"2025, Año de la Mujer Indígena"

COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 6.3.3.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de agosto y hasta el 30 de septiembre de 2025, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México.
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre:		**Cargo:**	
Institución o empresa:		**Dirección:**	
Teléfono:		**Correo electrónico:**	

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

	Debe decir	Justificación*
MGA 0521. LIBERACIÓN MODIFICADA		
Esta prueba permitirá evaluar el cumplimiento de los requisitos de liberación del principio activo de los medicamentos, en aquellos casos en los que así esté especificado en la monografía individual, utilizando para ello el aparato establecido. Por lo anterior, este MGA, junto con el *MGA 0291, Disolución*, que se aplica a las formas farmacéuticas sólidas tradicionales (tabletas y cápsulas, así como supositorios), viene a complementar la metodología analítica para la evaluación de la liberación de los principios activos en formas farmacéuticas sólidas no convencionales. La prueba puede o no requerir la reposición del volumen de la alícuota tomada del medio de disolución en cada tiempo de muestreo, en ~~cuyo~~ caso de reponerse se utiliza un volumen igual de		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
medio recientemente preparado y conservado a 37 °C o la temperatura especificada. ~~El volumen extraído puede o no reemplazarse~~; cuando no se reemplace el volumen, no se debe extraer más del 10 % del medio de disolución. En cualquier caso, para el cálculo del por ciento disuelto se debe considerar el volumen de la alícuota tomada en cada muestreo. Durante el tiempo que dure la prueba, el vaso con el medio de disolución deberá mantenerse cubierto a fin de minimizar la evaporación del medio, verificándose la temperatura del medio de disolución a intervalos adecuados. Cuando se utilice el *Aparato 4*, que es un sistema de flujo continuo, no será necesario el reemplazo del medio.		
I. FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS ORALES DE LIBERACIÓN MODIFICADA EN GENERAL		
~~**EQUIPOS**~~ **APARATO 1 Y APARATO 2** **Equipos.** Proceder y considerar lo establecido ~~como se establece~~ en *MGA 0291, Disolución*. La elección del equipo se determina por las propiedades fisicoquímicas de la forma farmacéutica a evaluar y todas las partes del equipo que puedan entrar en contacto con la muestra o con el medio de disolución deberán ser químicamente inertes y no adsorber el compuesto analizado, ni reaccionar en su presencia y no interferir en su comportamiento. ~~Todas las partes~~		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
~~metálicas que puedan entrar en contacto con la muestra o el medio de disolución deberán ser de acero inoxidable con calidad apropiada o estar recubiertas de un material que garantice que estas partes no reaccionen y no interfieran con la muestra o con el medio de disolución. Ningún elemento del equipo o del ensamble en el cual esté colocado éste, debe producir movimiento de vibración o de agitación importante, que no sea el producido por los accesorios de rotación del equipo o por el sistema de flujo continuo. El equipo debe permitir preferentemente, la observación del sistema sometido a prueba y de las condiciones de agitación.~~ **Condiciones de la prueba.** ~~Para cada forma farmacéutica l~~La monografía individual, establecerá el tipo de aparato ~~a~~ por emplear para cada preparado farmacéutico, y en el caso del aparato de flujo continuo, el tipo de celda y su configuración (sistema abierto o cerrado). En ella se definirá también la composición del medio de disolución, temperatura de la prueba, volumen del medio, velocidad de rotación o el flujo del medio de disolución, así como los tiempos de muestreo ~~el intervalo de tiempo, el sistema~~ y el volumen de cada alícuota de muestra ~~de la mezcla~~ en disolución sometida a las condiciones de monitoreo continuo. La monografía individual describirá asimismo el método analítico y la cantidad o cantidades de principios activos que deberán		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
disolverse en ~~el intervalo~~ los intervalos de tiempo establecido.		
Tiempo. Los tiempos ~~puntos para cada tiempo~~ de muestreo serán generalmente tres y estarán expresados en horas. Las muestras deberán ser tomadas dentro de un margen de tolerancia de ± 2 % del tiempo especificado. **Interpretación.** A menos que se indique otra especificación ~~se especifique otra cosa~~ en la monografía individual, las especificaciones se cumplirán si las cantidades de principio activo disueltas de cada unidad de prueba para cada tiempo de muestreo (Qi) están en conformidad con los criterios de aceptación de la *tabla 0521.1.* Continúe la prueba hasta el tercer nivel (S_3) ~~en los tres niveles~~ a menos que los resultados correspondan ya sea a S_1 o S_2. Los límites de las cantidades de principio activo disuelto se expresarán en términos de porcentaje con respecto a la cantidad especificada en la etiqueta. Los límites abarcarán cada valor de Q_i, que es la fracción de la dosis que debe disolverse en cada intervalo. En caso de que la monografía especifique más de un intervalo, se aplicará el criterio de aceptación para cada intervalo.		
APARATO 3. CILINDRO ~~OSCILANTE~~ RECIPROCANTE O DE DESPLAZAMIENTO VERTICAL. **Equipo ~~Aparato~~.** El aparato ~~equipo~~ ensamblado consiste en un juego de vasos de vidrio cilíndricos lisos de fondo plano y su respectivo conjunto de		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
cilindros internos de vidrio con movimiento alternante ~~alternativo~~ de arriba hacia abajo con fondo y cubierta superior de malla~~; accesorios~~ de acero inoxidable (tipo 316 o equivalente), ~~mallas hechas de un material adecuado, no absorbentes ni reactivas, diseñadas para colocarse en los extremos superior e inferior de los cilindros reciprocantes o de desplazamiento vertical~~, un motor y un impulsor ensamblados verticalmente a los cilindros reciprocantes o de desplazamiento vertical dentro de los vasos y, si es posible, una barra direccional horizontal hacia diferentes hileras de vasos (pueden contener diversos medios de disolución con diferentes valores de pH). ~~los vasos para los cilindros reciprocantes o de desplazamiento vertical~~. Los vasos se sumergen parcialmente en un baño de agua de tamaño conveniente, que permita mantener la temperatura a 37 ± 0.5 °C durante la prueba. Ningún elemento del equipo ni del ensamblaje en el cual esté colocado, debe producir movimientos de agitación o de vibración adicionales al producido por el movimiento vertical del cilindro. Se usa un controlador ~~dispositivo~~ que permite ~~a~~ que la velocidad de oscilación vertical se seleccione y se mantenga la profundidad de inmersión especificada en la monografía individual dentro de un ± 5 %. Se recomiendan los equipos que permitan la observación de las muestras y de los cilindros reciprocantes ~~o de desplazamiento vertical~~. Las		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
medidas de los componentes (en milímetros) se muestran en la *figura 0521.1*, a menos que se especifiquen otras en la monografía individual. El adecuado desempeño del equipo y la reproducibilidad de la prueba dependen del cumplimiento de las especificaciones en el diseño de este, así como de la verificación periódica de factores críticos como la temperatura del medio de disolución, velocidad de oscilación de los cilindros, volumen del medio y profundidad de inmersión de la oscilación. **Medio de disolución.** Proceder como se indica en el *MGA 0291, Disolución* y en la monografía correspondiente. **Procedimiento.** Colocar el volumen indicado del medio de disolución en cada vaso del aparato, y equilibrar el medio a 37 ± 0.5 °C y retirar el termómetro. Colocar una unidad de dosis en cada uno de los seis cilindros reciprocantes o de desplazamiento vertical. Excluir las burbujas de aire de la superficie de las unidades de dosis e inmediatamente operar el aparato como se indica en la monografía individual. Durante el desplazamiento vertical del cilindro, éste deberá desplazarse una distancia de 9.9 a 10.1 cm. Dentro del intervalo de tiempo especificado ~~o~~ a cada uno de los tiempos establecidos, levantar los cilindros reciprocantes y muestrear ~~o de desplazamiento vertical y retirar~~ una alícuota ~~porción de prueba~~ de la zona media entre la superficie del medio de disolución y el fondo de		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
cada vaso; reponer inmediatamente un volumen igual al extraído con medio de disolución a 37 ± 0.5 °C, con dispensador calibrado y con el mínimo de turbulencia. En caso de que el volumen muestreado no sea repuesto, realizar los ajustes matemáticos necesarios para el cálculo de la cantidad de fármaco disuelto. Realizar el análisis como se indica en la monografía individual. Si es necesario, repetir la prueba con un número de unidades de dosis adicionales.		
Cuando el material de las cápsulas interfiere en el análisis, remover el contenido de no menos de seis cápsulas, tanto como sea posible, y disolver las cápsulas vacías en el volumen indicado del medio de disolución. ~~Hacer~~ Realizar el análisis como se indica en la monografía individual. Hacer cualquier corrección necesaria. Factores de corrección mayores del 25 % del etiquetado, no son aceptables. **Tiempo e interpretación.** Proceder como se indica para los aparatos uno y dos.		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*

