

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE
GUATEMALA
Facultad de Ciencias y Humanidades



Evaluación de la conductividad del agua
y el porcentaje de disolución de
Prednisona USP

Trabajo de graduación presentado por
Marco Antonio Ramos González para optar al grado
académico de Licenciado en Química Farmacéutica

Guatemala
2019

Evaluación de la conductividad del agua
y el porcentaje de disolución de
Prednisona USP

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA
Facultad de Ciencia y Humanidades



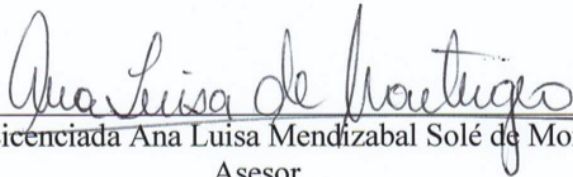
Evaluación de la conductividad del agua
y el porcentaje de disolución de
Prednisona USP

Trabajo de graduación presentado
por Marco Antonio Ramos González para optar al
grado académico de
Licenciado en Química Farmacéutica

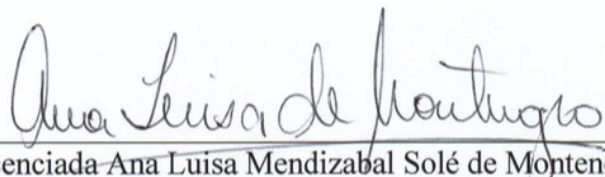
Guatemala


2019

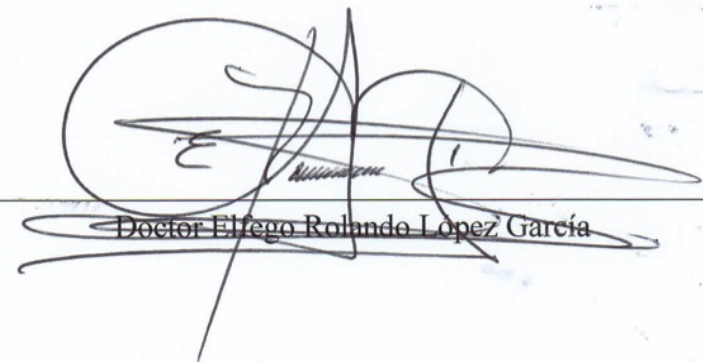
Vo. Bo. :

(f) 
Licenciada Ana Luisa Mendizabal Solé de Montenegro
Asesor

Tribunal Examinador:

(f) 
Licenciada Ana Luisa Mendizabal Solé de Montenegro
Asesor

(f) 
Licenciada María Purificación Moreno

(f) 
Doctor Elfege Rolando López García

Fecha de aprobación: Guatemala 2 de diciembre de 2019

PREFACIO

La elaboración de esta tesis surgió del interés personal de profundizar más en el tema de la conductividad del agua y cómo esta afecta el ensayo de disolución, específicamente la calificación de desempeño del disolutor con aparato 2. La calificación de los equipos es de gran importancia debido a que esto nos da seguridad de que el equipo esté funcionando correctamente y que los resultados que genera el equipo sean válidos. En la metodología de la USP para calificar desempeño de disolutores con el aparato 1 y 2, se utilizan tabletas estándar de calibración del principio activo prednisona. Sin embargo, en la práctica se ha encontrado variación en los resultados del ensayo de disolución dentro de un mismo lote de tabletas de estándar de referencia. Esta variación en los resultados del ensayo de disolución dentro de un mismo lote de tabletas de estándar de referencia. Esta variación en el resultado provoca que la prueba de desempeño tenga que desarrollarse varias veces, traducándose en un elevado costo para el laboratorio que está calificando el equipo.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS: “Porque en él fueron creadas todas las cosas, las que hay en el cielo y las que hay en la tierra, visible e invisibles; sean tronos, sean dominios, sean principados, sean potestades; todo fue creado por medio de él y por él.

A MIS PADRES: Lissette y Marco Antonio Ramos, gracias por siempre ser un ejemplo para mí y darme la oportunidad de estudiar, por siempre confiar en mí y siempre apoyarme en todo.

A MI FAMILIA: Gracias por siempre apoyarme y por sus muestras de cariño.

A MIS AMIGOS: Gracias por siempre estar apoyándome y animándome en esta etapa.

A MI ASESORA: Ana Luisa Mendizábal por ayudarme a realizar este proyecto, por siempre brindarme su apoyo para cualquier duda que surgiera.

AL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA: Por brindarme el apoyo necesario para finalizar mi carrera y darme educación de calidad.

CONTENIDO

PREFACIO.....	iv
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	vii
ÍNDICE DE TABLAS.....	viii
RESUMEN.....	ix
CAPÍTULOS	
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO CONCEPTUAL.....	2
A. Antecedentes.....	2
B. Justificación.....	3
C. Planteamiento del problema.....	4
D. Alcances y límites.....	4
III. MARCO TEÓRICO.....	5
A. Conductividad.....	5
B. Disolución y desintegración.....	7
C. Disolución.....	8
D. Equipo de disolución.....	9
E. Calificación.....	11
F. Calificación de desempeños aparatos 1 y 2.....	14
G. Parámetros que afectan la disolución.....	15
H. Prednisona.....	19
IV. MARCO METODOLÓGICO.....	20
A. Objetivos.....	20
B. Hipótesis.....	20
C. Variables.....	20
D. Población.....	21
E. Muestra.....	21
F. Diseño de investigación.....	21
G. Procedimiento.....	21

H. Análisis estadístico	22
V. MARCO OPERATIVO	23
VI. RESULTADOS	24
VII. DISCUSIÓN	27
VIII. CONCLUSIONES	29
IX. RECOMENDACIONES	30
X. GLOSARIO	31
XI. BIBLIOGRAFÍA	33
XII. APÉNDICE	37

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración No. 1 Certificado de comprimidos de prednisona USP.....	37
Ilustración No. 2 Certificado de estándar de referencia de prednisona USP.....	38
Ilustración No. 3 Certificado de calificación del disolutor.....	39
Ilustración No. 4 Certificado de calificación de desempeño- aparato 1 canastas.....	45
Ilustración No 5. Certificado de calificación de desempeño Aparato 2	46
Ilustración No. 6 Certificado de calificación de balanza analítica	47
Ilustración No. 7 Certificado de calificación de conductímetro	51
Ilustración No. 8 Certificado de calificación de termómetro de líquido en vidrio.....	53

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla No. 1 Porcentaje de disolución de comprimidos de Prednisona USP en aguas con tres diferentes conductividades.	24
Tabla No. 2 Prueba de Kruscal Wallis para las aguas con tres diferentes conductividades y el porcentaje de disolución de comprimidos de Prednisona USP	25
Tabla No. 3 Comparación por pares a través de los valores-p de Mann-Whitney.	25
Tabla No. 4 Conductividad del agua antes y después de ser filtrada	26
Tabla No. 5 Media geométrica y porcentaje de coeficiente de varianza (%CV)	26

RESUMEN

El ensayo de disolución es una prueba fundamental en el control de calidad para las formas farmacéuticas sólidas orales, cuyos principios activos deben ser biodisponibles; para asegurar esta característica los resultados deben tener validez por lo que, es necesario que el disolutor se encuentre calificado. En la metodología de la USP para calificar el desempeño de disolutores con aparato 1 y 2, se utilizan comprimidos de prednisona estándar. Sin embargo, en la práctica se ha encontrado variación de los resultados dentro de un mismo lote de comprimidos de prednisona, lo cual puede ser ocasionado por la conductividad del agua. El propósito de esta investigación fue estudiar si la conductividad del agua afecta el porcentaje de disolución de los comprimidos de Prednisona USP, para el ensayo de calificación de desempeño del disolutor con aparato 2. Este objetivo se alcanzó mediante el desarrollo del ensayo de calificación de desempeño del disolutor con Aparato 2, para lo cual se utilizaron 54 tabletas de Prednisona USP, 18 tabletas para cada una de las tres diferentes conductividades. El mayor porcentaje de disolución del comprimido de Prednisona USP fue el de la conductividad 3, en un rango de 5.00-5.50 μ S/cm, (55.33%) seguido de la conductividad 2, en un rango de 3.00-3.50 μ S/cm, (50.74%) y el menor porcentaje de disolución en la conductividad 1, en un rango de 0.50-1.00 μ S/cm, (45.13%). Los datos que se presentan en esta investigación demuestran que hay relación entre la conductividad del agua y el porcentaje de disolución de los comprimidos de Prednisona USP. Asimismo, se determinó que la conductividad del agua afecta el ensayo de calificación de desempeño del disolutor con Aparato 2.

I. INTRODUCCIÓN

Los ensayos de disolución son parte importante para el desarrollo y aseguramiento de calidad de los productos farmacéuticos. La disolución en el desarrollo de nuevos productos sirve como una guía para el diseño, optimización y selección de la formulación correcta para los ensayos clínicos. Asimismo los ensayos utilizados para asegurarse que haya consistencia en la calidad de los lotes que se han fabricado (U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, 1997).

En la metodología de la USP para calificar desempeño de disolutores con el aparato 1 y 2, se utilizan tabletas estándar de calibración del principio activo prednisona. Durante la calibración, al analista se le provee con una serie de rangos que necesitan ser alcanzados por cada una de las tabletas de prednisona. Los resultados de la calibración muestran al analista si el equipo está en condiciones para su uso. Sin embargo, en la práctica se ha encontrado variación en los resultados del ensayo de disolución dentro de un mismo lote de tabletas de estándar de referencia. Esta variación en el resultado provoca que la prueba de desempeño tenga que desarrollarse varias veces, traduciéndose en un elevado costo para el laboratorio que está calificando el equipo. Por lo que, es necesario determinar qué factores pueden influir en la variación de los resultados. En esta investigación se evaluó la relación que tiene la conductividad del agua, que se utiliza para la prueba de desempeño del disolutor con el aparato 2, y el porcentaje de disolución de las tabletas de Prednisona USP.

II. MARCO CONCEPTUAL

A. Antecedentes

A pesar de los estudios realizados, se sigue teniendo problema con el método oficial de la USP para calificar el desempeño de disolutores con el aparato 1 y 2 por lo que, se busca determinar si hay factores que no han sido estudiados tales como la conductividad del agua utilizada en el ensayo, la cual puede afectar la velocidad y porcentaje de disolución del principio activo que se utiliza para realizar dichos ensayos, la prednisona. La presente investigación pretende estudiar el efecto que tiene la conductividad del agua en los ensayos de disolución con el estándar de referencia Prednisona USP.

