

# CAPITULO 11

## UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN

*Susana Mabel Gómez*

### Introducción

El ensayo de uniformidad de unidades de dosificación, es uno de las pruebas que garantiza la calidad de un producto terminado. Permite verificar que cada unidad de dosificación de un lote en estudio, contenga una cantidad de principio activo dentro de un intervalo estrecho alrededor de la cantidad declarada, y así, inferir la homogeneidad del mismo. Se entiende como “unidades de dosificación” las formas farmacéuticas que contienen una única dosis o parte de una dosis de un fármaco en cada unidad.

### Métodos de Uniformidad de Unidades de Dosificación

La uniformidad de las unidades de dosificación se puede demostrar mediante uno de los siguientes métodos:

- *Uniformidad de peso*
- *Uniformidad de contenido*

Para la realización de ambos métodos, se seleccionan 30 unidades de dosificación y en una primera etapa se ensayan 10.

En el método de *uniformidad de peso*, a partir del resultado obtenido en el ensayo de valoración, en el cual se ha utilizado un método analítico validado y apropiado, y el peso individual de las unidades ensayadas, se calculan los contenidos en cada una de las mismas.

En el método de *uniformidad de contenido*, se valoran individualmente las unidades de dosificación, utilizando un método analítico validado y apropiado.

Los criterios a tener en cuenta para aplicar el método de *uniformidad de peso*, varían de acuerdo a la Farmacopea que se considere. El método de

*uniformidad de contenido* puede aplicarse en todos los casos. En cada método, los criterios de aceptación dependen de la farmacopea que se tome como referencia. A continuación se describen los métodos y sus correspondientes criterios de aceptación, de acuerdo a Farmacopea Argentina VII Ed. y Farmacopea de Estados Unidos (USP 35).

#### 1. *Farmacopea Argentina VII Ed.*

*Método Uniformidad de peso:* este método puede aplicarse cuando el producto a ensayar contiene 50 mg o más de un principio activo, el cual corresponde al 50 % o más del peso de la unidad.

Para determinar la uniformidad de unidades de dosificación mediante este método, se deben seleccionar no menos de 30 unidades. El procedimiento varía según la forma farmacéutica del lote en estudio.

- *Comprimidos y Comprimidos con cubierta filmica:* Se pesan exactamente y en forma individual diez comprimidos. A partir del resultado de la valoración obtenido según se indica en la monografía correspondiente se calcula el contenido de principio activo en cada uno de los diez comprimidos, asumiendo que dicho principio activo está uniformemente distribuido.
- *Cápsulas rígidas:* Se pesan exactamente y en forma individual diez cápsulas rígidas intactas, teniendo cuidado de conservar la identidad de cada unidad. Se vacía el contenido de cada cápsula. Se pesan exactamente las cápsulas vacías individualmente y se calcula para cada cápsula el peso de su contenido, restando al peso original de la misma el peso de la cápsula vacía. Se calcula el contenido de principio activo en cada una de las diez cápsulas, empleando el resultado de la valoración obtenido según se indica en la monografía correspondiente, asumiendo que dicho principio activo está uniformemente distribuido.
- *Cápsulas blandas:* Se pesan exactamente y en forma individual diez cápsulas intactas para obtener el peso original de cada una, teniendo cuidado de conservar la identidad de cada cápsula. Se corta las cápsulas y se extrae el contenido mediante el lavado con un solvente

apropiado. Se deja que el solvente ocluido en las cápsulas se evapore a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos; evitando absorción o pérdida de humedad. Se pesan exactamente y en forma individual las cápsulas vacías. Se calcula el contenido neto de cada cápsula, restando al peso original el peso de cada unidad vacía. Se calcula el contenido de principio activo en cada una de las diez cápsulas, empleando el resultado de la valoración obtenido según se indica en la monografía correspondiente, asumiendo que dicho principio activo está uniformemente distribuido.

- *Sólidos (incluyendo sólidos estériles)*: se procede de la misma forma que para cápsulas rígidas.
- *Soluciones orales y jarabes*: se procede de la misma forma que para cápsulas rígidas.
- *Soluciones orales y jarabes* – Se pesa exactamente y en forma individual la cantidad de líquido que drena en no más de 5 segundos de diez unidades. Si fuera necesario, tener en cuenta el volumen equivalente después de determinar la densidad aparente. Se calcula el contenido de principio activo en cada una de las diez unidades, empleando el resultado de la valoración obtenido según se indica en la monografía correspondiente.