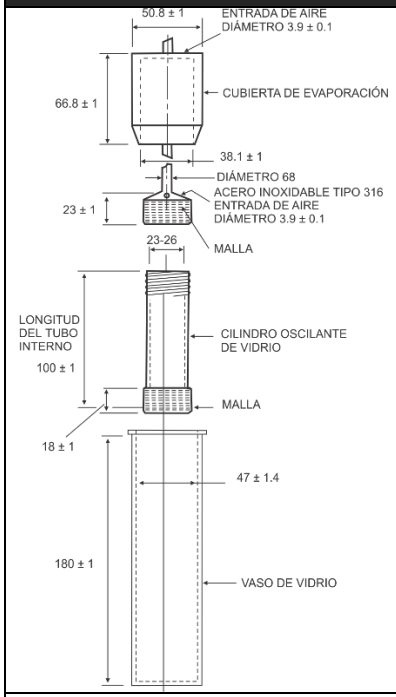



Figura 0521.1. Esquema y dimensiones del Aparato 3. Dimensiones en milímetros.		
Tabla 0521.1. Criterios de aceptación para formas de liberación modificada en general.		

Etapa	Número de unidades	Criterio de aceptación
S_1	6	Ningún valor se encuentra fuera de cada uno de los límites o rango establecidos para cada etapa o tiempo de la prueba y ningún valor

CONSULTA

			Debe decir	Justificación*
		individual es menor que la cantidad establecida para el tiempo final de la prueba.		
S_2	6	El promedio de las 12 unidades (S_1 + S_2) se encuentra dentro de los límites establecidos para cada etapa o tiempo de la prueba y no es menor que la cantidad especificada para el tiempo final de prueba. Con base o referencia en la cantidad de fármaco declarada en el marbete, ninguna cantidad disuelta debe exceder en más del 10 % los límites establecidos para cada etapa o tiempo de la prueba y ninguna cantidad debe ser menor a un 10 % con referencia a la cantidad declarada, con respecto a la cantidad total disuelta establecida en el tiempo total de prueba.		
S_3	12	El promedio de las 24 unidades (S_1 + S_2 + S_3) debe estar dentro de cada		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
uno de los límites establecidos para cada etapa o tiempo de la prueba, y no es menor que la cantidad especificada para el tiempo final de prueba. Con base en la cantidad de fármaco declarada en el marbete, no más de 2 unidades presentan una cantidad disuelta que excede en más del 10 % los límites establecidos para cada etapa o tiempo de prueba, y no más de 2 unidades presentan una cantidad disuelta menor a un 10 % del límite inferior establecido en el tiempo final de prueba, y ninguna de las unidades presenta una cantidad de fármaco disuelta que excede en más del 20 % los límites establecidos para cada etapa o tiempo de la prueba o más del 20 % de la cantidad establecida como límite inferior para el tiempo final de la prueba.		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
APARATO 4. CELDA DE FLUJO CONTINUO **Equipo ~~Aparato~~.** El aparato ~~equipo~~ consta de un reservorio y una bomba para el medio de disolución, una celda de flujo continuo, un baño de agua para mantener la temperatura del medio ~~de disolución~~ a 37 ± 0.5 °C. El tamaño de la celda (véanse *figuras 0521.2* y *0521.4*) varía según lo especificado en la monografía individual. La bomba fuerza ~~el~~ al medio de disolución ~~hacia arriba~~ a través de la celda de flujo continuo de abajo hacia arriba~~. La bomba~~ y tiene una capacidad de flujo ~~liberación~~ de entre 240 y 960 mL ~~de medio de disolución~~ por hora, con velocidades de flujo estándar de 4, 8 y 16 mL/min. Esta debe ser volumétrica para liberar un flujo constante, independiente de la resistencia ~~del flujo~~ en el dispositivo del filtro~~; el perfil del flujo es sinusoidal con una pulsación de 120 ± 10 pulsos/min~~. La celda de flujo continuo (véanse *figuras 0521.2* y *0521.4*) debe ser transparente y de material inerte, se coloca verticalmente con un sistema de filtro (especificado en la monografía individual) que evita el escape de partículas no disueltas por la parte superior de la celda. Los diámetros estándar de la celda son 12 y 22.6 mm; el cono inferior generalmente se llena con perlas de vidrio pequeñas de alrededor de 1 mm de diámetro, y con una perla de alrededor de 5 mm colocada en el ápice para prevenir que el fluido retorne ~~entre~~ al		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
tubo inferior; se recomienda un porta-tableta (véanse *figuras 0521.3* y *0521.5*) para colocar formas de dosis especiales o geometrías especiales, por ejemplo, tabletas implantables, lentes de contacto medicamentados, polvos para suspensiones, óvulos vaginales, etc. La celda ~~se sumerge en~~ está rodeada de una chaqueta de vidrio que es un baño de agua, ~~y la~~ temperatura ~~se mantiene~~ a 37 ± 0.5 °C. El equipo usa un mecanismo de grapa y dos empaques redondeados (*O-ring*) para fijar la celda al momento de ensamblar; para ~~. P~~ara protegerla contra cualquier vibración, la unidad de disolución está separada de la bomba. La bomba no debe colocarse a un nivel más alto que el del frasco reservorio del medio de disolución. Los tubos de conexión deben ser tan cortos como sea posible. Usar tubo de politetrafluoroetileno, con un diámetro interno de 1.6 mm con conexiones terminadas en pestaña, ambos químicamente inertes. **~~Medio de disolución y c~~Calibración del equipo y desempeño del sistema.** Proceder como se indica en el MGA 0291, Disolución, considerar particularmente ~~únicamente~~ las variables mecánicas de *nivelación, vibración, y velocidad de flujo, así como las variables operativas, de pH y desgasificación del medio*. **Procedimiento.** Colocar ~~las~~ una cama de perlas de vidrio dentro de la celda especificada en la monografía individual, ~~colocar~~ ubicar una forma de dosis sobre las perlas, o si se especifica en la		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
monografía, sobre un alambre porta-muestra ~~portador~~. Ensamblar la cabeza del filtro y fijar las partes mediante un dispositivo de sujeción apropiado. Introducir por medio de la bomba, el medio de disolución calentado a 37 ± 0.5 °C a través de la parte inferior de la celda para obtener el flujo especificado en la monografía y ~~medido~~ con una precisión del ± 2.5 %. Ensamblar el equipo en formato de sistema cerrado (recirculación del medio de disolución) o sistema abierto (recambio constante del medio de disolución), de acuerdo con la monografía individual. **Tiempos de muestreo e interpretación**. Proceder como se indica en el caso de los *Aparatos 1* y *2*. Colectar el eluato por fracciones a cada uno de los tiempos establecidos. Analizar las fracciones ~~Analizarlas~~ como se indica en la monografía individual. Repetir la prueba con muestras adicionales, si es necesario. Cuando el material de las cápsulas interfiere en el análisis, retirar el contenido de no menos de seis cápsulas, tanto como sea posible y disolver las cápsulas vacías en el volumen especificado del medio de disolución. Analizarlas como se indica en la monografía y hacer cualquier corrección necesaria. Factores de corrección mayores del 25 % de la cantidad etiquetada no son aceptables. ~~**Tiempo e interpretación.** Proceder como se indica en el caso de los *Equipos 1* y *2*.~~		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*