Eaton *et al.*, diseñaron un experimento para evaluar nueve variables para determinar la contribución que tenía cada una de ellas, por sí solas y combinadas en el porcentaje de disolución y desviaciones del estándar, prednisona, en los resultados. Las nueve variables que se evaluaron fueron temperatura, oscilación del eje, velocidad de rotación, centrado del vaso, inclinación del vaso, altura de la paleta, nivelación de la placa base, tipos de vasos y niveles de deaeración. Observaron que varios resultados en el ensayo de disolución no estaban dentro de los límites de la aceptación de la USP, a pesar de que mantuvieron las variables dentro de los valores recomendados. Al examinar las desviaciones de los resultados, encontraron que 5 variables y combinaciones de las variables, eran estadísticamente significativas: tipo de vaso, nivel de desaireación, altura de la paleta, altura de la paleta-interacción tipo de vaso y altura de la paleta- nivel de interacción de la desaireación(Eaton *et al.*, 2007). También se encontró que otras variables que se examinaron como; la temperatura, centrado del vaso, inclinación del vaso y nivelación de la placa base no fueron estadísticamente significativas entre los rangos explorados en el estudio.

Deng *et al.*, identificaron variables claves en la disolución asociados con los lotes USP P Prednisona y el ensayo para calificar el desempeño del disolutor. Utilizando cinco diferentes disolutores de diferentes fabricantes, cuatro analistas determinaron los porcentajes de prednisona utilizando el Aparato de disolución 1, cesta, y el Aparato 2, paleta en cada equipo. Realizaron 6 réplicas del experimento con cada combinación analista-disolutor usando de 6 a 8 tabletas en cada experimento. El análisis estadístico realizado demostró que el factor que más influyó en la disolución, fueron los diferentes disolutores que utilizaron. Mientras que los lotes de P Prednisona no contribuyeron significativamente a la variabilidad de la disolución. Las contribuciones de los analistas y el procedimiento analítico tampoco influyeron en la disolución(Deng *et al.*, 2008).

B. Justificación

En este trabajo de investigación, se evaluó la relación entre la conductividad del agua, utilizada para el ensayo de calificación del disolutor con el aparato 2, y el porcentaje de disolución de la Prednisona USP. Esto se realizará, realizando el ensayo de calificación del disolutor con agua purificada con tres diferentes conductividades y el estándar de referencia prednisona USP.

Los ensayos de disolución son de importancia al momento de desarrollar y asegurar la calidad de los productos farmacéuticos. Este ensayo sirve como guía para el diseño, optimización y selección de la formulación correcta para los ensayos clínicos. También es uno de los ensayos utilizados para asegurarse que haya consistencia en la calidad de los lotes que se han fabricado.

El informe 44 de la OMS indica literalmente: “El laboratorio debe establecer, implementar y mantener procedimientos operativos estandarizados escritos y autorizados incluyendo, pero no limitados a operaciones técnicas y administrativas, tales como: (i) la calificación de equipos; (k) mantenimiento preventivo y verificación de instrumentos y equipos.”

De allí que es normativo que los disolutores deben cumplir con lo indicado con el informe 44 de la OMS. En Guatemala la entidad reguladora acepta las siguientes bibliografías y sus suplementos; Farmacopea Británica, Farmacopea de los Estados Unidos y Formulario Nacional (USP), Farmacopea Europea, Farmacopea Francesa, Farmacopea Helvética, Farmacopea Internacional y Farmacopea Japonesa. Sobre dichos textos, la Farmacopea de los Estados Unidos y Formulario Nacional (USP/NF) tienen preeminencia.

La Farmacopea de los Estados Unidos de América y la Farmacopea Mexicana, establecen además de esta calificación mecánica, la prueba de “Aptitud del Aparato” o prueba de desempeño. Sin embargo, publicaciones recientes demuestran que la varianza en los resultados del ensayo de disolución o desempeño dentro de un mismo lote de tabletas estándar de referencia pueden conducir a la irreproducibilidad en las mediciones de disolución.

En otros estudios se ha investigado los distintos factores que pueden afectar el ensayo de calificación. Pero la conductividad del agua utilizada en el ensayo de disolución con tabletas estándar USP de prednisona 10mg, es un factor no ha sido reportado en publicaciones farmacéuticas y científicas que puede ser una de las causas que haga fallar la prueba de desempeño en el apartado 2 o paletas en un disolutor que ha sido calificado mecánicamente en forma satisfactoria.

Esta falla provoca que la prueba deba repetirse varias veces hasta que el equipo logré cumplir con los rangos de aceptación de disolución. Causando que se pierda tiempo en la calificación de un equipo que se supone que tiene todas las características para funcionar correctamente, esta pérdida de tiempo se traduce también en pérdidas económicas ya que el equipo no se puede utilizar para realizar las pruebas para las cuales fue destinado mientras no pase esta prueba de aptitud. A esto hay que agregar el costo de las tabletas de referencia que se deben de utilizar cada vez que la prueba es fallida.

Por lo que, este trabajo plantea estudiar el efecto de la conductividad del agua como un factor, no reportado, que hace que la prueba de desempeño o aptitud fallen a la hora de correr la prueba de disolución, con el aparato número 2 o paletas. Los datos que genere este estudio pueden servir como una guía para la estandarización del agua purificada que debe de ser utilizada en los ensayos de calificación del disolutor con aparato 2.

C. Planteamiento del problema

¿Cómo afecta la conductividad del agua la calificación del desempeño o aptitud del Aparato 2 del equipo disolutor?

D. Alcances y límites

Mediante este estudio se determinó cómo la conductividad del agua afecta el porcentaje de disolución de la prednisona siguiendo la metodología del ensayo de calificación del disolutor para el aparato 2 establecida por la Farmacopea Americana USP 41.

Se utilizaron 3 aguas con distintas conductividades, con cada una de ellas se realizó, en triplicado, la metodología de calificación química del equipo disolutor utilizando únicamente el Aparato 2 de disolución y las tabletas estándar de prednisona USP. Para todas las pruebas que se realizaron se utilizaron únicamente un aparato disolutor.

En este proyecto no se propuso una nueva metodología para la calificación química del equipo disolutor para el Aparato 2, ni se analizaron otras variables aparte de la conductividad.

III. MARCO TEÓRICO

A. Conductividad

La ley de Ohm establece que los amperios (I) que fluyen en un conductor son directamente proporcionales a la fuerza electromotiva aplicada E (volteos) e inversamente proporcional a la resistencia R (ohms) del conductor:

$$I = \frac{E}{R}$$

Al recíproco de la resistencia se le conoce como conductancia (G), esta se mide en el recíproco de Ohms, por lo que se utiliza siemens (S). La resistencia de una muestra homogénea, la longitud (l) y la sección transversal (a), es dada por:

$$R = \frac{(\rho \times l)}{a}$$

Donde ρ es una característica propia del material, llamada la resistencia. En unidades del sistema Internacional l y a serán medidas en metros y metros cuadrados respectivamente, por lo que ρ es referida en metros cúbicos del material, y

$$\rho = \frac{(R \times a)}{l}$$

Es medida en Ω metros. El recíproco de la resistencia es la conductividad, κ , que en unidades del Sistema Internacional es $\Omega^{-1}\text{m}^{-1}$ (Vogel, Jeffery, & Vogel, 1989).

La conductividad es una medida de la propiedad del agua de conducir corriente eléctrica. La habilidad de conducir electricidad está directamente relacionada con la concentración de iones en el agua, estos conducen electricidad debido a sus cargas positivas y negativas(Vogel, Jeffery, & Vogel, 1989).

Cuando los electrolitos se disuelven en agua, se dividen en cargas positivas, cationes y cargas negativas, aniones. Mientras las sustancias disueltas se separan en el agua, la concentración de las cargas positivas y negativas se mantienen iguales. Por lo que, la conductividad del agua va a aumentar con los iones agregados, pero eléctricamente se va mantener neutral(The USGS Water Science School, 2016). La conductividad de una solución electrolítica a cualquier temperatura depende únicamente en los iones presentes y su concentración. Cuando una solución con electrolitos

es diluida, la conductividad va a disminuir, debido a que hay menos iones por milímetro de la solución para llevar la corriente.

Como el agua pura, sin ninguna impureza, contiene dos iones H^+ y OH^- , que son la causa de la conductividad del agua ultra pura, $0.0550\mu S/cm$ a $25^\circ C$. Si a esta se le agrega iones adicionales, la conductividad va a aumentar (Andrej Grabowski, 2010). Los iones provienen de sales disueltas y de materiales inorgánicos, como el cloro, nitrato, sulfato, aniones de fosfato o sodio, magnesio, calcio, hierro y cationes de aluminio. Los compuestos orgánicos como el aceite, los fenoles, alcoholes y azúcar no conducen electricidad muy bien, por lo que, tienen conductividad muy baja en agua (United States Environmental Protection Agency, 2012).

La conductividad del agua es muy sensible a la presencia de diferentes iones, por lo que, puede ser contaminada fácilmente por el contacto con otras sustancias como tanques, botellas, tuberías, aire, etc. (Andrej Grabowski, 2010) Con el contacto de gases, estos se disolverán en el agua. La mayoría de ellos, nitrógeno, oxígeno y argón, no tienen influencia en la conductividad del agua, pero el dióxido de carbono si reacciona con el agua causando que aumente la conductividad (Andrej Grabowski, 2010).

La conductancia específica es la medida de la conductividad a $25^\circ C$. Este es el método estandarizado para reportar la conductividad debido a que la temperatura del agua afecta la medición de la conductividad. Por lo que, reportar la conductividad a $25^\circ C$ permite comparar los datos fácilmente (United States Geological Survey Water-Supply, 1988). La conductancia específica se reporta en $\mu S/cm$ a $25^\circ C$ (Wagner, R.J, Boulger Jr, & Oblinger, C.J, 2006).

1. Medición de la conductividad

Para medir la conductividad de una solución, se coloca en una celda que contiene un par de electrodos de platino. Debido a que es muy difícil medir el área de los electrodos y la distancia de separación entre ellos para tener medidas exactas de la conductividad, se debe de evaluar la constante de celda por calibración con una solución de conductividad conocida. Actualmente es común que el fabricante determine la constante de celda y permitir que se realicen medidas en un rango grande de conductividades (Vogel, Jeffery, & Vogel, 1989).

