"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:**	

MONOGRAFÍA NUEVA

Dice	Debe decir	Justificación*
MGA 0292. DISOLUCIÓN DE FÁRMACOS		
La disolución es el proceso a través del cual una sustancia se dispersa en otra a nivel molecular este proceso está determinado por la afinidad entre ambas especies moleculares. El proceso de disolución de una sustancia activa implica la transferencia de moléculas de la sustancia activa o iones desde su fase sólida al medio que lo rodea, es un proceso que implica la humectación de la fase sólida, seguido de la penetración secuencial del solvente. La disolución juega un papel clave en la definición de la biodisponibilidad de las formas de dosificación sólidas, en particular aquellas que comprenden fármacos de baja solubilidad en agua.		
Por lo tanto, la evaluación del perfil de disolución de una sustancia activa constituye una herramienta analítica importante en el control de calidad, y en las diferentes etapas de desarrollo farmacéutico ya		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
que es un medio para garantizar la uniformidad de lote a lote y el cumplimiento de las especificaciones. La velocidad de disolución puede cambiar por modificación en las condiciones de cristalización, molienda o almacenamiento de la sustancia activa. Los estudios de disolución aparente e intrínseca de fármacos son herramientas de caracterización y no se encuentran en las monografías individuales. Sin embargo, la información descrita en este método general de análisis se puede adaptar para desarrollar un método específico apropiado a la sustancia activa el cual debe de ser optimizado y validado. En el caso de los fármacos, como los medicamentos, la disolución puede ser un paso crucial para su absorción y posterior efecto terapéutico. Por ejemplo, un medicamento oral debe disolverse en los fluidos del tracto gastrointestinal antes de que pueda ser absorbido y ejercer su efecto.		
Factores que afectan la disolución de los fármacos Los procesos de disolución están influenciados por las propiedades fisicoquímicas de los fármacos, siendo las más críticas los fármacos hidrofóbicos. La velocidad de disolución es directamente proporcional al área superficial disponible y al coeficiente de difusión. Es importante tener en cuenta que, para el caso de algunos fármacos, una reducción excesiva del tamaño de las partículas		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
puede dar lugar a la exposición de las cargas superficiales, lo que puede retardar la velocidad de disolución de la sustancia activa. El área superficial efectiva disponible depende en cierta medida de la capacidad del medio de disolución para humedecer las partículas. Entonces si el medio de disolución exhibe malas propiedades humectantes, la micronización puede provocar la aglomeración de partículas debido a un aumento en el área superficial. La humectación de las partículas de la sustancia activa es otro factor por considerar para su disolución. Por otra parte, el conocimiento del ángulo de contacto y la estructura química de la sustancia activa proporciona una aproximación de sus características humectantes y del tipo de agente tensioactivo a incluir en el medio de disolución ya que juegan un papel crucial en la humectación y la solubilización. Muchos fármacos pueden existir en más de una forma cristalina, una propiedad conocida como polimorfismo; cada polimorfo posee diferente energía por lo que, difieren en propiedades fisicoquímicas como solubilidad, punto de fusión, calor de fusión, densidad e índice de refracción. En general, se prefiere la forma polimórfica metaestable porque presenta una mayor velocidad de disolución. Se ha demostrado que el polimorfismo influye en la solubilidad y, por consecuencia, en la velocidad de disolución y la biodisponibilidad de los fármacos. Sin embargo, la velocidad de disolución mejorada como resultado de la selección correcta de		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
polimorfos no siempre se traduce en una biodisponibilidad mejorada. La solubilidad acuosa de una sustancia activa es el principal determinante de su velocidad de disolución, en particular en el caso de fármacos hidrofóbicas y poco solubles, este suele ser el caso de los fármacos cuya solubilidad acuosa es inferior a 100 µg/mL. Los factores fisicoquímicos que influyen en la solubilidad de equilibrio y en la solubilidad de saturación de una sustancia activa suele en el medio de disolución incluyen cristalinidad, polimorfismo y distribución del tamaño de partícula.		