*Método Uniformidad de contenido*: este método debe aplicarse cuando las unidades de dosificación contienen el principio activo en una proporción menor a la mencionada en el método de *Uniformidad de peso*. Es decir, productos que no cumplen con alguna de las dos condiciones exigidas para *Uniformidad de peso* y, en todos los casos, para comprimidos recubiertos (excepto cubierta filmica), sistemas transdérmicos, suspensiones en envases unitarios o en cápsulas blandas, aerosoles dosificadores y supositorios.

Para determinar la uniformidad de unidades de dosificación mediante este método, se deben seleccionar no menos de treinta unidades. El procedimiento consiste en valorar diez unidades individualmente según se indica en la

valoración, a menos que se especifique de otro modo en el *Procedimiento para uniformidad de contenido* en la monografía correspondiente.

Cuando se especifique un *Procedimiento especial para uniformidad de contenido* en la monografía correspondiente, se deben hacer las correcciones necesarias de los resultados obtenidos.

*Criterios de aceptación:*

Se aplican estos criterios, a menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente.

*Criterio A:* Si el promedio de los límites especificados en la definición de potencia ( $X_p$ ) de cada producto en la monografía correspondiente (especificación para el ensayo de valoración) es 100,0 % o menos.  $X_p \leq 100$ .

*Comprimidos, comprimidos recubiertos, comprimidos con cubierta filmica, supositorios, suspensiones, soluciones orales y jarabes, sólidos y sólidos estériles para uso parenteral:* a menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente, los requisitos para la uniformidad se cumplen si la cantidad de principio activo en cada una de las diez unidades de dosificación ( $x_i$ ) determinada empleando el método de Uniformidad de peso o Uniformidad de contenido se encuentra dentro del intervalo de 85,0 a 115,0% del valor declarado y la desviación estándar relativa es menor o igual a 6,0%.

$$85,0\% \text{ SVD} < x_i < 115,0\% \text{ SVD} \text{ y } CV \leq 6\%$$

Si una unidad está fuera de dicho intervalo y ninguna unidad está fuera de 75,0 a 125,0% del valor declarado, si la desviación estándar relativa es mayor a 6,0% o si ambas condiciones prevalecen, ensayar veinte unidades adicionales. Los requisitos se cumplen si no más de una unidad de las treinta unidades de dosificación está fuera del intervalo de 85,0 a 115,0% del valor declarado, ninguna unidad está fuera del intervalo de 75,0 a 125,0% del valor declarado y la desviación estándar relativa no es mayor a 7,8%.

$$75,0\% \text{ SVD} < x_i < 125,0\% \text{ SVD} \text{ y } CV \leq 7,8\%$$

*Cápsulas, sistemas transdérmicos y soluciones para inhalación:* a menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente, los requisitos para la uniformidad se cumplen si la cantidad de principio activo en no menos

de nueve de las diez unidades de dosificación determinada empleando el método de *Uniformidad de peso* o *Uniformidad de contenido* se encuentra dentro del intervalo de 85,0 a 115,0 % del valor declarado, ninguna unidad está fuera del intervalo de 75,0 a 125,0 % del valor declarado y la desviación estándar relativa es menor o igual a 6,0 %.

Si dos o tres unidades de dosificación están fuera del intervalo de 85,0 a 115,0 % del valor declarado, pero no fuera del intervalo de 75,0 a 125,0 % del valor declarado, si la desviación estándar relativa es mayor a 6,0 % o si ambas condiciones prevalecen, ensayar veinte unidades adicionales. Los requisitos se cumplen si no más de tres unidades de las treinta unidades de dosificación están fuera del intervalo de, 85,0 a 115,0 % del valor declarado, ninguna unidad está fuera del intervalo de 75,0 a 125,0 % del valor declarado y la desviación estándar relativa no es mayor a 7,8 %.