Las mediciones se realizan conectando las celdas a un conductímetro que provee una corriente alterna a una frecuencia de $100Hz$ a la celda. El uso de una corriente alterna reduce la posibilidad de que ocurra electrolisis y cause polarización en los electrodos, pero introduce la complicación de que la celda tiene capacitancia en adición a la resistencia. Los conductímetros modernos tienen un circuito eléctrico sofisticado que elimina el efecto de capacitancia y puede medir un rango amplio de conductividades.

Poseen un sensor de temperatura, que puede ser un termómetro con resistencia de platino que a veces está incorporado en la celda de conductividad. Este automáticamente va a corregir las conductividades medidas a una temperatura mayor a 25°C, temperatura a la cual el aparato está calibrado. La celda de conductividad limpia es cargada con la solución cuya conductividad se va a medir y el resultado es desplegado en la pantalla del conductímetro(Vogel, Jeffery, & Vogel, 1989).

2. Aplicaciones de mediciones de conductividad directa

La pureza del agua destilada o desionizada normalmente es chequeada por la medición de la conductividad. La conductividad del agua purificada es $5 \times 10^{-8} \Omega^{-1} cm^{-1}$ y la traza más pequeña de impureza lleva a un aumento en la conductividad. La medición de la conductividad se emplea en los laboratorios para chequear la operación del intercambio de iones de las unidades que producen agua desionizada, igualmente en la industria se utiliza la conductimetría para controlar procesos donde se utiliza agua purificada(Vogel, Jeffery, & Vogel, 1989).

Hay aplicaciones en la industria que son importantes, como el control de agua para la alimentación y purga de la caldera en grandes plantas generadoras de vapor. La conductividad también es utilizada para monitorear la contaminación en ríos y lagos , en la oceanografía, se utiliza la conductimetría para determinar los valores de salinidad(Vogel, Jeffery, & Vogel, 1989).

B. Disolución y desintegración

Las tabletas siguen siendo la dosis oral más utilizada en la actualidad. Las tabletas son una forma farmacéutica, que usualmente se preparan con excipientes farmacéuticos adecuados. En los productos sólidos de administración oral, las propiedades de liberación son influenciados por la desintegración de las partículas. En algunos casos, donde la desintegración es lenta, la proporción de disolución se puede ver influenciada y también puede afectar la exposición sistemática del principio activo afectando la biodisponibilidad y la bioequivalencia. La composición de las tabletas debería garantizar que se van a desintegrar y disolver en el tracto gastrointestinal superior. Las propiedades fisicoquímicas de la forma farmacéutica pueden influenciar la desintegración de la tableta y subsecuentemente la disolución(Jennifer Dressman & Johannes Krämer, 2005).

Tanto la disolución como la desintegración son parámetros de vital importancia en el desarrollo del producto, con la desintegración usualmente considerada como un proceso de primer orden y la disolución de las partículas del fármaco como proporcionales a la diferencia en la concentración de las partículas en la superficie y en la solución(Shah VP, 2001). La desintegración usualmente es un reflejo de la formulación y el método de manufactura, mientras que la disolución refleja el efecto de la

solubilidad y el tamaño de las partículas del material sin procesar, pero también puede ser influenciado por la formulación y la manufactura(Jennifer Dressman & Johannes Krämer, 2005)

Usualmente se asume que la disolución del fármaco de la superficie de la tableta intacta es despreciable, entonces que la desintegración es esencial para aumentar el área de superficie provocando que el fármaco se disuelva. Sin embargo, la desintegración por si sola no es un indicador del proceso de disolución, por lo tanto, la prueba de desintegración de calidad puede no ser un indicador adecuado de qué también se va a liberar el principio activo *in vivo*. Solamente cuando se haya evaluado que hay una relación directa entre la desintegración y la disolución, se puede considerar hacer la prueba de desintegración(Jennifer Dressman & Johannes Krämer, 2005).

Como las pruebas de desintegración, los ensayos de disolución no prueban conclusivamente la liberación del principio activo *in vivo*, pero la disolución sirve para establecer si el fármaco puede estar disponible para la absorción, en términos de estar en la solución para ser absorbido(Jennifer Dressman & Johannes Krämer, 2005).

C. Disolución

Los ensayos de disolución son una parte importante para el desarrollo y aseguramiento de calidad de los productos farmacéuticos. La disolución al momento de realizar el desarrollo de nuevos productos sirve como una guía para el diseño, optimización y selección de la formulación correcta para los ensayos clínicos. Es uno de los ensayos utilizados para asegurarse que haya consistencia en la calidad de los lotes que se han fabricado. También es una herramienta que permite evaluar el desempeño del producto, si hubo cambios en las formulaciones, sitio de manufactura, en conjunto con la bioequivalencia en humanos, si es necesario(U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, 1997).

Fisicoquímicamente la disolución se define como: “el proceso en que una sustancia sólida entra en la fase del solvente para formar una solución”(Banakar UV, 1991). La disolución del fármaco es un proceso de varios pasos que involucra una serie de reacciones heterogéneas entre las fases soluto-soluto, solvente-solvente y en la interfaz soluto -solvente(Pillai, V & Fassih R, 1999). Las reacciones heterogéneas que constituyen la transferencia de masa suceden de la siguiente manera, remoción del soluto de la fase sólida, acomodación del soluto en la fase líquida y transporte del soluto fuera de la interface sólido/líquida a la fase mayoritaria(Jennifer Dressman & Johannes Krämer, 2005).

Desde el punto de vista de la administración del fármaco, la disolución del principio activo es el paso limitante para presentar el compuesto en forma de solución a las membranas que lo van a absorber. Las pruebas que caracterizan el comportamiento de disolución del fármaco, tomando en cuenta las de desintegración son realizadas usando métodos y aparatos que han sido estandarizados mundialmente, como parte de un esfuerzo de armonizar la fabricación farmacéutica y el control de calidad a nivel mundial. Los ensayos de disolución permiten dar características de la formulación ya que proveen apropiadamente información importante para la selección de excipientes y los grados o niveles de estos(Wen & Kinam Park, 2010).

El fármaco debe disolverse apropiadamente en el tracto gastrointestinal, previo a la penetración y la absorción. La absorción del fármaco luego de la administración oral sigue tres pasos: liberación, solubilización y penetración del fármaco. La disolución del fármaco está relacionada con la liberación y solubilización del fármaco. Cuando la correlación *in vitro-in vivo* se ha establecido, los ensayos de disolución pueden ser utilizados como sustitutos de los ensayos, de bioequivalencia hechos *in vivo* (U.S Department of Health and Humans Services, Food and Drug Administration , Center fro Drug Evaluation and Research, 1997b).

D. Equipo de disolución

1. Partes del aparato de disolución

El aparato de disolución consta de: un vaso, con o sin tapa de vidrio o un material inerte, un motor, un eje propulsor metálico, un baño de agua y un calentador.

El vaso debe estar sumergido parcialmente en un baño de agua que reciba calor de un dispositivo de calentamiento, como una camisa de calentamiento(The United States Pharmacopeial Convention, 2018). Durante la prueba, el baño de agua y el dispositivo de calentamiento mantiene la temperatura del interior del vaso a 37°C y garantiza que el fluido del baño se mantenga en movimiento suave y constante. Ninguna parte del equipo aumenta significativamente el movimiento y agitación por encima de los producidos por el elemento de agitación que gira con suavidad.

2. Aparatos

Existen 4 aparatos los cuales son los responsables de generar la agitación dentro del vaso. El aparato 1 está compuesto de una canastilla cilíndrica, el aparato 2 la paleta está compuesta por un aspa, el aparato 3 se compone de un grupo de vasos cilíndricos de vidrio de fondo plano y malla inerte, que se fijan a la parte inferior o superior de los cilindros oscilantes, el aparato 4, en cambio consta de una celda de flujo(The United States Pharmacopeial Convention, 2018).

El aparato 1 y 2, son lo que se utilizan con más frecuencia. La configuración de los aparatos es simple y ambos son simples de operar. El aparato 2 se recomienda utilizarse como el aparato principal cuando se están desarrollando métodos. Cuando se utiliza el aparato 2 se recomienda hundir la unidad posológica en el centro del vaso, para reducir la variabilidad. Si es necesario, se puede utilizar una herramienta para asegurarse que se hunda la unidad posológica(Wen & Kinam Park, 2010).

El aparato 3 y 4 se añadieron recientemente en la USP 22 de 1991. Ambos sistemas permiten cambios en el medio y en las condiciones hidrodinámicas para proveer condiciones *in vitro* más relevantes(Wen & Kinam Park, 2010). El aparato 3, un sistema de cilindros consiste en múltiples filas de vasos que pueden ser utilizados para contener diferentes medios. La tasa de inmersión y el tiempo que pasa sumergido se puede programar como se desee. El sistema tiene la ventaja de simular los cambios en los gradientes de pH, concentración de buffer, fuerzas iónicas y fuerzas mecánicas del tracto gastrointestinal. El aparato 3 crea condiciones hidrodinámicas muy buenas, debido a que crea un flujo constante alrededor de la muestra con la que se está realizando el ensayo(Wen & Kinam Park, 2010).

El aparato 4, es una celda de flujo continuo, que puede ser utilizado en un loop abierto o cerrado. El medio de disolución fluye continuamente en el sistema, provocando que no haya puntos muertos en el mezclado. El sistema permite usar una gran cantidad de solvente, que es una ventaja para los ensayos en fármacos que tienen poca solubilidad. Similar a la de los cilindros del aparato 3, tiene la ventaja de cambiar el medio con facilidad para compensar el gradiente de pH, concentración de buffer, fuerzas iónicas y fuerzas mecánicas del tracto gastrointestinal(Wen & Kinam Park, 2010).

E. Calificación

1. Definición de calificación

La calificación de sistemas son chequeos de calidad. Son parte de la validación de un producto(Jennifer Dressman & Johannes Krämer, 2005). La validación es definida como evidencia documentada que provee un alto grado de aseguramiento que un proceso en específico va a producir constantemente un producto que va a cumplir con las especificaciones y atributos de calidad (Food and Drug Administration, 1987). Un producto que está validado es considerado que es de mejor calidad que uno que no está validado(Jennifer Dressman & Johannes Krämer, 2005).

2. Tipos de calificación

Hay varios tipos de sistemas de calificación. La calidad de un sistema depende no solamente de la calificación luego del desarrollo del producto, pero también de la calificación que es realizada como parte del desarrollo del sistema(Jennifer Dressman & Johannes Krämer, 2005).

