ$ a través del extremo inferior de la celda a fin de obtener la velocidad de flujo especificada ♦ en la monografía individual ♦ y medida con una exactitud del 5%. Recoger el eluato

en fracciones en cada momento indicado. Efectuar el análisis como se indica ♦ en la monografía individual. Repetir la prueba con otras unidades de forma farmacéutica.

Medio de Disolución—Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata en Aparato 1 y Aparato 2*.

Tiempo—Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata en Aparato 1 y Aparato 2*.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata en Aparato 4*.

Medio de Disolución—Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata en Aparato 4*.

Tiempo—Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata en Aparato 4*.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN RETARDADA

Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada en Aparato 1 y Aparato 2* empleando los medios indicados.

Tiempo—Proceder como se indica en *Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada en Aparato 1 y Aparato 2*.

INTERPRETACIÓN

Formas Farmacéuticas de Liberación Inmediata

A menos que se especifique algo diferente ♦ en la monografía individual, se cumplen los requisitos si la cantidad de ingrediente activo disuelto a partir de las unidades de dosificación analizadas se ajusta a la *Tabla de Aceptación 1*. Continuar efectuando las tres etapas de prueba a menos que los resultados se ajusten a S_1 o a S_2 . La cantidad, Q , es la cantidad de ingrediente activo disuelta ♦ especificada en la monografía individual, expresada como un porcentaje del contenido declarado en la etiqueta de la unidad de dosificación; los valores de 5%, 15% y 25% en la *Tabla de Aceptación 1* son los porcentajes del contenido declarado en la etiqueta de forma que estos valores y Q están expresados en unidades equivalentes.

Tabla de Aceptación 1

Etapas	Cantidad probada	Criterios de Aceptación
S_1	6	Ninguna unidad es menor de $Q + 5\%$.
S_2	6	El promedio de 12 unidades ($S_1 + S_2$) es igual o mayor a Q , y ninguna unidad es menor de $Q - 15\%$.
S_3	12	El promedio de 24 unidades ($S_1 + S_2 + S_3$) es igual o mayor a Q , no más de 2 unidades son menores de $Q - 15\%$, y ninguna unidad es menor de $Q - 25\%$.

Formas Farmacéuticas de Liberación Prolongada

A menos que se especifique algo diferente ♦ en la monografía individual, se cumplen los requisitos si la cantidad de ingrediente activo disuelto a partir de las unidades de dosificación analizadas se ajustan a la *Tabla de Aceptación 2*. Continuar efectuando los tres niveles de prueba a menos que los resultados se ajusten a L_1 o a L_2 . Los límites de la cantidad disuelta de ingrediente activo se expresan en porcentajes del contenido declarado en la etiqueta. Los límites comprenden cada valor de Q , que representa la cantidad disuelta en

cada intervalo fraccional de dosificación. Si se especifica más de un intervalo ♦ en la monografía individual, los criterios de aceptación se aplican por separado a cada intervalo.

Tabla de Aceptación 2

Nivel	Cantidad probada	Criterios
L_1	6	Ningún valor individual se encuentra fuera de los intervalos especificados y, en el momento final de la prueba, 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 de la prueba; ningún valor representa más del 10%, del contenido declarado, fuera de los intervalos especificados; y ningún valor representa más del 10%, del contenido declarado, por debajo de la cantidad especificada en el momento final de la prueba.
L_3	12	El valor promedio de las 24 unidades ($L_1 + L_2 + L_3$) se encuentra dentro de los intervalos especificados y no es menor que la cantidad especificada en el momento final de la prueba; no más de 2 de las 24 unidades presentan más del 10%, del contenido declarado, fuera de los intervalos especificados; no más de 2 de las 24 unidades presentan más del 10%, del contenido declarado, por debajo de la cantidad especificada en el momento final de la prueba; y ninguna de las unidades presenta más del 20% del contenido declarado fuera de los intervalos especificados ni presenta más del 20% del contenido declarado por debajo de la cantidad especificada en el momento final de la prueba.

Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada

NO ACEPTADO POR LA FARMACOPEA JAPONESA

Etapas Ácidas—A menos que se especifique algo diferente ♦ en la monografía individual, se cumplen los requisitos de esta parte de la prueba si las cantidades, basadas en el porcentaje de contenido declarado en la etiqueta, de ingrediente activo disuelto a partir de las unidades analizadas se ajustan a la *Tabla de Aceptación 3*. Continuar con todos los niveles de prueba a menos que los resultados de las etapas amortiguada y ácida cumplan los requisitos en un nivel previo.

Tabla de Aceptación 3

Nivel	Cantidad probada	Criterios
A_1	6	Ningún valor individual excede el 10% disuelto.
A_2	6	El promedio de las 12 unidades ($A_1 + A_2$) no es más del 10% disuelto y ninguna unidad individual es mayor del 25% disuelto.
A_3	12	El promedio de las 24 unidades ($A_1 + A_2 + A_3$) no es más del 10% disuelto y ninguna unidad individual es mayor del 25% disuelto.

Etapa Amortiguada—A menos que se especifique algo diferente ♦ en la monografía individual, ♦, se cumplen los requisitos si la cantidad de ingrediente activo disuelto a partir de las unidades analizadas se ajusta a la *Tabla de Aceptación 4*. Continuar con todos los niveles de prueba a menos que los resultados de las dos etapas se ajusten antes de lo previsto. El valor de Q en la *Tabla de Aceptación 4* es el 75% disuelto a menos que se especifique algo diferente en la ♦ monografía individual, ♦. La cantidad, Q , ♦ especificada en la monografía individual, ♦, representa la cantidad total de ingrediente activo disuelto en las etapas *Ácida* y *Amortiguada*, expresada como un porcentaje del contenido declarado en la etiqueta. Los valores de 5%, 15% y 25% que aparecen en la *Tabla de Aceptación 4* son los porcentajes del contenido declarado en la etiqueta de modo que estos valores y Q estén expresados en los mismos términos.

Tabla de Aceptación 4

Nivel	Cantidad probada	Criterios
B_1	6	Cada unidad no es menor que $Q + 5\%$
B_2	6	El promedio de 12 unidades ($B_1 + B_2$) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor que $Q - 15\%$.
B_3	12	El promedio de 24 unidades ($B_1 + B_2 + B_3$) es igual o mayor que Q , no más de 2 unidades son menores que $Q - 15\%$, y ninguna unidad es menor que $Q - 25\%$.

(Oficial a partir del 1° de abril de 2006)