Medio de disolución. La elección del medio de disolución es una consideración importante en la disolución de fármacos. Siempre que sea posible, se deben efectuar las pruebas bajo condiciones diluidas. Las condiciones diluidas existen cuando el volumen del medio de disolución es de 5 a 10 veces mayor que el volumen requerido para hacer una solución saturada de la sustancia activa. La determinación del perfil de disolución se hace típicamente en medios acuosos. Para asemejar las condiciones in vivo las mediciones se pueden realizar en el intervalo fisiológico de pH de 1.2 a 6.8 a 37 °C, siempre que sea posible. Los medios de disolución se deben desgasificar antes de su uso para evitar la formación de burbujas de aire sobre la superficie de la sustancia activa compactada que se encuentra en la matriz.		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
Se debe controlar la temperatura del medio y el pH, especialmente cuando se usan sales y compuestos ionizables, ya que la velocidad de disolución puede depender en gran medida del pH, del tipo de solución amortiguadora y de la concentración de esta.		
Disolución aparente La velocidad de disolución aparente se determina sin ninguna modificación de la sustancia activa pura (sin compactación ni tratamiento con excipientes). Para esto se puede utilizar una celda de flujo continuo, cuya ventaja es su capacidad para permitir el paso de un volumen especifico del medio de disolución fresco en un sistema abierto, evitando de este modo la saturación del medio de disolución. El punto de contacto entre la sustancia activa y el medio de disolución se renueva continuamente durante toda la prueba, independientemente de la solubilidad de la sustancia activa, de este modo no se genera saturación del medio de disolución. La prueba tiene como objetivo determinar la reproducibilidad de la fabricación de lote a lote de la sustancia activa mediante el estudio de su perfil de disolución que se puede construir al graficar las concentraciones de la sustancia activa en función del tiempo o el porcentaje disuelto acumulado de la sustancia activa en función del tiempo		
Aparato (Celda de flujo continuo) Todas las partes del aparato que puedan entrar en contacto con la muestra o el medio de disolución		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
deben ser químicamente inertes y no adsorber, reaccionar o interferir con la muestra de prueba. Ninguna parte del conjunto o su entorno contribuye con un movimiento, agitación o vibración significativos más allá de los resultantes del sistema de flujo continuo. Se recomienda que el material del equipo permita la observación de la muestra véase *figura 0292.1*, el aparato consta de:		
• Una bomba que impulsa el medio de disolución hacia arriba a través de la celda de flujo continuo para polvos,		
• Una celda de flujo continuo para polvos, preferiblemente de material transparente montada verticalmente con un sistema de filtro que evita el escape de partículas no disueltas,		
• Un baño de agua que mantendrá el medio de disolución a la temperatura elegida (generalmente 37 °C ± 0.5 °C), un recipiente colector de muestra para análisis.		
La celda de flujo continuo para polvos que se muestra en la *figura 0292.1* consta de 3 partes que se unen entre sí. La parte inferior es una base cónica donde se puede colocar un rubí por donde entra el medio de disolución y una cama de perlas de vidrio de tamaño adecuado, este cono soporta un sistema de mallas y filtros sobre los que se		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
deposita el polvo de la sustancia activa. En la parte central de la celda, se coloca un arillo que soporta un tamiz por el cual pasa la muestra cuando el medio de disolución fluye a través de la celda. Encima de la parte media se coloca una rejilla y filtro adecuado antes de colocar la parte superior por donde sale el medio de disolución de la celda véase la *figura 0292.1*:		
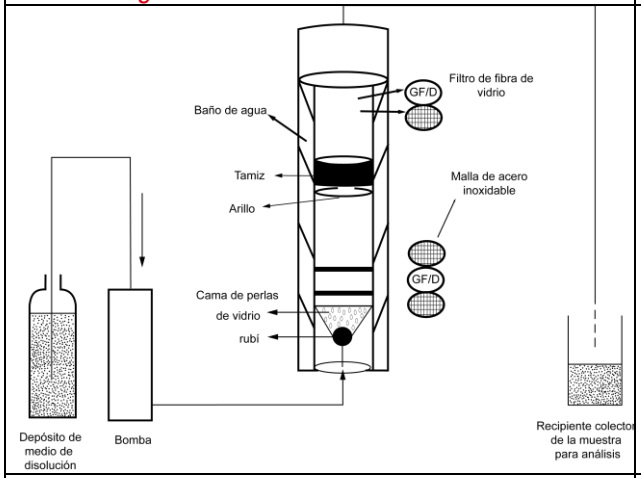		
Figura 0292.1. Celda de flujo continuo para polvos.		