Los sistemas de calificación incluyen desarrollo de revisiones, desarrollo de pruebas y calificación de instrumento. Las pruebas de desarrollo son aquellas que prueban que el producto cumple con las especificaciones antes de que el equipo sea entregado al cliente. Las pruebas de desarrollo incluyen; pruebas de las unidades, pruebas del sistema y pruebas de conformidad. Las calificaciones de instrumentos son las pruebas que son realizadas luego que el equipo ya fue instalado en el laboratorio. Las calificaciones del equipo incluyen instalación, operación y desempeño(Jennifer Dressman & Johannes Krämer, 2005)

a. Revisión de desarrollo

Especificaciones, diseño y revisiones de códigos son las primeras calificaciones de equipo. La calidad no se puede probar en el producto, la calidad se debe construir en el producto. Revisar las especificaciones es la manera más eficiente y económica de quitar los defectos. Mientras va avanzando el producto en el ciclo de producción más difícil y caro se hace corregir los defectos. Durante cada fase de producción, hay chequeos de calidad que se deben de realizar. La revisión de defectos y de códigos son chequeos que se deben de realizar durante el desarrollo del producto(Jennifer Dressman & Johannes Krämer, 2005).

b. Pruebas de desarrollo

Las pruebas de desarrollo están compuestas por una gran variedad de pruebas para verificar y validar el producto. Hay varias pruebas que pueden ocurrir, como lo son prueba de unidades, pruebas de integración, pruebas de sistemas y pruebas regulatorias de conformidad(Jennifer Dressman & Johannes Krämer, 2005).

1) Pruebas de unidades

Es la prueba del software de las unidades individuales. La prueba verifica la integridad de los algoritmos y módulos del código. Este tipo de pruebas suele utilizarse una herramienta de software que prueba cada error que pueda ser producido intencionalmente durante la integración del sistema. Estas pruebas suelen realizarse por el desarrollador del software del equipo(Jennifer Dressman & Johannes Krämer, 2005).

2) Pruebas de integración

Es la siguiente prueba luego de la prueba individual de las unidades, involucra probar la funcionalidad de diferente módulo de código y partes del sistema. Usualmente, suelen desarrollar esta prueba los desarrolladores del software y personal de calidad. Los desarrolladores van a probar que el software funcione y cumple con las especificaciones del producto. Mientras que el personal de calidad verifica que los módulos integrados cumplan la función específica de los documentos(Jennifer Dressman & Johannes Krämer, 2005).

Las pruebas de sistema incluyen las pruebas beta y las pruebas de aplicación. Las pruebas beta es una prueba que es realizada por un cliente. Al cliente se le da el producto para que lo pruebe, usualmente con un plan bien definido de cómo piensa utilizar el sistema. Las pruebas de aplicación son realizadas por el fabricante, que simulan como el consumidor van a utilizar el producto(Jennifer Dressman & Johannes Krämer, 2005).

Las pruebas regulatorias es probar el producto para ver si cumple con los requerimientos regulatorios, usualmente todas las regulaciones son por autoridades regulatorias. Estas regulaciones son impuestas al fabricante, que desea cumplir con las regulaciones para poder vender en ciertos países(Jennifer Dressman & Johannes Krämer, 2005).

3) Pruebas de aplicación

Un aspecto clave para lograr realizar un producto de calidad, no es solo que el producto cumpla con el diseño, sino que también que el diseño logre satisfacer las necesidades del consumidor. Chequear el diseño en contra de las especificaciones se refiere a verificación. Mientras que chequear que el diseño cumpla con las necesidades del consumidor se le llama validación. Las pruebas de aplicación involucran realizar pruebas con el instrumento utilizando tal como el cliente lo utilizaría(Jennifer Dressman & Johannes Krämer, 2005).

c. Calificación de instrumentos

La calificación de instrumentos son las pruebas que se realizan luego que el equipo ha sido instalado para ser utilizado. La calificación de instrumentos incluye calificación de instalación, calificación de operación y calificación de desempeño. Estas pruebas verifican que el equipo este instalada, funcione y se desempeñe de acuerdo con las especificaciones del fabricante(Jennifer Dressman & Johannes Krämer, 2005).

1) Calificación de instalación

Se define como una verificación documentada, que todos los aspectos clave como la instalación del hardware y software cumplan con los códigos e intenciones de diseño que el fabricante ha considerado. La calificación de la instalación verifica que tanto el hardware como el software hayan sido instalados adecuadamente, para eso verifica el número de versión de los componentes, las conexiones eléctricas y las tuberías para los fluidos(Jennifer Dressman & Johannes Krämer, 2005).

2) Calificación de operación

Se define como una verificación documentada que el sistema se desempeña según el diseño y especificaciones del fabricante(Jennifer Dressman & Johannes Krämer, 2005).

3) Calificación de desempeño

Se define como la verificación documentada que el sistema funciona de acuerdo con las especificaciones del sistema en su ambiente normal. Para el propósito de la calificación del instrumento, se deben de realizar pruebas del funcionamiento del equipo en general (Jennifer Dressman & Johannes Krämer, 2005).

F. Calificación de desempeños aparatos 1 y 2

1. Material de referencia

En la calificación del equipo que utiliza el aparato 1 y 2 se utilizan unas tabletas de calibración del principio activo de prednisona. Durante la calibración, al analista se le provee con una serie de rangos que necesitan ser alcanzados por cada una de las tabletas de prednisona. Los resultados de la calibración le van a indicar al analista si el equipo esta en óptimas condiciones. La mayor razón por la cual se utilizan las tabletas de prednisona es que poseen la habilidad de reaccionar a los efectos de vibración(PhRMA Dissolution Committee, 1997)-(Morgan TA, 1995).

2. Medio de disolución

El medio de disolución utilizado para ER Tablet de Prednisona USP son 500mL de agua purificada desgasificada. El medio de desgasificación se realiza calentando un volumen apropiado del medio a una temperatura entre 41°C y 45°C. Se filtra mediante vacío a través de un filtro de membrana de 0.45µm. Se continúa agitando el medio bajo presión reducida durante 5 minutos adicionales. Se llenan los vasos con medio y se colocan en el montaje; se debe equilibrar la temperatura a 37°C. Se debe medir la temperatura en cada vaso(USP, 2010).

3. Procedimiento de disolución

a. Altura del elemento de agitación

Se debe ajustar la distancia entre la parte inferior de la superficie interna del vaso y la parte inferior del elemento de agitación, usando calibradores de altura para verificar la distancia entre la parte inferior del elemento de agitación(USP, 2010).

b. Canastilla o paletas

Colocar una tableta de prednisona en cada una de las canastillas secas. Acoplar la canastilla/paleta a su eje. Se considera que la prueba empieza cuando la canastilla se sumerge en el medio en la altura prescrita(USP, 2010).

En el caso de paletas, dejar que la tableta caiga en el vaso a lo largo de la pared del vaso o en el centro del vaso a lo largo del eje de la paleta. Se considera que la prueba empieza cuando la tableta descansa en el fondo del vaso(USP, 2010).

c. Cronometrado

Se debe de registrar el tiempo de inicio de la prueba de disolución usando un cronómetro calibrado. Se puede adaptar el tiempo requerido para muestrear cada vaso con un inicio escalonado que permita un intervalo de tiempo de inicio mínimo entre vasos(USP, 2010).

d. Muestreo

Después de 30 minutos de transcurrida la prueba, y continuando con la rotación, se debe de retirar una porción del medio de disolución de cada vaso, aproximadamente 30mL. Se debe muestrear a partir de una zona a mitad de camino entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canastilla o la parte superior de la canastilla o la parte superior del aspa de la paleta, a no menos de 1cm de la pared del vaso(USP, 2010).

4. Procedimiento analítico

La espectrometría en el ultravioleta (UV) se usa para determinar la concentración de prednisona disuelta a partir de la Tableta Estándar de Referencia. La absorbancia de la solución de la muestra se compara con la absorbancia del valor del material estándar disuelto en el medio de disolución. Se realizan mediciones a 242nm utilizando una celda de cuarzo(USP, 2010).

G. Parámetros que afectan la disolución

La disolución es un resultado combinado de factores internos del fármaco y factores externos del método de disolución utilizado. Los factores intrínsecos son los factores que se refieren a las propiedades físicas del fármaco como la cristalinidad, humectabilidad, solubilidad, amorfismo, polimorfismo, tamaño de la partícula y otros factores relacionados con la formulación del producto. Los factores extrínsecos, se refieren a las condiciones de la disolución, como las condiciones de hidrodinámica, temperatura, medio de pH, volumen, concentración del buffer y otras condiciones(Wen & Kinam Park, 2010).

1. Solubilidad

La solubilidad es el principal factor intrínseco que afecta la proporción de disolución y también la biodisponibilidad. La solubilidad está relacionado con la estructura cristalina y grupos funcionales que posee la molécula (Wen & Kinam Park, 2010).

De acuerdo con el sistema de clasificación biofarmacéutica, los fármacos son clasificados en las siguientes cuatro clases (Amiden GL, Lennernäs H, Shah VP, & Crison JR, 1995)-(U.S Department of Health and Humans Services, Food and Drug Administration , Center fro Drug Evaluation and Research, 1997a):

- a. Clase 1: alta solubilidad y alta permeabilidad
- b. Clase 2: baja solubilidad y alta permeabilidad
- c. Clase 3: alta solubilidad y baja permeabilidad
- d. Clase 4: baja solubilidad y baja permeabilidad

La clasificación de la solubilidad de un fármaco es determinada a través de la disolución de la unidad de dosis más alta en 250mL de buffer con un rango de pH entre 1.0 y 7.5(11). El fármaco es considerado altamente soluble cuando la relación dosis/ volumen de solubilidad es menor o igual a 250mL(Wen & Kinam Park, 2010).

Para los compuestos de clase 1 y 3, que tienen alta solubilidad, el fármaco se espera que se disuelva en el tracto gastrointestinal de manera rápida. Para este tipo de compuestos sugiere que un criterio de solubilidad del 85% en 0.1N HCl en 15 minutos puede asegurar que la biodisponibilidad no está limitada por la disolución(U.S Department of Health and Humans Services, Food and Drug Administration , Center fro Drug Evaluation and Research, 1997a). Estos compuestos se comportan como una solución y no tienen problemas de solubilidad. Los ensayos de biodisponibilidad son realizados para verificar que el fármaco se puede liberar en un corto tiempo en condiciones acuosas moderadas(Wen & Kinam Park, 2010).