*Aerosoles dosificadores:* a menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente, los requisitos para la uniformidad se cumplen si la cantidad de principio activo liberado en no más de una de las diez unidades de dosificación, determinada según el método de *Uniformidad de contenido* cae fuera del intervalo de 75,0 a 125,0 % del valor declarado y ninguna unidad está fuera del intervalo de 65,0 a 135,0 % del valor declarado. Si dos o tres unidades de dosificación se encuentran fuera del intervalo de 75,0 a 125,0 % del valor declarado, pero no fuera del intervalo de 65,0 a 135,0 % del valor declarado, ensayar veinte unidades adicionales. Los requisitos se cumplen si no más de tres unidades de las treinta unidades de dosificación están fuera del intervalo de 75,0 a 125,0 % del valor declarado y ninguna unidad está fuera del intervalo de 65,0 a 135,0 % del valor declarado.

NOTA: una unidad de dosificación se define como el líquido obtenido accionando la válvula, tantas veces como se indique en el rótulo, para obtener la dosis recomendada. Seguir las indicaciones de uso indicadas en el rótulo. Para la obtención de la unidad de dosificación del inhalador, proceder según se indica en el ensayo para *Uniformidad de contenido de la dosis* en <390>.

*Ensayos farmacéuticos para aerosoles*

*Criterio B:* Si el promedio de los límites especificados en la definición de potencia de cada producto ( $X_p$ ) en la monografía correspondiente (especificación para el ensayo de valoración) es mayor de 100,0 %.  $X_p > 100$

Debemos considerar las siguientes tres opciones, a saber:

(1) Si el valor del promedio de las unidades de dosificación ensayadas ( $X$ ) es 100 o menos,  $X \leq 100$ , los requisitos son como en A). Este criterio no es de Farmacopea pero es de uso habitual.

(2) Si el valor del promedio de las unidades de dosificación ensayadas ( $X$ ) es mayor o igual al promedio de los límites especificados en la definición de potencia en la monografía correspondiente ( $X_p$ ),  $X \geq X_p$ , los requisitos son los descritos en (A), excepto que las palabras *valor declarado* se reemplazan por las palabras "*valor declarado multiplicado por el promedio de los límites especificados en la definición de potencia en la monografía correspondiente dividido 100*". Los intervalos resultantes son:

$$[85,0 \cdot X_p/100 - 115,0 \cdot X_p/100]$$

$$[75,0 \cdot X_p/100 - 125,0 \cdot X_p/100]$$

(3) Si el valor promedio de las unidades de dosificación ensayadas ( $X$ ) está entre 100 % y el promedio de los límites especificados en la definición de potencia en la monografía correspondiente ( $X_p$ ),  $100 < X < X_p$ , los requisitos son los descritos en (A), excepto que las palabras *valor declarado* se reemplazan por las palabras "*valor declarado multiplicado por el valor promedio de las unidades de dosificación ensayadas (expresado como porcentaje del valor declarado) dividido 100*". Los intervalos resultantes son:

$$[85,0 \cdot X/100 - 115,0 \cdot X/100]$$

$$[75,0 \cdot X/100 - 125,0 \cdot X/100]$$

2. *Farmacopea de Estados Unidos -USP 35* (armonizado con los textos de Farmacopea Europea y Farmacopea Japonesa).

*Método Uniformidad de peso:* este método puede aplicarse para las siguientes formas farmacéuticas:

- Soluciones contenidas en envases de dosis única y en cápsulas blandas

- Sólidos (incluidos los polvos, gránulos y sólidos estériles) envasados en envases unitarios y que no contengan sustancias activas o inactivas agregadas.
- Sólidos (incluidos los estériles) envasados en envases unitarios, con o sin sustancias activas o inactivas agregadas, que hayan sido preparados por liofilización a partir de soluciones verdaderas en sus envases finales y que declaren este método de preparación
- Cápsulas duras, tabletas sin cubierta o tabletas recubiertas con películas que contengan 25 mg o más de un fármaco que corresponda al 25% o más, en peso, de la unidad de dosificación o, en el caso de cápsulas duras, el contenido de las cápsulas, excepto que se demuestre la uniformidad de otros fármacos presentes en proporciones menores en cumplimiento de los requisitos de uniformidad de contenido.