Condiciones de prueba. Colocar un rubí de 5 ± 0.5 mm de diámetro en el fondo del cono seguido de una cama de perlas de vidrio de tamaño adecuado, preferiblemente de 1 ± 0.1 mm de diámetro. Colocar una malla (con aberturas de 0.2 mm), un filtro adecuado puede ser de fibra de vidrio y una segunda malla encima de la parte inferior. Unir la parte central con la parte inferior. Pesar la muestra sobre las dos partes que se		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
unieron y colocar en la parte superior un arillo metálico sobre el cual se coloca el tamiz en la parte central de la celda. En la parte superior de la celda coloque una malla (con aberturas de 0.2 mm) y un filtro adecuado. Ajustar la parte superior y comience a circular el medio de disolución a la temperatura elegida mediante el uso de una bomba adecuada, haga pasar el medio de disolución a través de la celda para obtener un flujo continuo en el equipo, a esta configuración de le llama sistema abierto o cerrado cuando se recircula el medio de disolución. Las condiciones de operación que hay que estudiar y optimizar son: la velocidad de flujo que representa la agitación hidrodinámica del medio de disolución sobre la sustancia activa, tamaño y cantidad de perlas de vidrio, tipo de filtro (debe retener las partículas no disueltas sin interferir en el experimento aumentando la presión de la celda), la cantidad de fármaco (en función de la humectabilidad y solubilidad de la sustancia activa) y los tiempos de muestreo. **Muestreo.** Las muestras de medio de disolución se recogen a la salida de la celda independientemente de si el sistema está abierto o cerrado. Filtrar inmediatamente el líquido extraído utilizando un filtro inerte de tamaño de poro adecuado que no provoque una adsorción significativa de la sustancia activa que contiene la muestra. Proceder con el análisis del filtrado según lo prescrito en el desarrollo y validación del método analítico		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
especificado para la sustancia activa. Interpretación. Evaluación de datos de disolución. Cuando la prueba se realiza con fines de liberación de lotes, se realiza un número adecuado de repeticiones. Los resultados se pueden expresar como (*figura 0292.2*): Concentraciones disueltas de sustancia activa por unidad de tiempo, idealmente se espera obtener una distribución gaussiana dependiendo de las condiciones de operación y de los tiempos de muestreo. Porcentajes de sustancia activa disuelta por unidad de tiempo (concentraciones acumuladas en porcentaje de sustancia activa disuelta).		
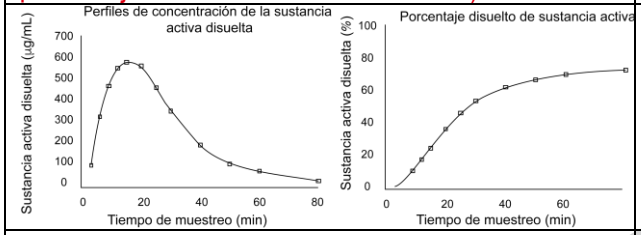		
Figura 0292.2. Ejemplo de los tipos de perfiles de disolución que se pueden obtener de fármacos con la celda de flujo continuo de polvos.		