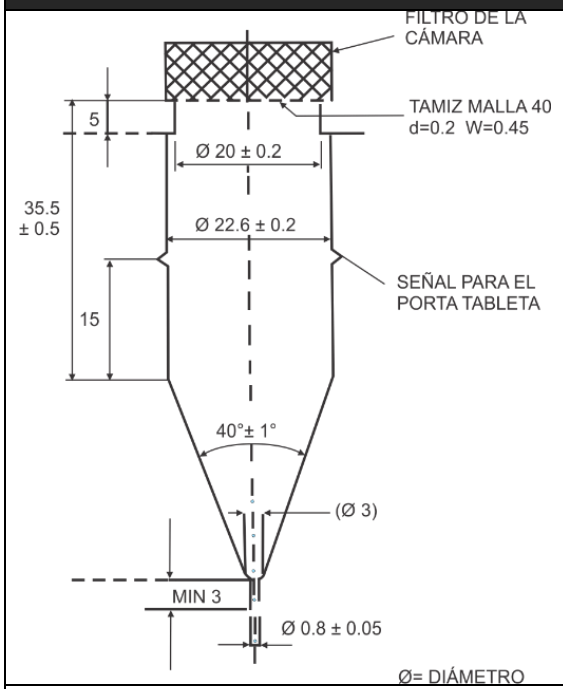



Figura 0521.2. Esquema y dimensiones del *Aparato 4,* Celda grande de flujo continuo.		
Dimensiones en milímetros.		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*

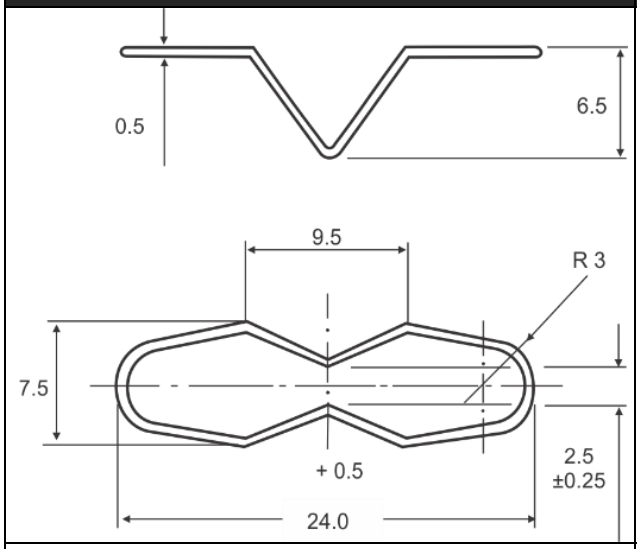



Figura 0521.4. Esquema y dimensiones del aparato 4, celda pequeña de flujo continuo.		
Dimensiones en milímetros.		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*

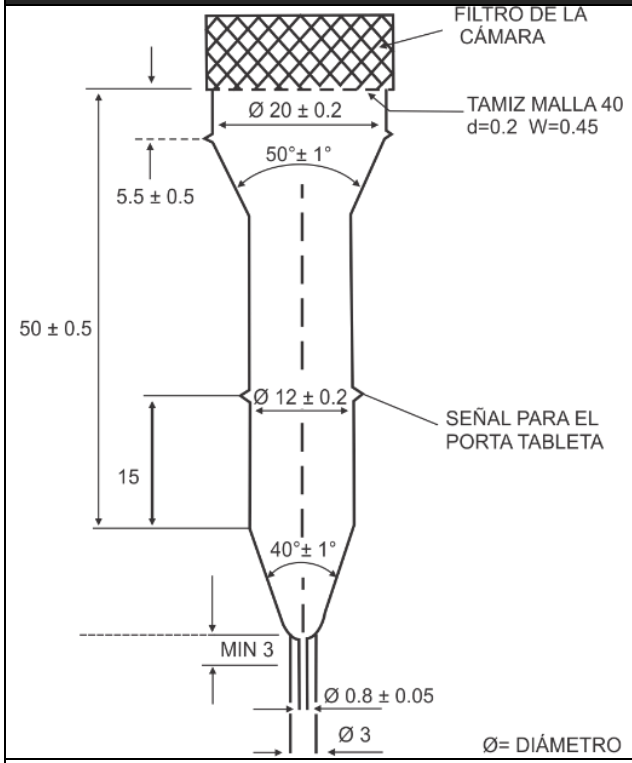



Figura 0521.4. Esquema y dimensiones del aparato 4, celda pequeña de flujo continuo. Dimensiones en milímetros.		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*