Para los compuestos de clase 2, que tienen poca solubilidad y alta permeabilidad, la disolución es el paso limitante para la absorción del fármaco. Los perfiles de disolución son los utilizados para estos tipos de compuestos. Los surfactantes usualmente se utilizan la formulación para mejorar la solubilidad del fármaco en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, la absorción (Wen & Kinam Park, 2010).

2. Tamaño de la partícula y humectabilidad

El tamaño de la partícula y la humectabilidad son factores importantes que pueden afectar la velocidad de disolución y su biodisponibilidad. Disminuyendo el tamaño de la partícula, aumenta el área superficial, lo que causa que la velocidad de disolución sea más rápida. Esta disminución de la partícula se puede hacer a través de la molienda o la recristalización del fármaco. Los estudios han mostrado que la molienda está asociada con el cambio de la superficie de la partícula, modificando las características del mezclado y del flujo del polvo (Machin L, Sartnurak S, Thomas I, & Moore S, 2002)-(Feeley JC, York P, Sumby BS, & Dicks H, 1998). Para fármacos que son poco solubles, se ha notado que la disminución de la partícula a través de la molienda puede ser efectivo para mejorar la solubilidad (Wen & Kinam Park, 2010).

3. Aparatos

Escoger el aparato adecuado para realizar el método de disolución, es el primer paso. El aparato 1, canastas, el aparato 2, paletas, el aparato 3, cilindros de vidrio y el aparato 4, celdas, se recomienda que sean utilizados en aquellos fármacos de liberación controlada. Cada aparato debe de ser utilizado a la velocidad de rotación adecuada o según el método de la monografía que se está utilizando. Si se desea cambiar la velocidad se debe justificar porqué se realizó el cambio (Wen & Kinam Park, 2010).

4. Hidrodinámica

La hidrodinámica es un factor importante de los ensayos de disolución. La agitación reduce, el espesor de la capa límite en la superficie del fármaco en el medio, causando que la proporción de disolución aumente (Khamanga SMM & Walker RB, 2007). Las condiciones de hidrodinámica están relacionadas con la velocidad de rotación y el flujo del medio de disolución que se está utilizando. En algunos estudios se observó que la posición de la paleta en el vaso afectaba la velocidad de distribución del fármaco que se estaba evaluando (Bai G & Armenante PM, 2008). Las características del flujo del medio de disolución deberían de ser patrones predecibles que estén libres de irregularidades o de turbulencia. Observar el comportamiento de la disolución del equipo a utilizar es un parámetro importante que se debe de considerar (Jennifer Dressman & Johannes Krämer, 2005).

5. Medio de disolución

La selección del medio de disolución es la parte central del desarrollo de los ensayos de disolución. Lo ideal es que se prueben diferentes medios para observar cual es el más adecuado para

realizar las pruebas de disolución. Los medios que se utilizan comúnmente son solución de HCl diluido, buffer con diferentes pH, agua, agua con sal o surfactantes(Wen & Kinam Park, 2010).

La elección del medio debería ser elegido según a las propiedades físicas del compuesto, el tipo de formulación y el medio *in vitro* en el que se desea probar la formulación. El medio más adecuado es aquel que provee especificidad y resultados confiables, donde haya al menos un 75% de disolución del fármaco (Wen *et al.*, 2010).

El ensayo de disolución se debe realizar a 37°C para las formas de administración oral. El medio para utilizar no debería de contener gas por lo compuestos que son sensibles a la presencia de burbujas. El volumen que se utiliza es entre 500-900mL para los aparatos I y II(Wen *et al.*, 2010).

Las características de disolución de la forma farmacéutica deberían de ser evaluadas en un rango de pH fisiológico. La solubilidad de compuesto como la solubilidad a un pH determinado deben de ser evaluados al momento de realizar un ensayo de disolución(Wen & Kinam Park, 2010).

Para compuestos que son ácidos o básicos, la solubilidad va a variar según el pH del medio que se esta utilizando. La solubilidad de una base débil es significativamente más alta en el medio donde el $pH < pK_a$. De igual forma para un ácido débil, la solubilidad mejora cuando el $pH > pK_a$ (Wen & Kinam Park, 2010). Los efectos del pH en la solubilidad han sido extensamente estudiados. Sheng *et al.* Estudiaron los efectos del pH y del uso de surfactantes en un ácido débil insoluble, ketoprofeno(Sheng JJ, Kasin NA, Chandrasekharan R, & Amidon GL, *s/f*). En el estudio observaron que el pH y los surfactantes tuvieron un efecto en la solubilidad del ketoprofeno(Sheng JJ *et al.*, *s/f*).

Los surfactantes, son utilizados para compuestos poco solubles en los que no se puede alcanzar el “sink condition” en medios de disolución con varios valores de pH, una cantidad apropiada de surfactante se puede utilizar para mejorar la liberación del fármaco. La pequeña cantidad de surfactante utilizado simula el surfactante endógeno del tracto gastrointestinal. El surfactante puede ser utilizado como un agente humectante o para solubilizar los fármacos. Hay tres clases de surfactantes que se utilizan comúnmente: aniónicos, neutrales y catiónicos(Wen & Kinam Park, 2010)

6. Gases disueltos

En el capítulo general <711> de la USP, dice “Los gases disueltos pueden causar 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”(USP, 2010). Los gases disueltos presentes en el medio de disolución pueden afectar los resultados del ensayo de muchas maneras.

El gas disuelto puede cambiar significativamente el pH del medio, interferir con el flujo por la formación de burbujas, cambiar la naturaleza del ingrediente activo y alterar los resultados analíticos. Por lo que, es necesario que el medio de disolución sea desgasificado para asegurarse que los gases disueltos no afecten los resultados del ensayo(Degenhardt *et al.*, 2004). A continuación, se muestran algunos métodos de desgasificación que pueden ser usados para el ensayo de disolución:

- a. Método de la USP: Calentar el medio, mezclando suavemente, hasta aproximadamente 41°C; inmediatamente filtrar al vacío utilizando un filtro con un tamaño de poro de 0.45 μm , mezclando vigorosamente y continuar mezclando al vacío durante 5 minutos(USP, 2010).
- b. Dispersión de Helio en el medio: Burbujear helio en el medio a una presión de 6 psi durante 30 minutos. Agitar el medio usando un agitador magnético(Gao, Moore, Doub, Westenberger, & Buhse, 2006).
- c. Método de sonicación: Colocar 1200 mL en un beaker y sonicar el medio durante 30 minutos(Gao *et al.*, 2006).
- d. Dispersión de Nitrógeno en el medio: Burbujear nitrógeno en el medio a una presión de 6 psi durante 30 minutos. Agitar el medio usando un agitador magnético(Gao *et al.*, 2006).
- e. Método de vacío: Agitar vigorosamente 3 L de medio al vacío en un quitasato de 4 L por 5, 7,10 y 15 minutos(Gao *et al.*, 2006).

H. Prednisona

La prednisona es un glucocorticoide muy utilizado en las prácticas clínicas. Su uso terapéutico es recomendado para una serie de enfermedades crónicas, como la artritis, hepatitis, alergias, enfermedades inmunes y enfermedades inflamatorias(Toehwé *et al.*, 2018).

La prednisona tiene la fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_5$ y un peso molecular de 358.43g/mol. Es un polvo inodoro de color blanco o muy parecido al blanco que cuyo punto de fusión es de 233°C con una descomposición o puede exhibir polimorfismo. A temperatura ambiente, este fármaco es muy poco soluble en metanol, etanol y cloroformo con una solubilidad baja en agua(Toehwé *et al.*, 2018).

La prednisona es una molécula neutra y los valores del pKa no han sido reportados en la literatura. La solubilidad del agua es de 0.133 mg/ mL a 25°C y sus valores de partición son de 1.46, 1.47 y 1.6. Según los parámetros adoptados por la Federación Farmacéutica Internacional, la prednisona es clasificada como un fármaco de clase I de la Clasificación de Sistemas Farmacéuticos y es altamente soluble y permeable(Toehwé *et al.*, 2018).

IV. MARCO METODOLÓGICO

A. Objetivos

1. Generales

- a. Evaluar la relación entre la conductividad del agua y el porcentaje de Prednisona USP disuelto mediante un disolutor con Aparato 2.
- b. Determinar la influencia de la conductividad del agua en el ensayo de calificación del disolutor con aparato 2 con Prednisona USP.

2. Específicos

- a. Medir la conductividad del agua en el ensayo de calificación de desempeño del disolutor con el Aparato 2, realizado con 3 diferentes conductividades.
- b. Cuantificar el contenido de comprimidos de Prednisona USP en cada vaso del disolutor.
- c. Demostrar el criterio de aceptación descrito en la USP para la determinación del cumplimiento en cada uno de los tres ensayos realizados con diferente conductividad.

B. Hipótesis

- a. La conductividad del agua afecta el porcentaje de disolución del estándar de referencia Prednisona USP en la calificación del equipo disolutor utilizando Aparato 2.

C. Variables

1. Independientes

- a. Conductividad del agua.

2. Dependientes

- a. Porcentaje de disolución de la prednisona.

3. De control

- a. Temperatura.
- b. Velocidad de rotación del Aparato 2.
- c. Tiempo.

D. Población

- a. Método utilizado para la evaluación de disolución de comprimidos y ensayos USP.

E. Muestra

- a. Ensayo de calificación de desempeño del disolutor con Aparato 2 con 54 tabletas de Prednisona USP. Se utilizaron 18 tabletas por cada una de las tres diferentes conductividades que se utilizaron.

F. Diseño de Investigación

Se efectuó el ensayo de calificación de desempeño del disolutor con Aparato 2 en agua purificada con tres distintas conductividades. Se utilizaron 18 tabletas por cada una de las tres diferentes conductividades.

G. Procedimiento

1. Preparación de soluciones y Curva de calibración.

- a. Se preparó una solución madre de 0.250 mg/ L de Estándar de prednisona USP en un balón de 50mL. A partir de ella se prepararon en balones de 50 mL las soluciones con las siguientes concentraciones; 0.04 mg/mL ,0.06 mg/mL, 0.08 mg/L ,0.10 mg/mL y 0.3 mg/mL. Se midió cada una de las soluciones a 242nm en un espectrofotómetro UV/Visible.