DISOLUCIÓN INTRÍNSECA La velocidad de disolución intrínseca se define como la velocidad de disolución de la sustancia activa pura compactada con una fuerza de compresión apropiada de forma que no se desintegre, exponiendo un área superficial constante a un medio de disolución determinado.		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
La velocidad de disolución intrínseca se expresa en términos de masa disuelta de sustancia activa por unidad de tiempo por área expuesta, generalmente se reporta en miligramos por minuto por centímetro cuadrado (mg/min/cm^2). **Aparato.** La disolución intrínseca se puede determinar con dos aparatos, el de disco rotatorio o disco fijo. **Disco Rotatorio.** Aparato compuesto por un punzón y una matriz los cuales están fabricados en acero inoxidable templado tipo 316 (*figura 0292.3*). La base de la matriz tiene tres orificios roscados para conectar una placa de superficie de acero pulido tipo espejo. La matriz tiene 0.5 cm^2 en ella se coloca una cantidad medida de la sustancia activa cuya velocidad de disolución intrínseca se va a determinar. Luego se inserta el punzón en la cavidad de la matriz y se comprime la sustancia activa a evaluar mediante una prensa hidráulica. Un orificio en la cabeza del punzón permite la inserción de una varilla metálica que ayuda a sacarlo de la matriz. Se forma un comprimido de la sustancia activa con una sola cara de área definida expuesta en el fondo de la matriz. El fondo de la cavidad de la matriz está roscado de modo que al menos el 10 % del compacto se puede disolver sin caerse de la matriz esto va a depender del tipo sustancia activa. El eje que sostiene el montaje de la matriz se coloca de forma que, al descender la matriz dentro del medio de disolución, la superficie expuesta del compacto esté a no menos de 2.5 cm		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
del fondo del vaso y nominalmente en posición horizontal. El montaje de la matriz debe alinearse para reducir al mínimo las oscilaciones y no se debe permitir la formación de burbujas de aire sobre la superficie del comprimido o de la matriz.		
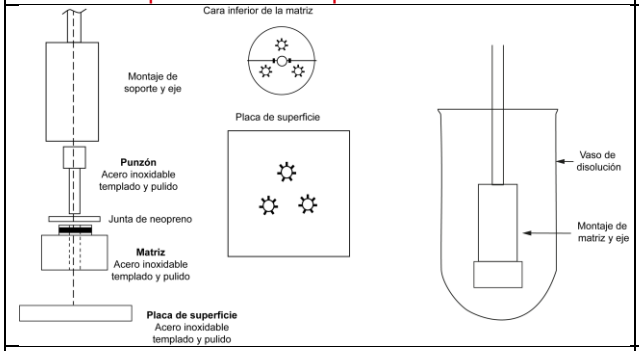		
Figura 0292.3. Disco rotatorio.		
Disco fijo. Un aparato como el que se muestra en la *figura 0292.4*, está conformado por un punzón de acero inoxidable una matriz y una placa de base de acero inoxidable. La base de la matriz tiene tres agujeros para conexión a la placa de base. Los tres tornillos fijos sobre la placa de base se insertan a través de los agujeros de la matriz y luego se aseguran con tres tuercas. La sustancia activa de prueba se coloca dentro de la cavidad de la matriz. Luego se inserta el punzón en la cavidad y se comprime con la ayuda de una prensa hidráulica. La placa base se desconecta entonces de la matriz para exponer una superficie lisa de la sustancia activa compactada. Alrededor del hombro roscado de la matriz se coloca una junta y luego se enrosca una tapa de polipropileno en el		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
hombro roscado de la matriz. El montaje de la matriz se coloca entonces en el fondo plano del vaso de disolución (*figura 0292.4*). La unidad de mezclado (p.ej., la paleta) se coloca a una distancia apropiada (por lo general 2.54 cm) de la superficie del compacto. El montaje de la matriz y la unidad de mezclado se deben alinear para garantizar una hidrodinámica uniforme y no debe haber burbujas de aire presentes en la superficie del compacto durante la prueba. Se pueden utilizar otras configuraciones si es posible establecer la caracterización y control adecuados de la hidrodinámica.		