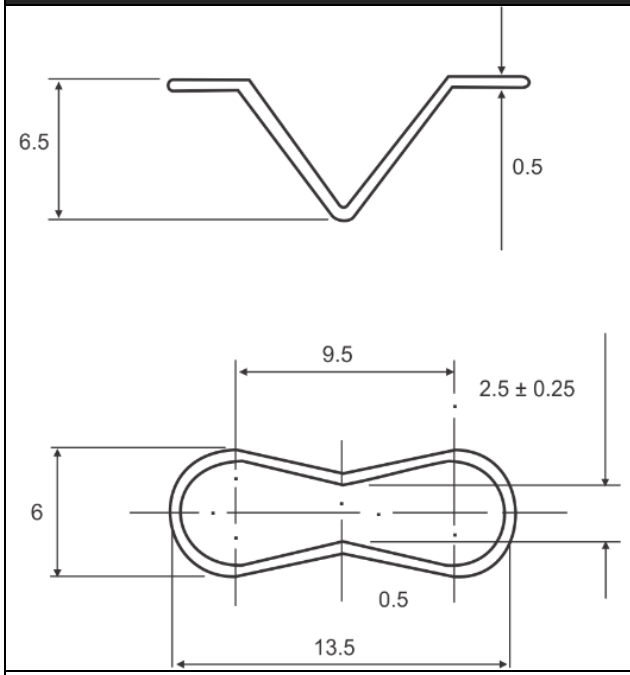



Figura 0521.5. Esquema y dimensiones del portatableta para celda pequeña de flujo continuo. Dimensiones en milímetros.		
II. SISTEMAS ORALES DE LIBERACIÓN RETARDADA ~~MODIFICADA EN GENERAL~~. **Preparados farmacéuticos con cubierta gastro-resistente.** **~~Cubiertas entéricas.~~** Aplicar el método A o B y el equipo especificado en la monografía individual. Este ensayo utiliza frecuentemente los aparatos 1 y 2. **~~Calibración del equipo.~~** ~~Proceder como se indica en el *MGA 0291, Disolución*. Todos los tiempos de~~		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
~~prueba establecidos deben estar dentro de una tolerancia de ± 2 %, a menos que otra cosa se especifique.~~		
MÉTODO A **Procedimiento** *(a menos que otra cosa se especifique en la monografía individual).* **Fase ácida.** Colocar en cada ~~el~~ vaso 750 mL de solución de ácido clorhídrico 0.1 N y ensamblar el equipo. Dejar que el medio adquiera la temperatura de 37 ± 0.5 °C. ~~Colocar una tableta o una cápsula en los vasos, tapar los vasos y operar el equipo durante dos horas a la velocidad especificada en la monografía.~~ Colocar una tableta o una cápsula en cada vaso, taparlos y operar el equipo durante dos horas, a la velocidad especificada en la monografía. Después de 2 h ~~dos horas~~ de operación en solución de ácido clorhídrico 0.1 N retirar una alícuota del fluido y continuar inmediatamente con la fase de solución amortiguadora. Llevar a cabo el análisis de la alícuota según el procedimiento especificado en la prueba para la liberación del principio activo en la monografía individual. A menos que otra cosa se especifique en la monografía individual, los requisitos de esta parte de la prueba cumplen si las cantidades disueltas del ingrediente activo de las unidades de prueba concuerdan con los criterios de aceptación de la *tabla 0521.2*. Continuar la prueba a través de los tres niveles, a menos que los resultados ~~tanto~~ de la		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
fase ácida ~~como de la solución amortiguadora~~ correspondan al nivel A_1 o A_2. **Fase de solución amortiguadora** *Nota:* completar las operaciones agregando la solución amortiguadora y ajustar el pH, en no más de 5 min.		
Con el equipo en operación y a la velocidad especificada en la monografía correspondiente, agregar al fluido en el vaso 250 mL de solución de fosfato tribásico de sodio 0.2 M, a 37 ± 0.5 °C. Si es necesario, ajustar el pH a 6.8 ± 0.05 con solución de ácido clorhídrico 2 N, o con solución de hidróxido de sodio 2 N. Continuar operando el aparato durante 45 min o el tiempo especificado en la monografía individual correspondiente. Al final del periodo de tiempo establecido, tomar una alícuota del fluido y analizarla de acuerdo al procedimiento especificado en la prueba de liberación retardada en la monografía individual. La prueba puede concluirse en un periodo de tiempo más corto que el especificado en la fase de solución amortiguadora, si los requisitos para la cantidad mínima disuelta se encuentran en un tiempo menor al previsto. **Interpretación.** A menos que otra cosa se especifique en la monografía individual, los requisitos se cumplen si las cantidades del ingrediente activo disuelto de las unidades de dosis analizadas, concuerdan con los criterios de aceptación establecidos en la *tabla 0521.3.* Continuar la prueba a través de los tres niveles a		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
menos que los resultados de ambas fases correspondan a los niveles B1 o B2. El valor de Q en la tabla de aceptación es del 75 %, a menos que otra cosa se especifique en la monografía individual. La cantidad Q especificada en la monografía individual es la cantidad total del ingrediente activo disuelto en ambas fases, expresado como un porcentaje del contenido declarado en marbete. Los valores del 5 y del 15 % en la *tabla 0521.3* son porcentajes del contenido etiquetado, por lo que estos valores y Q están en los mismos términos.		
MÉTODO B **Procedimiento** (*a menos que otra cosa se especifique en la monografía* individual). **Fase ácida.** En cada vaso, colocar 1 000 mL de solución de ácido clorhídrico 0.1 N y ensamblar el equipo. Dejar que el medio se equilibre a una temperatura de 37 ± 0.5 °C. Colocar una tableta o una cápsula en cada vaso, taparlos y operar el equipo durante dos horas, a la velocidad especificada por la monografía. Después de 2 h de operación en solución de ácido clorhídrico 0.1 N tomar una alícuota del fluido y proceder inmediatamente con la fase de solución amortiguadora. Analizar la alícuota usando el procedimiento especificado en la prueba de liberación retardada en la monografía individual. A menos que otra cosa se especifique en la monografía individual, los requisitos de esta parte de la prueba cumplen, si las cantidades (basadas		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
en los porcentajes del contenido expresado en la etiqueta) del ingrediente activo disuelto de las unidades de prueba, concuerdan con los criterios de aceptación de la *tabla 0521.2* del *Método A*. Continuar la prueba a través de todos los niveles a menos que los resultados ~~de ambas fases~~ correspondan a los niveles A_1 o A_2. **Fase de solución amortiguadora.** Utilizar solución amortiguadora que previamente ha sido equilibrada a 37 ± 0.5 °C. Drenar el ácido del vaso y agregar a éste 1 000 mL de solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 preparada mezclando solución de ácido clorhídrico 0.1 N con solución de fosfato de sodio tribásico 0.2 M (3:1) y ajustar si es necesario, a pH 6.8 ± 0.05 con solución de ácido clorhídrico 2 N o con solución de hidróxido de sodio 2 N. Continuar operando los aparatos durante 45 min o por el tiempo especificado en la monografía individual. Al final del periodo de tiempo, tomar una alícuota del fluido y llevar a cabo el análisis de acuerdo con el procedimiento especificado en la prueba para liberación retardada en la monografía individual. La prueba puede concluirse en un periodo de tiempo más corto que el especificado para la fase de solución amortiguadora si los requisitos para la cantidad mínima disuelta se obtienen en un tiempo menor al previsto.		
Interpretación. Proceder como se indica para la interpretación del *Método A*.		
Tabla 0521.2. Criterios de Aceptación. Sistemas ora	es de liberación retardada. Fase ácida.	