2. Preparación de medio de disolución

- a. Se midieron 10 Litros de agua y se midió la conductividad con el conductímetro.
- b. Se calentaron 10 Litros de agua mientras se agitaba lentamente a una temperatura entre 41-45°C.
- c. Se filtró al vacío a través de un filtro con una porosidad de 0.45µm en un quitasato que poseía un agitador.
- d. Se selló el matraz y se continuó aplicando vacío mientras se agitaba por cinco minutos. Se mantuvo la temperatura del medio de disolución en 37° antes del inicio de la prueba.
- e. Se repitió el procedimiento para cada una de las aguas con diferente conductividad.
- f. Con las aguas con la conductividad 1 y 2 , de 3 y 5 µS/cm respectivamente, se les agregó cloruro de sodio para llegar a la conductividad deseada.

3. Procedimiento de Disolución

- a. Se efectuó el ajuste mecánico.
- b. Se llenó los 6 vasos con 500 mL de medio y se colocó en el disolutor.
- c. Se midió la temperatura y la conductividad en los vasos. Para la medición de la conductividad, se retiró los vasos del disolutor y se midió la conductividad a 37C.
- d. Se dejó caer la tableta de Prednisona (lote R072M0) en el vaso a lo largo de la pared del vaso.
- e. El medio, utilizando el aparato 2, no se agitó hasta que la tableta ya se encontraba en el fondo del vaso, la velocidad fue de 50 rpm.
- f. Se retiró 10 mL de la solución en los vasos en el disolutor, a los 30 minutos y se filtró inmediatamente a través de un filtro para jeringa tipo PVDF, se desechó la primera porción de 5mL del filtrado. Se dejó enfriar las muestras de disolución filtradas a temperatura ambiente antes del análisis UV. Se utilizó filtros, cánulas y jeringas limpias independientes.
- g. Se midió la absorbancia de las muestras en UV a una longitud de 242nm.
- h. Se repitió el procedimiento para cada una de las aguas con diferente conductividad.

H. Análisis estadístico

Los resultados obtenidos se analizaron a través de una prueba de Kruscal-Wallis y una prueba- P de Mann-Whitney. Se utilizó el programa de Microsoft Excel y el programa estadística Xlstat.

V. MARCO OPERATIVO

A. Recabación y tratamiento de los datos

Las absorbancias medidas para cada una de las muestras, se utilizaron para encontrar la concentración disuelta de las tabletas de Prednisona USP a través de la Curva de Calibración realizada. Los datos recabados para cada una de las aguas con diferente conductividad se analizaron a través de una prueba de Kruscal-Wallis y una prueba- P de Mann-Whitney.

B. Recursos

1. Recursos humanos:

- a. Autor: Marco Antonio Ramos González.
- b. Asesora: Licda. Ana Luisa Mendizábal de Montenegro.

2. Recursos materiales

a. Equipo:

- 1) Equipo disolutor con Aparato 2.
- 2) Conductímetro.
- 3) Balanza analítica.
- 4) Espectrofotómetro UV/ Visible.
- 5) Herramientas para ajuste mecánico del disolutor.

b. Materiales y cristalería de laboratorios:

- 1) Balones aforados.
- 2) Beakers.
- 3) Pipetas volumétricas.
- 4) Espátulas.
- 5) Agitador magnético.

VI. RESULTADOS

Tabla No. 1 Porcentaje de disolución de comprimidos de Prednisona USP en aguas con tres diferentes conductividades.

No. De Muestra	Conductividad 1 (0.50-1.00 $\mu\text{S}/\text{cm}$)	Conductividad 2 (3.00-3.50 $\mu\text{S}/\text{cm}$)	Conductividad 3 (5.00-5.50 $\mu\text{S}/\text{cm}$)
1	49.96%	50.97%	45.82%
2	46.30%	43.98%	47.33%
3	40.83%	49.14%	66.70%
4	45.10%	49.93%	51.60%
5	50.66%	46.86%	60.07%
6	51.47%	52.69%	47.29%
7	42.19%	47.09%	56.06%
8	43.14%	58.47%	67.74%
9	51.03%	50.79%	48.09%
10	38.84%	43.08%	61.42%
11	49.16%	54.79%	68.55%
12	52.69%	54.68%	60.07%
13	38.94%	51.55%	60.39%
14	46.36%	51.75%	48.81%
15	38.44%	57.66%	49.13%
16	45.47%	56.09%	50.67%
17	41.95%	48.09%	49.19%
18	39.83%	45.67%	57.00%
Promedio	45.13%	50.74%	55.33%

Los datos de la Tabla 1 muestran que, en los tres ensayos de calificación de desempeño del disolutor con Aparato 2 utilizando aguas con tres diferentes conductividades, el mayor porcentaje de disolución del comprimido de Prednisona USP fue el de la conductividad 3 (55.33%) seguido de la conductividad 2 (50.74%) y el menor porcentaje de disolución en la conductividad 1 (45.13%).

Tabla No. 2 Prueba de Kruskal Wallis para las aguas con tres diferentes conductividades y el porcentaje de disolución de comprimidos de Prednisona USP

Prueba de Kruskal-Wallis / Prueba bilateral:	
K (Valor observado)	17
K (Valor crítico)	6
GL	2
valor-p (unilateral)	0.0002
alfa	0.05

Interpretación de la prueba:

H0: Las muestras vienen de la misma población.

Ha: Las muestras no vienen de la misma población.

Debido a que el valor p-computado es menor que el nivel de significancia alfa, 0.05, se debe rechazar la hipótesis nula H0, y aceptar la hipótesis alternativa. Por lo tanto, ninguna de las muestras viene de la misma población y las medias son diferentes.

Tabla No. 3 Comparación por pares a través de los valores-p de Mann-Whitney.

	Conductividad 1	Conductividad 2	Conductividad 3
Conductividad 1	1.0000	0.0071	0.0008
Conductividad 2	0.0071	1.0000	0.2331
Conductividad 3	0.0008	0.2331	1.0000

En la Tabla 3, se puede apreciar que las muestras en negrita tienen un valor p-computado menor que el nivel de significancia alfa, 0.05, por lo que, se debe rechazar la hipótesis nula H0, y aceptar la hipótesis alternativa. Por lo tanto, las muestras en negrita tienen una diferencia significativa. La conductividad 1 tiene una diferencia significativa con la conductividad 2 y 3. Mientras que no hay diferencia significativa entre la conductividad 2 y 3.

Tabla No. 4 Conductividad del agua antes y después de ser filtrada

Agua	Conductividad antes de filtrar ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	Conductividad después de filtrar ($\mu\text{S}/\text{cm}$)
1	0.314	1.375
2	0.686	1.011
3	0.813	0.877

En la Tabla 4, se presentan los datos del agua antes y después de ser filtrada.

Tabla No. 5 Media geométrica y porcentaje de coeficiente de varianza (%CV)

	Media geométrica	%CV
Conductividad 1 (0.50-1.00 $\mu\text{S}/\text{cm}$)	46	10
Conductividad 2 (3.00-3.50 $\mu\text{S}/\text{cm}$)	51	8.9
Conductividad 3 (5.00-5.50 $\mu\text{S}/\text{cm}$)	55	14.7
Límites de la prueba de Verificación	27-40	26-41

En la Tabla 5, se puede observar que, de los tres ensayos realizados con diferentes conductividades en el agua, ninguno de las medias geométricas está en los límites del porcentaje de disolución establecidos por la USP. Al igual, que los porcentajes del coeficiente de varianza de las tres conductividades.

VII. DISCUSIÓN

El propósito de esta investigación fue evaluar si la conductividad del agua afecta el porcentaje de disolución de los comprimidos de Prednisona USP, para el ensayo de calificación de desempeño del disolutor con aparato 2. Al igual que, determinar si la conductividad del agua es un factor que puede estar influyendo en la variabilidad de resultados que hay en el ensayo de calificación de desempeño del disolutor con Aparato 2.

Previo a realizar los ensayos, se procedió a calificar el disolutor mediante la prueba mecánica y la prueba de desempeño descritas por la USP. El conductímetro y el termómetro se calificaron para asegurar que los equipos funcionen adecuadamente y evitar posibles interferencias en los resultados obtenidos. Además, para disminuir la variación de los resultados con el tiempo, se realizaron los tres ensayos de cada conductividad el mismo día.

En los ensayos se utilizó agua HPLC, a la cual se le midió la conductividad antes de calentarla y filtrarla. Sin embargo, al medio de disolución de los ensayos de la conductividad 2 y 3 luego de que el agua HPLC fuera calentada y filtrada, se le ajustó la conductividad con una solución de cloruro de sodio 0.9% a 3 y 5 $\mu\text{S}/\text{cm}$ respectivamente. Cuando el medio de disolución fue colocado en los vasos del disolutor, se dejó llegar la solución a 37°C para medir la conductividad en dos de los vasos. Para medir la conductividad, se retiraron los vasos del equipo para evitar cualquier interferencia eléctrica con el conductímetro.

El ensayo de calificación de desempeño del disolutor se realizó las primeras semanas de junio para garantizar que los comprimidos de Prednisona USP (“R072M0”) se encontrarán dentro de la vida útil. Asimismo, se aseguró la estabilidad del principio activo (Prednisona) al almacenar el comprimido en un lugar seco, en el laboratorio a temperatura menor a 25°C. De igual modo, en la curva de calibración se utilizó el estándar de referencia de Prednisona USP con el número de lote R083A0.

En la Tabla No.2, al analizar las aguas con tres distintas conductividades para el ensayo de calificación de desempeño, se puede observar que existe una relación entre la conductividad del agua y el porcentaje de disolución de los comprimidos de Prednisona USP. Debido a que, cuando se incrementa la conductividad del agua, el porcentaje de disolución aumenta. En cambio, si se disminuye la conductividad, el porcentaje de disolución también disminuye. Del mismo modo, en la Tabla No. 3, se muestra que existe una diferencia significativa entre el porcentaje de disolución de las conductividades altas (Conductividad 2 y 3, en un rango de 3 y 5 $\mu\text{S}/\text{cm}$) y conductividad baja (Conductividad 1, en un rango de 0.5 y 1.5 $\mu\text{S}/\text{cm}$).

Las diferencias de los porcentajes de disolución pueden originarse de la concentración de gases disueltos presentes en cada una de las aguas utilizadas, ya que afecta la conductividad. Esto se relaciona, a lo

encontrado en el estudio Nithyanandan *et al.*, los cuales determinaron que los comprimidos de Prednisona USP utilizada para la calificación de desempeño son sensibles a la cantidad de oxígeno y otros gases. Debido a que, al aumentar la concentración de gases en el agua aumenta el porcentaje de disolución de los comprimidos de Prednisona USP. Asimismo, en Fliszar *et al.*, se observó que los niveles de oxígeno y dióxido de carbono en el medio de disolución pueden afectar el perfil de liberación de una forma farmacéutica. En los ensayos efectuados se encontró que una mayor conductividad en el medio de disolución aumentaba la velocidad de disolución de un compuesto, en este caso la Prednisona.