En este método la valoración del/los principio/s activo/s se realiza, en una muestra representativa del lote en estudio utilizando un método analítico apropiado. El resultado se expresa en porcentaje de la cantidad declarada. Se asume que la concentración del principio activo en la unidad de dosificación es uniforme. Se seleccionan no menos de 30 unidades de dosificación. El procedimiento varía según la forma farmacéutica, a saber:

*Tabletas sin cubierta o recubiertas con película:* se pesan con exactitud 10 unidades individualmente. Se calcula el contenido, expresado como porcentaje de la cantidad declarada, a partir del peso de la tableta individual y del resultado de la valoración. Se calcula el valor de aceptación.

*Cápsulas duras:* se pesan con exactitud 10 unidades individualmente, teniendo cuidado de preservar la identidad de cada una de ellas. Se retira el contenido de cada cápsula por un medio adecuado. Se pesan individualmente con exactitud las cubiertas vacías y se calcula para cada cápsula, el peso neto de su contenido. Luego, el contenido de principio activo de cada cápsula a partir del peso neto del contenido de la cápsula individual y del resultado de la valoración, y por último, el valor de aceptación.

*Cápsulas blandas:* se pesan con exactitud 10 cápsulas intactas individualmente, teniendo cuidado de preservar la identidad de cada una de

ellas. Se cortan y abren las mismas con ayuda de un elemento cortante seco, limpio y adecuado y se retira el contenido lavando con un disolvente adecuado. Se espera que el disolvente ocluido se evapore de las cubiertas a temperatura ambiente por 30 minutos aproximadamente. Se pesan las cubiertas y se calcula el contenido neto. Luego, el contenido de principio activo en cada cápsula a partir del peso neto del contenido de la cápsula individual y del resultado de la valoración, y por último, el valor de aceptación.

*Formas farmacéuticas sólidas diferentes de tabletas y cápsulas:* se procede del mismo modo que para cápsulas duras.

*Formas farmacéuticas líquidas:* se pesan con exactitud la cantidad de líquido que se retira de cada uno de 10 envases individuales en condiciones normales de uso. Se calcula el contenido de principio activo en cada envase a partir de la masa de producto retirada de los envases individuales y del resultado de la valoración, y luego, el valor de aceptación.

#### *Método Uniformidad de contenido*

Se seleccionan no menos de 30 unidades y se procede según la forma farmacéutica, a saber:

*Formas farmacéuticas sólidas:* se valoran 10 unidades individualmente usando un método analítico apropiado. Se calcula el valor de aceptación.

*Formas farmacéuticas líquidas o semisólidas:* se valoran 10 unidades individualmente usando un método analítico apropiado. Se realiza la valoración sobre la cantidad de material bien mezclado que se retira de un envase individual en condiciones normales de uso y se expresan los resultados como la dosis entregada. Se calcula el valor de aceptación.

#### *Cálculo del valor de aceptación:*

El valor de aceptación (VA) se calcula a partir de la siguiente ecuación

$$VA = \frac{M - X}{k} + ks \quad (\text{Ec. 1})$$

M: valor de referencia que toma distintos valores (ver más adelante)

X: media de los contenidos individuales, expresados como *Porcentaje Sobre Valor Declarado (%SVD)*



$k$ : constante de aceptabilidad. Toma distintos valores según la cantidad de unidades ensayadas.

si  $n=10$ ,  $k=2,4$

si  $n=30$ ,  $k=2,0$

$n$ : número de unidades ensayadas

$s$ : desviación estándar de la muestra.

Caso 1: Se aplica cuando  $T$  es  $\leq 101,5\%$  .

(a) Si  $98,5\% \leq X \leq 101,5\%$        $M = X$  y  $VA = k s$

(b) Si  $X < 98,5\%$        $M = 98,5\%$  y  $VA = |98,5 - X| + k s$

(c) Si  $X > 101,5\%$        $M = 101,5\%$  y  $VA = |X - 101,5| + k s$

Caso 2: Se aplica cuando  $T$  es  $> 101,5\%$

(a) Si  $98,5\% \leq X \leq T$        $M = X$  y  $VA = k s$

(b) Si  $X < 98,5\%$        $M = 98,5\%$  y  $VA = |98,5 - X| + k s$

(c) Si  $X > T$        $M = T$  y  $VA = |X - T| + k s$

Donde  $T$  corresponde al contenido deseado por unidad de dosificación al momento de la fabricación, expresado como porcentaje de la cantidad declarada. A menos que se indique de otro modo,  $T$  es 100% o es el contenido deseado aprobado por el fabricante por unidad de dosificación.