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
Nivel / **Número de unidades** / **Criterio** A_1 / 6 / Ningún valor individual es mayor que el 10 % de fármaco disuelto. A_2 / 6 / El valor promedio de las 12 unidades (A_1+ A_2) no es mayor que el 10 % disuelto y, ninguna unidad individual supera el 25 % disuelto. A_3 / 12 / El promedio disuelto de las 24 unidades (A_1+A_2+A_3) no es más del 10 % y ninguna unidad individual supera el 25 % disuelto de fármaco.		
Tabla 0521.3. Criterios de aceptación. Sistemas orales de liberación retardada. Solución amortiguadora. **Nivel** / **Número de unidades** / **Criterio** B_1 / 6 / La cantidad de fármaco disuelta en cada unidad, no es menor que Q + 5 %. B_2 / 6 / El promedio de 12 unidades (B_1+ B_2) no es menor que Q y, ninguna		

CONSULTA

		Debe decir	Justificación*
B_3	12	unidad es menor que Q menos el 15 %. El promedio de las 24 unidades (B_1+ B_2+ B_3) no es menor que Q. No más de 2 unidades presentan un valor de Q menos el 15 % y, ninguna unidad es menor que ~~de~~ Q menos el 25 %.	
III. SISTEMAS TRANSDÉRMICOS			
APARATO 5. PALETA SOBRE DISCO			
Este ensayo tiene como objetivo determinar la velocidad de disolución de los principios activos formulados en los sistemas o parches transdérmicos. ***Método A. Paleta sobre disco*** **Aparato.** Utilizar la paleta (o propela) y el vaso del equipo 2 descrito en la prueba de disolución de formas sólidas (véase *figura 0291.2* del *MGA 0291, Disolución*), con la incorporación de un disco formado por una red de malla de acero inoxidable de apertura 125 µm (véase *figura 0521.6*), destinado a sostener el parche transdérmico en el fondo del vaso y diseñado de modo que el volumen muerto en dicho fondo se reduzca al mínimo. El disco mantiene el parche transdérmico plano, con la superficie de liberación hacia arriba y paralela al borde inferior de la paleta. Durante la prueba, el borde inferior de la paleta se mantiene a una		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
distancia de la superficie del disco de 25 ± 2 mm (véase *figura 0521.7*). La temperatura se mantiene a 32 ± 0.5 °C. El envase puede taparse para reducir la evaporación. **Calibración del equipo y medio de disolución.** Proceder como se indica en el *MGA 0291, Disolución*.		
Procedimiento. Colocar en el vaso, el volumen indicado del medio de disolución prescrito y equilibrar el medio a la temperatura especificada. Situar el parche transdérmico sobre el disco, de manera que la superficie de liberación quede lo más plana posible. El parche puede fijarse al disco mediante un adhesivo apropiado o con una cinta adhesiva de doble cara. Cualquiera que sea el procedimiento de fijación empleado, verificar antes que no interfiera con el método de análisis y que no es capaz de absorber el principio o principios activos. Presionar el parche transdérmico, con la superficie de liberación hacia arriba, sobre la cara adhesiva del disco. Una vez el parche se encuentre en su lugar, su superficie no debe sobrepasar los bordes del disco. Con este fin, siempre que la preparación sea homogénea y esté uniformemente repartida sobre su soporte externo, se admite que la velocidad de disolución se determine sobre un fragmento del parche transdérmico, cortado con un tamaño apropiado y medido con precisión. Este procedimiento puede ser también necesario para obtener condiciones de inmersión adecuadas, pero		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
no debe aplicarse en los parches transdérmicos de tipo "depósito". Colocar el parche transdérmico pegado al disco en posición horizontal en el fondo del vaso, con la superficie de liberación hacia arriba. Inmediatamente, poner en marcha el agitador, a la velocidad especificada en la monografía individual. A intervalos determinados, tomar una muestra en una zona situada a mitad de distancia entre la superficie del medio de disolución y el borde superior de la paleta y al menos a 1 cm de la pared del vaso. Proceder al análisis de cada una de las muestras, compensando si es necesario el volumen tomado. Repetir la prueba con el número especificado de parches transdérmicos. **Tiempos ~~Tiempo~~.** Los tiempos ~~para tomar muestra del medio~~ de muestreo ~~de disolución~~, generalmente son tres y ~~se consideran~~ están expresados en horas. El tiempo para la toma de muestra, no debe diferir en ± 15 min del programado. **Interpretación.** A menos que la monografía individual especifique otros límites, los requisitos se cumplen si las cantidades de fármaco liberadas del sistema, cumplen con los criterios de aceptación especificados en la *tabla 0521.4*. Continuar la prueba para los tres niveles, a menos que los resultados cumplan con los niveles L_1 o L_2.		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*

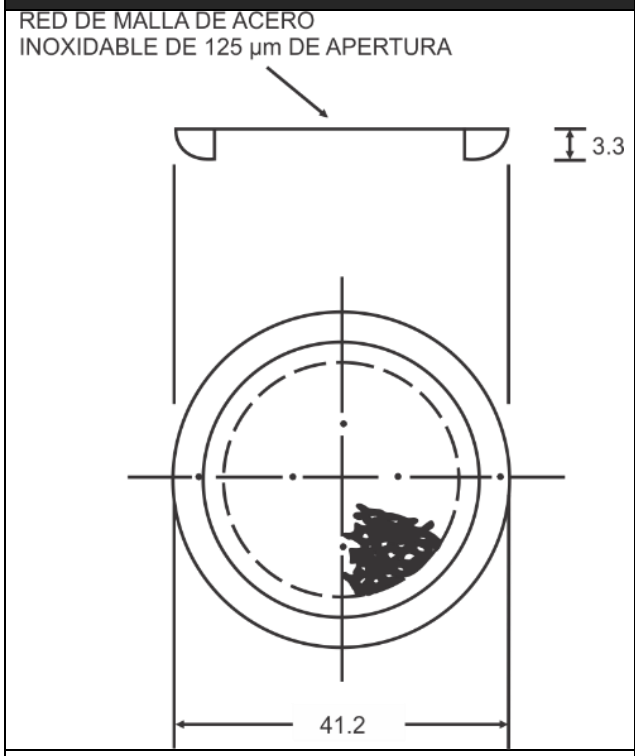
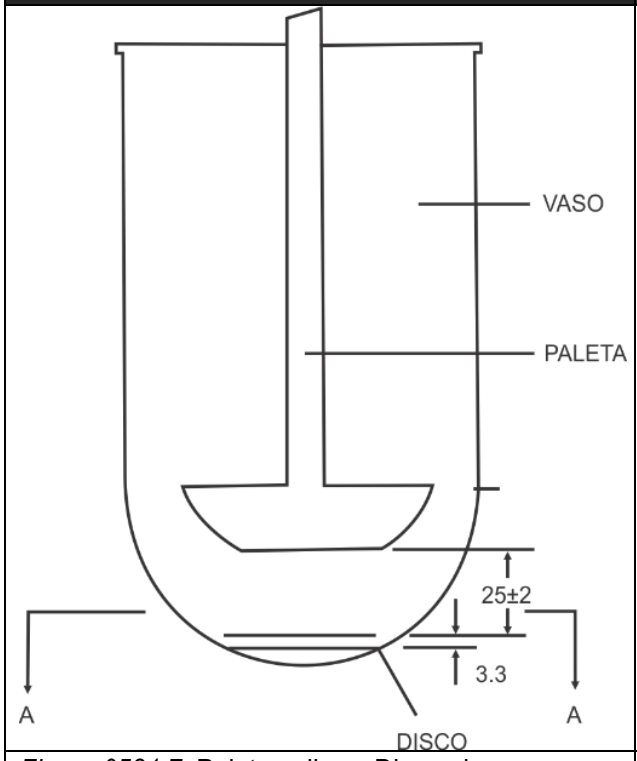



Figura 0521.6. Disco empleado para sistemas transdérmicos. Dimensiones en milímetros.		