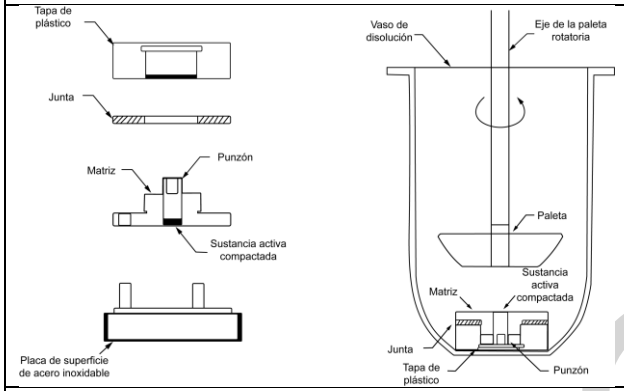		
Figura 0292.4. Disco fijo.		
Preparación del comprimido de la sustancia activa seguido sin espacio La fuerza de compresión requerida para formar un comprimido de la sustancia activa va a depender de sus propiedades fisicoquímicas se debe seleccionar de tal forma que no se desintegre y que permanezca en el montaje de la matriz a lo		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
largo de la prueba. Para muchos de los compuestos cristalinos orgánicos, por lo general es suficiente aplicar una compresión durante 1 min a 2 ton, pero se deberá de evaluar otras condiciones alternativas de compresión que eviten la formación de capilares. Para una sustancia dada, una vez optimizada la preparación del compacto, ésta se estandariza para facilitar la comparación de las diferentes muestras de la sustancia. Durante la compresión pueden ocurrir cambios en la forma cristalina; por lo tanto, se debe confirmar la forma del estado sólido por medio de difracción de rayos X para polvos u otras técnicas. Retirar la placa de superficie o el punzón inferior. Eliminar el polvo suelto de la superficie del compacto de la matriz con una corriente de aire o nitrógeno. **Interpretación de los resultados.** La velocidad de disolución intrínseca de una sustancia activa se determina graficando su cantidad disuelta por unidad de área en función del tiempo y aplicando un análisis de regresión lineal sobre los datos obtenidos del perfil de disolución. La velocidad de disolución intrínseca (k) se expresa como la masa de soluto que aparece en el medio de disolución por unidad de tiempo por unidad de área (por ejemplo, mg/cm^2/min) véase *figura 0292.5.* Cuando el perfil de disolución muestra una curvatura indica un problema de saturación del medio de disolución y en este caso el análisis de regresión se aplica solo en la región lineal. Es importante verificar que no se presente		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
desintegración del compacto de la sustancia activa en la matriz durante la realización del perfil de disolución.		
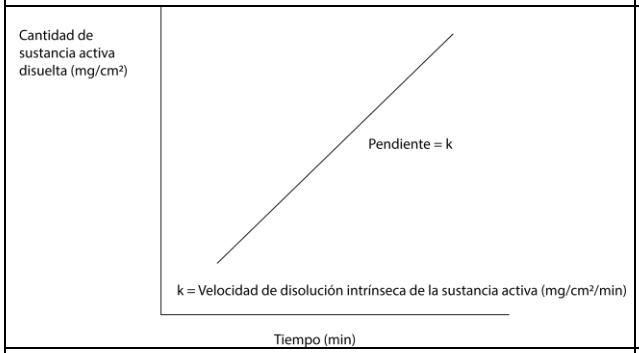		
Figura 0292.5. Perfil de disolución de la sustancia activa que se puede obtener con el disco rotatorio o disco fijo.		

*Para una mejor comprensión de su solicitud adjunte bibliografía u otros documentos que sustenten sus comentarios.

CONSULTA