Al calentar el medio de disolución a 41°C, filtrando al vacío, como lo propone la USP, se observó que cuando se realiza el ensayo se pueden disolver nuevamente gases en el agua. Esto puede suceder durante la transferencia del agua a los vasos, mientras se espera que el medio de disolución llegue a la temperatura adecuada y al agitar el medio durante el ensayo utilizando el Aparato 2.

En Diebold *et al.*, encontraron que, al momento de transferir el medio de disolución a los vasos, la concentración de oxígeno presente en el medio de disolución aumentaba un 275%. Este factor es fundamental para tener en cuenta debido a que la cantidad de gases disueltos puede incrementar ya que, la transferencia del medio a los vasos es un proceso de dos pasos: el primer paso, transferir el agua a una probeta para medir el volumen a usar en el ensayo, y el segundo paso, transferir la probeta al vaso disolutor. Existen otros factores que pueden afectar al transferir el medio, como: el método que se usa para transferir (a través de las paredes o por en medio del vaso), y el diferencial de presiones entre el oxígeno del ambiente y el medio desgasificado.

Además, por medio de mediciones previas y posteriores de la conductividad del agua, se evidenció que la conductividad del agua incrementa considerablemente después de ser filtrada. Esto puede deberse a que, como lo describe Fliszar *et al.*, la concentración de gases disueltos aumenta debido a la cantidad de espuma producida al filtrar el medio, durante el método de desgasificación USP.

Finalmente, se determinó que la conductividad del agua afecta el porcentaje de disolución de los comprimidos de Prednisona USP, lo cual puede afectar el ensayo de calificación de desempeño del disolutor con aparato 2. Sin embargo, no es el único factor que está afectando el ensayo de desempeño ya que, como se observa en la Tabla 5, ninguno de los ensayos realizados con aguas con diferente conductividad cumple con los límites de aceptación del porcentaje de disolución establecidos por la USP. Otros factores que pueden estar afectando el ensayo son: el pH del agua y la uniformidad de contenido de los comprimidos de Prednisona USP.

VIII. CONCLUSIONES

1. Mediante los estudios desarrollados existe una relación entre la conductividad del agua y el porcentaje de Prednisona disuelto en el ensayo de calificación de desempeño del disolutor con Aparato 2.
2. La conductividad no es el único factor que afecta el ensayo de calificación del disolutor con Aparato 2 con Prednisona USP, se debe considerar otros factores que pueden incidir en las determinaciones que se efectúen como: el pH del agua y la uniformidad de contenido de los comprimidos de Prednisona USP.
3. El aumento de la conductividad del agua, en el ensayo de calificación de desempeño del disolutor con Aparato 2, provoca un aumento en el porcentaje de disolución de los comprimidos de Prednisona USP, ya que se obtuvieron valores de 50.74% y 55.33% en las dos aguas con conductividad más elevada.
4. El agua con el valor de conductividad más bajo, 0.50-1.00 $\mu\text{S}/\text{cm}$, evidencia un porcentaje de prednisona disuelto, 45.13%, más cercano al rango de especificación de la USP, 27-40%, para el ensayo de calificación del disolutor con Aparato 2.
5. Ninguno de los ensayos efectuados con agua con tres distintas conductividades cumple con los límites de aceptación establecidos por la USP para el ensayo de calificación del disolutor con aparato 2.

IX. RECOMENDACIONES

1. Con el propósito de corroborar los resultados es necesario que se aumente la cantidad de muestras de comprimidos de prednisona USP por conductividad de cada ensayo para confirmar que el porcentaje de disolución aumenta a medida que se incrementa la conductividad.
2. Dado que en este estudio solo se consideró el efecto de la conductividad del medio de disolución, se debe tomar en cuenta en futuras investigaciones otros factores que pueden incidir en las determinaciones, como: el pH del agua y la uniformidad de contenido de los comprimidos de Prednisona USP.
3. Al realizar el ensayo de calificación de desempeño del disolutor con Aparato 2, se recomienda utilizar un agua con conductividad baja para obtener resultados con valores dentro del rango de especificación establecido por la USP.
4. Comparación de diferentes métodos de desgasificación y desmineralización para evaluar como afecta la conductividad del medio de disolución.
5. Desarrollo del estudio utilizando mayor cantidad de muestras de comprimidos de prednisona y tener en cuenta las recomendaciones efectuadas en este estudio.

X. GLOSARIO

Absorción. Paso de un principio activo desde el exterior del organismo a la circulación.

Biodisponibilidad. Medida de la cantidad de fármaco o principio activo contenido en una forma farmacéutica de dosificación o producto medicamentoso que llega a la circulación sistémica y de la velocidad a la cual ocurre este proceso.

Bioequivalencia. Relación entre dos productos farmacéuticos que son equivalentes farmacéuticos y muestran idéntica biodisponibilidad por lo cual, después de administrados en la misma dosis molar son similares a tal grado que sus efectos serían esencialmente los mismos.

Calibración. Proceso mediante el cual se establece si el desempeño de un instrumento satisface las especificaciones establecidas.

Calibradores de disolución. Materiales de referencia certificados que se emplean para calibrar los equipos utilizados en las pruebas de disolución.

Concentración. Relación que existe, en una solución entre la sustancia disuelta y la actúa como disolvente. En el caso de productos farmacéuticos, suele referirse a la relación entre las cantidades de principio activo y las de excipiente.

Datos, Datos experimentales. Aquellos resultados, también conocidos como variables y que se obtienen a partir de una observación.

Desintegración, prueba de. Determinación del tiempo necesario para que una forma farmacéutica sólida llegue a un estado en el cual cualquier residuo de la unidad que permanezca en la malla del aparato de la prueba, sea una masa suave sin núcleo firme palpable.

Disolución. Fragmentación de una forma farmacéutica o una sustancia en moléculas o iones dispersos homogéneamente en un líquido, generalmente agua o una solución acuosa.

Disolución, prueba de. Determinación de carácter farmacopéico de la velocidad de disolución de un medicamento empleado cierto aparatos y determinadas condiciones de temperatura, velocidad de agitación, naturaleza del disolvente, etc.

Disolución, tiempo de. Expresión de la velocidad de disolución como tiempo requerido para que una fracción de la cantidad de medicamento rotulado se disuelva bajo condiciones específicas, señaladas en las respectivas monografías.

Farmacopea. Conjunto o colección de normas referentes a principios activos, productos farmacéuticos auxiliares, productos medicamentosos o terminados y métodos recomendados para constatar si los preparados cumplen dichas normas.

Farmacopea de los Estados Unidos (USP). Farmacopea que prepara y publica en los Estados Unidos un cuerpo colegiado de índole privada, pero que goza de reconocimiento oficial en ese país y en muchos otros.

Farmacopea Europea (EP). Farmacopea de curso legal en los países miembros del Consejo de Europa.

Lote. Cantidad de materia prima, material de acondicionamiento o producto farmacéutico que se produce en un ciclo o serie de ciclos de fabricación. La característica esencial del lote de fabricación es su homogeneidad.

Material de referencia. Material cuyos valores de una o más propiedades han sido certificados por un procedimiento técnicamente válido.

Método analítico. Descripción de una o más técnicas analíticas, en la cual se identifican los recursos materiales, la secuencia de actividades y los procedimientos normalizados de operación.

Validación. Acción en la que se prueba que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo empleado en la fabricación o control puede lograr y logrará los resultados para los cuales se destina.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, & Crison JR. (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res*, 12(3), 413–420.
2. Andrej Grabowski. (2010). *Electromembrane Desalination Processes for Production of Low conductivity Water* (1ª edición). Logos Verlag.
3. Bai G, & Armenante PM. (2008). Velocity distribution and shear rate variability resulting from changes in the impeller location in the USP dissolution testing apparatus II. *Pharm. Res*, 25(2), 320–336.
4. Banakar UV. (1991). *Introduction, Historical Highlights, and the Need for Dissolution Testing. Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York: Marcel Dekker.
5. Degenhardt, O. S., Waters, B., Rebelo-Cameirao, A., Meyer, A., Brunner, H., & Tóth, N. P. (2004). Comparison of the Effectiveness of Various Deaeration Techniques. *Dissolution Technologies*, 11(1), 6–11.
<https://doi.org/10.14227/DT110104P6>
6. Deng, G., Ashley, A. J., Brown, W. E., Eaton, J. W., Hauck, W. W., Kikwai, L. C., ... Williams, R. L. (2008). The USP Performance Verification Test, Part I: USP Lot P Prednisone Tablets—Quality Attributes and Experimental Variables Contributing to Dissolution Variance. *Pharmaceutical Research*, 25(5), 1100–1109. <https://doi.org/10.1007/s11095-007-9498-7>
7. Eaton, J., Deng, G., Hauck, W. W., Brown, W., Manning, R. G., & Wahab, S. (2007). Perturbation Study of Dissolution Apparatus Variables—A Design of Experiment Approach. *Dissolution Technologies*, 14(1), 20–26.
<https://doi.org/10.14227/DT140107P20>
8. Feeley JC, York P, Sumbly BS, & Dicks H. (1998). Determination of surface properties and flow characteristics of salbutamol sulphate, before and after

- micronisation. *Internation Journal Pharma*, (172), 89–96.
9. Food and Drug Administration. (1987, mayo). *FDA Guidelines on General Principles of Process Validation*.
 10. Gao, Z., Moore, T. W., Doub, W. H., Westenberger, B. J., & Buhse, L. F. (2006). Effects of Deaeration Methods on Dissolution Testing in Aqueous Media: A Study Using a Total Dissolved Gas Pressure Meter**Opinions expressed in this report are those of the authors and do not necessarily reflect the views or policies of the FDA. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95(7), 1606–1613.
<https://doi.org/10.1002/jps.20622>
 11. Jennifer Dressman, & Johannes Krämer. (2005). *Pharmaceutical Dissolution Testing* (1ª edición). New York: Taylor & Francis Group.
 12. Khamanga SMM, & Walker RB. (2007). The effect of buffer molarity, agitation rate, and mesh size on verapamil release, from modified-release mini-tablets using USP Apparatus 3. *Dissolution Technologies*, 19–23.
 13. Machin L, Sartnurak S, Thomas I, & Moore S. (2002). The Impact of low levels of amorphous material (<5%) on the blending characteristics of a direct compression formulation. *Internation Jorunal Pharmaceutics*, (231), 213–226.
 14. Morgan TA. (1995). History of dissolution calibration. *Dissolution Technologies*, 2(4), 3–9.
 15. PhRMA Dissolution Committee. (1997). The USP dissolution calibration tablet collaborative study- an overview of the 1996 process. *Pharm forum*, 3(23), 4198–4242.
 16. Pillai, V, & Fassihi R. (1999). *Unconventional dissolution methodologies*. 9(88), 843–851.
 17. Shah VP. (2001). *Dissolution: A quality control test vs a bioequivalence test*. 4(11), 1–2.
 18. Sheng JJ, Kasin NA, Chandrasekharan R, & Amidon GL. (s/f). Solubilization and dissolution of insoluble weak acid, ketoprofen effects of pH combined with