CONSULTA

<table>
<tr><th></th><th>Debe decir</th><th>Justificación*</th></tr>
<tr><td> 
</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Figura 0521.7. Paleta y disco. Dimensiones en milímetros.</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Tabla 0521.4. Criterios de aceptación para sistemas transdérmicos.
<table>
<tr><th>Nivel</th><th>Número</th><th>Criterio</th></tr>
<tr><td>L_1</td><td>6</td><td>Ningún valor de cantidad disuelta, está fuera de los límites establecidos.</td></tr>
</table></td><td></td><td></td></tr>
</table>

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
L_2 6 El valor promedio de 12 unidades de dosis (L_1 + L_2), está dentro del intervalo establecido. Ningún valor individual, excede en más del 10 %, el valor medio del intervalo establecido. L_3 12 El valor promedio de cantidad disuelta (L_1 + L_2 + L_3), está dentro del intervalo establecido. No más de 2 unidades de las 24, superan en más del 10 %, el valor medio del intervalo establecido y, ninguna de las unidades supera el 20 % del valor medio del intervalo establecido.		
Método B. Celdilla de extracción **Aparato.** Utilizar la paleta y el vaso del equipo descrito en la prueba de disolución de formas sólidas (véase *figura 0291.2* del *MGA 0291, Disolución*), con la incorporación de una *célula* o celdilla de extracción. **Celdilla de extracción.** Está construida con un material químicamente inerte y se compone de un *soporte*, de una *tapa* y, si es preciso, de una *membrana* situada sobre el parche a examinar, para aislarlo del medio, cuando éste puede modificar o alterar sus propiedades fisicoquímicas ~~físico-químicas~~ (véase *figura 0521.8*). **Soporte.** El soporte posee en su parte central una cavidad destinada a recibir el parche transdérmico.		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
Esta cavidad tiene una profundidad de 2.6 mm y un diámetro adaptado a las dimensiones del parche a examinar. Pueden utilizarse los diámetros siguientes: 27, 38, 45 y 52 mm; los cuales corresponden a un volumen de 1.48, 2.94, 4.13y 5.52 mL, respectivamente. **Tapa.** ~~La tapa posee~~ Posee una abertura central cuyo diámetro es función de las dimensiones del parche transdérmico a examinar, lo que permite centrar exactamente el parche y limitar la superficie de difusión. Pueden utilizarse los diámetros siguientes: 20, 32, 40 y 50 mm ; los cuales corresponden a una superficie de 3.14, 8.03, 12.56 y 19.63 cm^2, respectivamente. La tapa se mantiene en posición mediante tuercas roscadas a pernos fijos al soporte. El cierre hermético entre la tapa y el soporte se asegura mediante una junta de caucho sujeta al soporte. La *celdilla* mantiene plano el parche a examinar, con la superficie de liberación hacia arriba y paralela al borde inferior de la paleta. Durante la prueba, el borde inferior de la paleta se mantiene a una distancia de la superficie del disco de 25 ± 2 mm (véase *figura 0521.9*). La temperatura se mantiene a 32 ± 0.5 °C. El envase puede taparse para reducir la evaporación.		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*

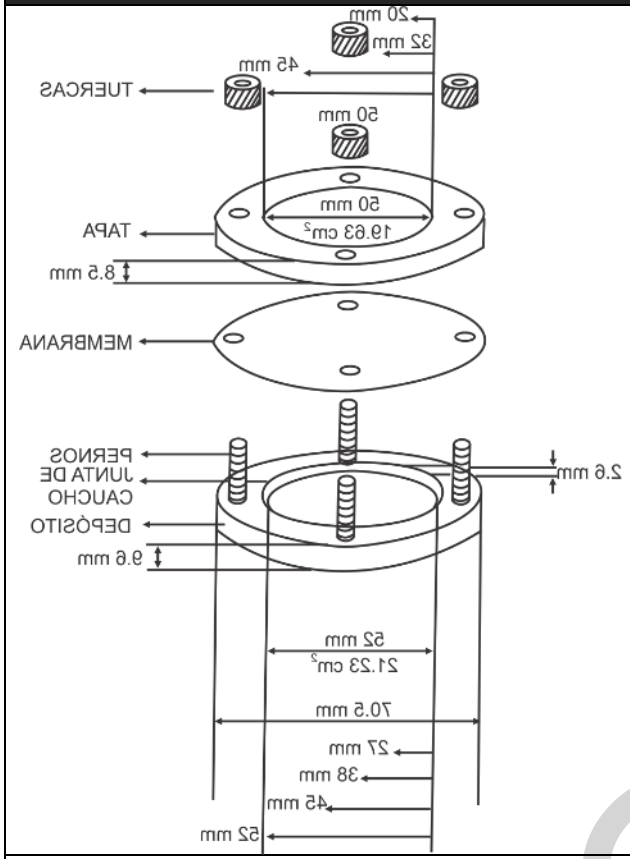



Figura 0521.8. Celdilla de extracción.		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*