### *Criterios de aceptación*

Se cumple el ensayo de uniformidad de unidades de dosificación si:

- El valor de aceptación de las primeras 10 unidades ensayadas es menor o igual a  $L_1\%$ . (primera etapa)

Si es mayor, se deben analizar 20 unidades más y calcular el nuevo valor de aceptación Se cumple con los requisitos si:

- El valor de aceptación de las 30 unidades es menor o igual que  $L_1$ , y
- El contenido individual de principio activo de cada una de las unidades de dosificación está dentro del intervalo  $[1 + (0,01 \cdot L_2)]M$  (segunda etapa) donde  $L_1=15$  y  $L_2=25$

## Preguntas Orientadoras

1. Indique el objetivo del ensayo de Uniformidad de Unidades de Dosificación
2. describa los métodos mediante los cuales se puede verificar la Uniformidad de Unidades de Dosificación
3. Indique los criterios en los que se basa la aplicación de los métodos descritos en la pregunta anterior
4. En qué se basan los criterios de aceptación del Ensayo de Uniformidad de Unidades de Dosificación de Farmacopea Argentina VII Ed
5. Cómo se calcula el valor de aceptación según USP 35 y cuáles son los criterios de aceptación?

## Test de Autoevaluación

1. El ensayo de uniformidad de unidades de dosificación es una prueba de calidad para:
  - a) materia prima
  - b) producto terminado
  - c) materia prima y producto terminado
2. El ensayo de Uniformidad de Unidades de Dosificación permite:
  - a) verificar que cada unidad de dosificación de un lote en estudio, contenga una cantidad de principio activo dentro de un intervalo estrecho alrededor de la cantidad declarada
  - b) inferir la homogeneidad de cada unidad de dosificación de un lote
  - c) verificar que cada unidad de dosificación de un lote en estudio, contenga una cantidad de principio activo dentro de un intervalo estrecho alrededor de la cantidad declarada y así inferir la homogeneidad del mismo

3. El ensayo de Uniformidad de Unidades de Dosificación se puede demostrar mediante:
  - a) El método de *uniformidad de peso o de contenido*, según corresponda
  - b) El ensayo de disolución
  - c) El método de los ceros cruzados
  
4. Los contenidos de principio activo en las unidades de dosificación ensayadas, se calculan valorando individualmente cada una de ellas en
  - a) el método de uniformidad de peso
  - b) el método de uniformidad de contenido
  - c) en ambos métodos
  
5. El método de *Uniformidad de peso* puede aplicarse cuando el producto a ensayar contiene 50 mg o más de un principio activo el cual corresponde al 50 % o más del peso de la unidad
  - a) según USP 35
  - b) según FA VII Ed
  - c) según Farmacopea Japonesa
  
6. El método de Uniformidad de peso puede aplicarse cuando el producto a ensayar contiene 25 mg o más de un principio activo el cual corresponde al 25 % o más del peso de la unidad
  - a) según USP 35
  - b) según FA VII Ed
  - c) según Farmacopea Japonesa
  
7. Según FA VII Ed, si el promedio de los límites especificados en la definición de potencia de cada producto en la monografía correspondiente es 100,0 % o menos, se aplica:
  - a) Criterio A

- b) Criterio B
  - c) Criterio C
8. Según FA VII Ed Si el promedio de los límites especificados en la definición de potencia de cada producto en la monografía correspondiente es mayor de 100,0 %, se aplica:
- a) Criterio A
  - b) Criterio B
  - c) Criterio C
9. Según USP 35, el criterio de aceptación para las primeras 10 unidades ensayadas exige que
- a)  $VA \leq L_{1\%}$
  - b)  $VA > L_{1\%}$
  - c)  $VA \leq L_{2\%}$
  - d)  $VA \leq L_{2\%}$
10. Según USP 35, el criterio de aceptación para la segunda etapa, exige que
- a)  $VA \leq L_{2\%}$
  - b)  $VA > L_{1\%}$
  - c)  $VA \leq L_{1\%}$  y el contenido individual de principio activo de cada una de las unidades de dosificación esté dentro del intervalo  $[1 \pm (0,01.L_2)]M$

## Bibliografía

1. Ministerio de Salud – ANMAT. *Farmacopea Argentina*. VII ed. (2003) Buenos Aires.
2. Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 35) (2011) Rockville.