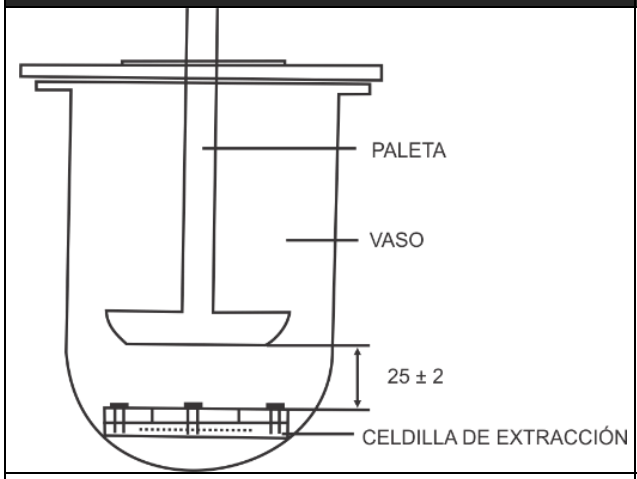



Figura 0521.9. Aparato de paleta y celdilla de extracción. Dimensiones en milímetros.		
Calibración del equipo y medio de disolución. Proceder como se indica en el *MGA 0291, Disolución*. **Procedimiento.** Introducir en el vaso el volumen indicado del medio de disolución prescrito y equilibrar el medio a la temperatura especificada. Centrar exactamente el parche en la *celdilla*, con la superficie de liberación hacia arriba. Cerrar la *celdilla*, aplicando, si es preciso, sobre los bordes una sustancia hidrófoba (vaselina, por ejemplo), para asegurar la hermeticidad. Asegurarse de que el parche transdérmico está correctamente situado. Introducir la *celdilla* horizontalmente en el fondo del envase, con la tapa hacia arriba e inmediatamente poner el agitador en marcha, a las revoluciones especificadas en la monografía individual. A		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
intervalos determinados, tomar una muestra en una zona situada a mitad de distancia entre la superficie del medio de disolución y el borde superior de la paleta y al menos a 1 cm de la pared del vaso. Proceder al análisis de cada una de las muestras, compensando si es necesario el volumen tomado. Repetir la prueba con el número especificado en la monografía individual de parches transdérmicos. **Interpretación**. A menos que la monografía individual especifique otros límites, los requisitos se cumplen si las cantidades de fármaco liberadas del sistema, cumplen con los criterios de aceptación especificados en la *tabla 0521.4.* Continuar la prueba para los tres niveles, a menos que los resultados cumplan con los niveles L_1 o L_2.		
APARATO 6. MÉTODO DEL CILINDRO ROTATORIO **Aparato.** Utilizar el equipo 1 o 2 descrito en la prueba de disolución de formas sólidas (véase *figura 0291.2* del *MGA 0291, Disolución*), sustituyendo la canastilla o la paleta y el eje por un ~~agitador~~ dispositivo cilíndrico de acero inoxidable (*cilindro*) (véase *figura 0521.10*). Cada parche transdérmico se coloca sobre el *cilindro* al inicio de la determinación. Durante la prueba, la distancia entre el fondo del envase y el *cilindro* se mantiene fija en 25 ± 2 mm. La temperatura se mantiene a 32 ± 0.5 °C. El vaso se tapa para reducir la evaporación. Se empleará el medio de disolución indicado en la monografía individual que		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
corresponda. **Calibración del equipo y medio de disolución.** Proceder como se indica en el *MGA 0291, Disolución*. **Procedimiento.** Depositar en el vaso el volumen indicado del medio de disolución prescrito y equilibrar el medio a la temperatura especificada. Retirar la cubierta protectora del parche transdérmico y aplicar la cara adhesiva sobre una membrana porosa inerte adecuada, de dimensiones al menos 1 cm superiores a las del parche. Colocar el conjunto sobre una superficie limpia, con la membrana en contacto con dicha superficie. Pueden emplearse dos sistemas de fijación del conjunto sobre el *cilindro:* - Aplicar un adhesivo apropiado sobre los bordes de la *membrana* y, si es necesario, en la cara dorsal del parche, - Aplicar una cinta adhesiva de doble cara sobre la pared externa del *cilindro*. Por medio de una presión suave, aplicar cuidadosamente la cara externa del parche (cara naturalmente no adhesiva) sobre el cilindro, de modo que la superficie de liberación quede en contacto con el medio de disolución y que el eje longitudinal del parche dé la vuelta alrededor del *cilindro*. Cualquiera que sea el procedimiento de fijación empleado, verificar antes que no interfiera con el método de análisis y que no es capaz de adsorber el principio o principios activos. Colocar el cilindro en el aparato y poner		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
inmediatamente en marcha el agitador a la velocidad indicada en la monografía específica. A intervalos determinados, tomar una muestra en una zona situada a mitad de distancia entre la superficie del medio de disolución y el borde superior del *cilindro* y al menos a 1 cm de la pared del vaso. Proceder al análisis de cada una de las muestras, del modo prescrito en la monografía particular, compensando si es necesario el volumen tomado. Repetir la prueba con el número especificado de parches transdérmicos. **Interpretación.** El parche transdérmico satisface la prueba si la cantidad de principio o principios activos que pasa a la disolución, expresada como la cantidad por superficie y por unidad de tiempo, está comprendida en los límites prescritos a los tiempos de toma de muestra previamente definidos, sea en la monografía individual o en la *tabla 0521.4*. Continuar la prueba en los tres niveles, a menos que se cumplan los resultados en L_1 o en L_2.		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*

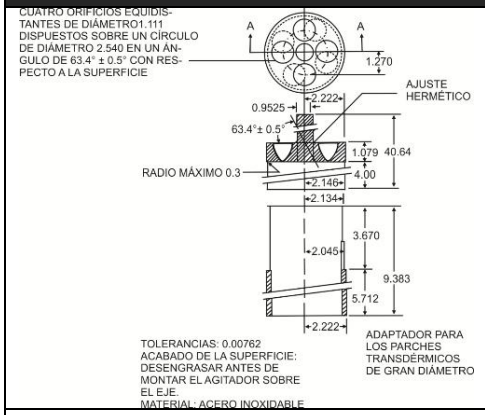



Figura 0521.10. Agitador cilíndrico. Dimensiones en milímetros.		
APARATO 7. MÉTODO DEL PORTAMUESTRA OSCILANTE O ALTERNANTE *Nota:* este equipo puede utilizarse para diferentes formas farmacéuticas. **Aparato.** Este equipo consta de un juego de envases volumétricos calibrados (en volumen o en peso) hechos de vidrio u otro material inerte adecuado, un motor y un control para mover o desplazar el sistema verticalmente y si se desea, dirigirlo horizontalmente a una fila diferente de vasos, así como un juego de portamuestras adecuado (véanse *figuras 0521.11* a *0521.15*). Los envases con la solución se sumergen parcialmente en un baño de agua adecuado, de tamaño conveniente que permita mantener la temperatura T, dentro de los envases a 32 ± 0.5 °C o la temperatura indicada en la monografía individual durante la prueba.		

CONSULTA

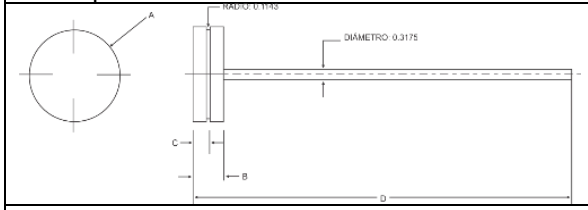
	Debe decir	Justificación*
Ningún elemento del equipo ni el ensamblaje en el cual esté colocado debe producir movimiento de agitación o de vibración más allá del producido verticalmente por el portamuestras. Se prefieren los equipos que permitan la observación del sistema y del portamuestra. Utilizar el tamaño de envase y de portamuestra especificado en la monografía individual. **Medio de disolución.** Utilizar el medio de disolución especificado en la monografía individual (*MGA 0291, Disolución*).		
Preparación de la muestra A **Tableta recubierta de liberación controlada.** Unir cada sistema de prueba a un portamuestras adecuado (por ejemplo, con pegamento de 2-cianoacrilato al final de una varilla de plástico o poniendo el sistema dentro de una pequeña bolsa de nylon y colocarla en la punta de una varilla de plástico o dentro de una bobina metálica unida a una varilla de metal).		
Preparación de la muestra B **Sistemas transdérmicos de liberación controlada.** Presionar el sistema sobre una pieza nueva, seca, de cuprofán, una redecilla de nylon o equivalente, con el lado adhesivo contra el sustrato seleccionado. Eliminar las burbujas de aire entre el sustrato y la superficie de liberación. Unir el sistema a un portamuestras con un empaque redondeado (*O-ring*) de dimensiones adecuadas, de modo que la parte posterior del sistema quede adyacente y centrado sobre la parte inferior del		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
disco, o centrado alrededor de la circunferencia del cilindro portamuestras. Eliminar el exceso de sustrato con una navaja de rasurar.		
Preparación de la muestra C **Otros sistemas de liberación controlada.** Unir cada sistema de prueba a un portamuestra adecuado como se describe en la monografía individual. **Procedimiento.** Suspender verticalmente cada portamuestras de un agitador oscilante de manera que cada sistema se sumerja en un volumen cuidadosamente medido del medio de disolución dentro de un envase previamente calibrado y equilibrado, a la temperatura T. Realizar el movimiento oscilante a una frecuencia de alrededor de 30 ciclos/min con una amplitud de alrededor de 2 cm o como se especifique en la monografía individual, durante el tiempo indicado, en el medio para cada caso. Retirar el envase del baño, enfriar a temperatura ambiente y agregar suficiente solución (por ejemplo, agua, en la mayoría de los casos) para compensar la pérdida por evaporación. Analizar como se indica en la monografía individual. Repetir la prueba con tantos sistemas de liberación como se requiera en la monografía individual. **Interpretación.** A menos que otra cosa se especifique en la monografía individual, los requisitos se cumplen si las cantidades de los ingredientes activos liberados del sistema cumplen con los límites de aceptación de la *tabla 0521.1*		

CONSULTA

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
para tabletas recubiertas de liberación controlada, con la *tabla 0521.4* para sistemas transdérmicos liberación prolongada, o como se especifique en la monografía individual. Continuar con la prueba hasta el nivel 3, a menos que los resultados correspondan a los niveles 1 o 2.		
		
CABEZA / **BARRA** **Sistema[a]** / **A (diámetro)** / **B** / **C** / **Material[b]** / **D** / **Material[c]** 1.6 cm^2 / 1.428 / 0.9525 / 0.4750 / AI/TV / 30.48 / AI/P 2.5 cm^2 / 1.778 / 0.9525 / 0.4750 / AI/TV / 30.48 / AI/P 5 cm^2 / 2.6924 / 0.7620 / 0.3810 / AI/TV / 8.890 / AI/P 7 cm^2 / 3.1750 / 0.7620 / 0.3810 / AI/TV / 30.48 / AI/P 10 cm^2 / 5.0292 / 0.6350 / 0.3505 / AI/TV / 31.01 / AI/P [a] Dimensiones habituales del sistema [b] AI/TV = Acero inoxidable o politetrafluoroetileno virgen (cualquiera de los dos)		

	Debe decir	Justificación*
[c] Al/P = Acero inoxidable o polimetacrilato de metilo (cualquiera de los dos) *Figura 0521.11*. Portamuestra en disco para el método del portamuestra oscilante. Dimensiones en centímetros.		

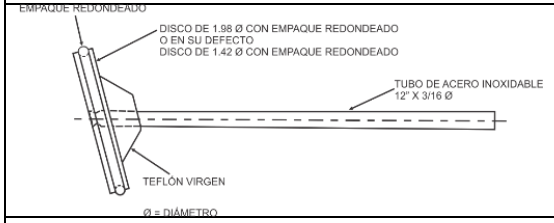



Figura 0521.12. Portamuestra en disco en ángulo, para sistema transdérmico.		

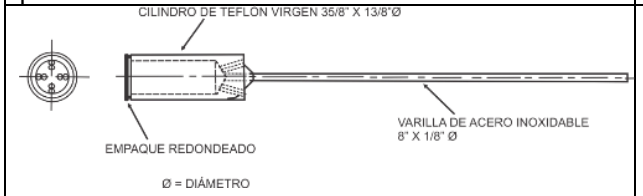



Figura 0521.13. Portamuestra de cilindro para sistema transdérmico.		

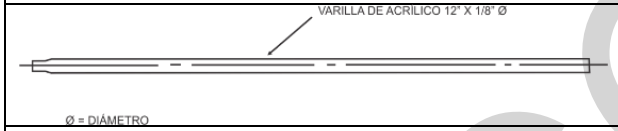



Figura 0521.14. Portamuestra de varilla con punta, para tabletas de liberación controlada.		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*

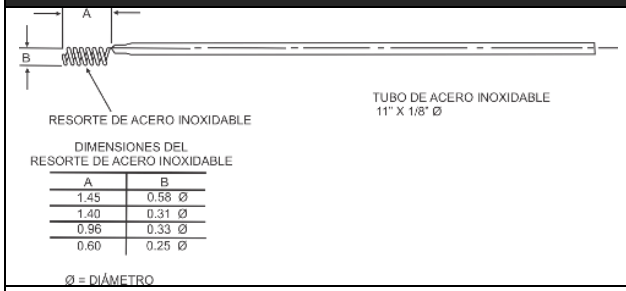
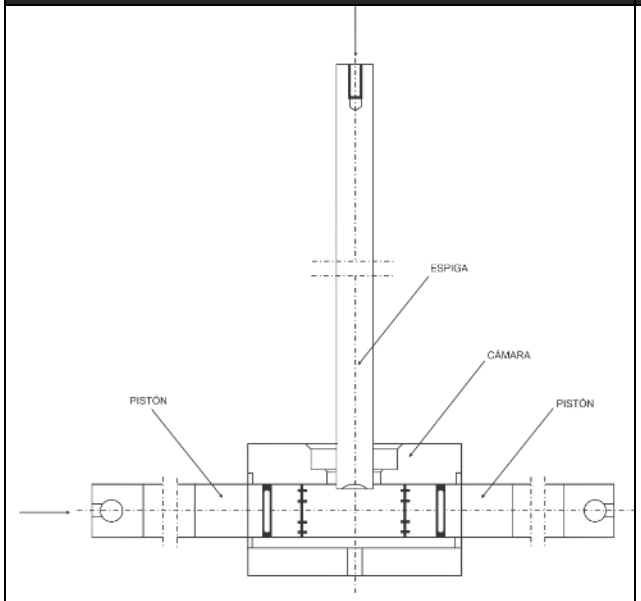



Figura 0521.15. Portamuestra de resorte, para tabletas de liberación controlada.		
IV. MEDICAMENTOS PRESENTADOS COMO GOMAS MASTICABLES		
La liberación del principio activo de una goma masticable se lleva a cabo por un procedimiento de masticado mecánico. Una pieza de goma se coloca en una pequeña cámara masticadora que contiene un volumen conocido de una solución amortiguadora (saliva simulada). **Equipo.** Los equipos masticadores constan de una cámara de masticado de aproximadamente 40 mL, en la cual la goma es masticada artificialmente por dos pistones horizontales. Al final del masticado, los pistones pueden rotar alrededor de su propio eje en dirección opuesta uno del otro. De esta manera, la goma es sometida al máximo masticado. Un tercer pistón vertical (espiga) opera alternativamente con los dos pistones horizontales, y asegura que la goma permanezca en el lugar correcto entre un masticado y otro. Los pistones son manejados por aire comprimido y sus movimientos mutuos son controlados. Todos los materiales están hechos de acero inoxidable		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
(véase *Figura 0521.16*). **Procedimiento.** Colocar 20 mL de solución amortiguadora (generalmente lo más cercano a pH 6) dentro de la cámara. Ajustar la temperatura de la cámara a 37 ± 0.5 °C y ajustar la velocidad de los pistones. Accionar el aparato y dejarlo funcionar durante 2 min con la solución reguladora, pero sin la goma. Retirar toda la solución amortiguadora por medio de una pipeta y reemplazarla por 20 mL de solución amortiguadora nueva. Ajustar de nuevo la temperatura de la solución. La solución amortiguadora que se retiró se analiza como un control de limpieza. Pesar con precisión una pieza de la goma, ponerla dentro de la cámara masticadora y accionarla. Concluido el tiempo especificado, retirar la muestra del reservorio y determinar el principio activo liberado. La frecuencia del masticado generalmente es de 60 ciclos/ min. Algunas veces el residuo masticado se saca y se pone en una bolsa para analizarlo posteriormente.		
Interpretación. Los requisitos se cumplen si la cantidad de fármaco liberada del sistema es la especificada en la monografía individual .		

CONSULTA

	Debe decir	Justificación*
 *Figura 0521.16*. Esquema de la cámara mecánica para gomas masticables.		

CONSULTA