- surfactant. *Eur. J. Pharm*, (29), 306–314.
19. The United States Pharmacopeial Convention. (2018). *Farmacopea de los Estados Unidos de América Formulario Nacional* (30a ed., Vols. 1–6). Rockville MD.
 20. The USGS Water Science School. (2016, de diciembre de). Electrical Conductivity and Water. Recuperado el 26 de noviembre de 2018, de USGS website: <https://water.usgs.gov/edu/electrical-conductivity.html>
 21. Toehwé, L. H., Prado, L. D., & Rocha, H. V. A. (2018). Prednisone raw material characterization and formulation development. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53(4). <https://doi.org/10.1590/s2175-97902017000400088>
 22. United States Environmental Protection Agency. (2012, marzo 6). Conductivity. Recuperado el 26 de noviembre de 2018, de EPA United States Environmental Protection Agency website: <https://archive.epa.gov/water/archive/web/html/vms59.html>
 23. United States Geological Survey Water-Supply. (1988). *Specific Conductance: Theoretical Considerations and Application to Analytical Quality Control*. Recuperado de <https://pubs.usgs.gov/wsp/2311/report.pdf>
 24. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. (1997, septiembre). *Guidance for industry.SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms*.
 25. U.S Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration , Center for Drug Evaluation and Research. (1997a, Agosto). *Guidance for Industry. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*.
 26. U.S Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration , Center for Drug Evaluation and Research. (1997b, septiembre). *Guidance for industry. Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation of Application of in vitro/ In-vivo correlations,*.

27. USP. (2010, marzo 22). *Calibración Mecánica y Prueba de Verificación de Desempeño Aparato 1 y 2 de la USP*.
28. Wagner, R.J, Boulger Jr, & Oblinger, C.J. (2006). *Guidelines and Standard Procedures fro Continuous Water-Quality Monitors: Sation Operation, Record Computation, and Data Reporting*.
29. Wen, H., & Kinam Park. (2010). Dissolution Testing: In vitro Characterization of Oral Controlled Release Dosage Forms. En *Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery* (pp. 245–250). Wiley & Sons.

XII. APÉNDICE

Ilustración No. 1 Certificado de comprimidos de prednisona USP



LABEL TEXT

USP REFERENCE STANDARD

PREDNISON TABLETS 30 Tablets

⚠ The nominal weight of prednisone in each tablet is 10 mg. Do not push tablets through foil backing. To remove tablets from blister, peel foil. Use only whole tablets. See the certificate for additional information. Store in a dry place. Store at controlled room temperature not exceeding 25°C. Unused or unopened blister strips should be kept in the secondary package.


Danger! Causes eye irritation. Suspected of damaging fertility or the unborn child. Causes damage to organs (endocrine system) through prolonged or repeated exposure.

Obtain special instructions before use. Do not handle until all safety precautions have been read and understood. Do not breathe dust. Wash thoroughly after handling. Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection. If in eyes: Rinse cautiously with water for several minutes. Remove contact lenses, if present and easy to do. Continue rinsing. If eye irritation persists: Get medical advice/attention. If exposed or concerned: Get medical advice/attention. Get medical advice/attention if you feel unwell. Store locked up. Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

For use with specified USP compendial tests. Not for use as a drug. See SDS prior to use at www.usp.org/sds.

USP, 12601 Twinbrook Pkwy, Rockville, MD, +1-301-881-0666
Cat. No. 1559505 Material mfd. in Spain

LOT: R072M0



Jeri L. Joth

Quality Assurance

Ilustración No. 2 Certificado de estándar de referencia de prednisona USP




LABEL TEXT

For use with specified USP compendial limits. Not for use as a drug. See SDS prior to use at www.usp.org/rd.

Lot: R083A0

USP REFERENCE STANDARD

PREDNISONO 250 mg

 **Danger!** Suspected of damaging fertility or the unborn child.
Causes damage to organs (endocrine system) through prolonged or repeated exposure.

Obtain special instructions before use. Do not handle until all safety precautions have been read and understood. Do not breathe dust. Wash thoroughly after handling. Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection. If exposed or concerned: Get medical advice/attention. Get medical advice/attention if you feel unwell. Store locked up. Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

For quantitative applications, use a value of 0.996 mg of prednisone per mg of material on the as is basis. Keep container tightly closed. Store in a refrigerator.

USP, 12601 Twinbrook Pkwy, Rockville, MD, +1-301-881-0666
Cat. No. 1559006 Material mfd. in China

Juri L. Joth

Quality Assurance

Ilustración No. 3 Certificado de calificación del disolutor
 Ilustración No. 3.1 Página 1 de 6 certificado de calificación del disolutor

CERTIFICADO DE CALIFICACIÓN

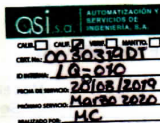


19 avenida 02-78 Edificio Distrito Miraflores
 Nivel 5 Apartamento 508 Zona 11, Guatemala
 TEL. 2474 0558 / 50189777
 info@autsa.com / daniel.perez@autsa.com

CERTIFICADO No. 0030319DT

Página 1 de 6

Cliente: GLOBAL QUALITY, S.A.
Dirección Del Cliente: Km. 17.5 carretera a San José Pinula Empresarial San José, Bodega No. 6 Fraijanes Guatemala.
Objeto: Disolutor
Marca: Guoming
Modelo: RC-8DS
Serie: 201801229
Identificación interna laboratorio: 0030319DT
Identificación interna cliente: LQ-010
Fecha de Calificación: 28/03/2019
Lugar de Calificación: GLOBAL QUALITY, S.A.
Fecha de Próxima Calificación: Marzo 2020
 (Indicado por el cliente)
Fecha de Emisión del Certificado: 01/04/2019
Observaciones: N/D



El siguiente certificado únicamente ampara las mediciones realizadas en el momento y a las condiciones ambientales en las que se realizó la calificación.
 No se certifica ninguna característica del instrumento diferente a las descritas en este documento.
 Estas mediciones son trazables a patrones mantenidos por el fabricante de los instrumentos de medición utilizados, que a su vez son intercomparados con patrones internacionales.
 Es responsabilidad del cliente el recalibrar el instrumento en intervalos apropiados.
 Este certificado tiene validez únicamente en su forma íntegra y deberá estar sellado y firmado en su original.
 La reproducción debe ser completa, sin alteraciones o cambio, requiriendo la autorización previa por escrito a Automatización y Servicios de Ingeniería, S.A.
 Una copia de este documento será mantenida en el laboratorio por un período de por lo menos 3 años.
 Cualquier enmienda u omisión a éste certificado, que sea responsabilidad del laboratorio, debe ser notificada en un lapso no mayor a 5 días hábiles a partir de la fecha de recepción del mismo, para su reposición.
 Abreviaturas
 N/D= No Disponible

REVISIÓN Y APROBACIÓN

Cesar Javier Nuñez
 Supervisor Técnico

SELLO



APTO PARA SU USO

CERTIFICADO DE CALIFICACIÓN



19 avenida 02-78 Edificio Distrito Miraflores
 Nivel 5 Apartamento 508 Zona 11, Guatemala
 TEL. 2474 0558 / 50189777
info@autsa.com / daniel.perez@autsa.com

CERTIFICADO No. 0030319DT

Página 2 de 6

CONDICIONES AMBIENTALES DURANTE LA CALIFICACIÓN:

Temperatura inicial: 22 ° C Humedad Relativa inicial: 47 %
 Temperatura final: 22 ° C Humedad Relativa final: 47 %

PATRÓN (ES) DE REFERENCIA:

Instrumento	Marca	Modelo/No. Serie	No. Certificado	Fecha de Calibración	Laboratorio emisor
PATRONES DE REFERENCIA					
Nivel digital con adaptador de medida	Erweka	N/D /T93009	T93009	05/12/2015	ERWEKA
Sonda angular	Erweka	N/D	T6023	05/12/2016	ERWEKA
Medidor digital	Sylvac	μ5233/12173380	12173380	12/05/2016	ERWEKA
Herramienta para medición de altura	Erweka	N/D	T7012	12/05/2015	ERWEKA
Tacómetro Digital	SCHMIDT	PH-200L / B12B3517P	PH-200L	12/05/2017	ERWEKA
Termómetro	Fluke 1524	1006040	4370817T	18.08.2017	ASI, S.A.
AUXILIARES DE PATRONES					
Adaptador de Orientación	Erweka	N/D	N/A	N/A	N/A
Abrazadera para el medidor (Medición de la oscilación)	Eweka	N/D	N/A	N/A	N/A
Abrazadera para tacómetro digital (Medición de la velocidad de agitación)	N/D	N/D	N/A	N/A	N/A
Puntas de medición, extensiones del medidor, placa de medición	N/D	N/D	N/A	N/A	N/A
Tira de reflexión para tacómetro	N/D	N/D	N/A	N/A	N/A

PTO PARA SU USO

CERTIFICADO DE CALIFICACIÓN



ASI S.A.
AUTOMATIZACIÓN Y SERVICIOS DE INGENIERÍA S.A.
19 avenida 02-78 Edificio Distrito Miraflores
Nivel 5 Apartamento 508 Zona 11, Guatemala
TEL. 2474 0558 / 50189777
info@autsa.com / daniel.perez@autsa.com

CERTIFICADO No. 0030319DT

Página 3 de 6

MÉTODO DE CALIFICACIÓN:

asi-MC-002D. Calificación de operación para disolutores, según USP NF 2007

RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN

INSPECCIÓN FÍSICA:

A. Horizontalidad de la cubierta

Valor de la inclinación respecto a la horizontal= 00.0 °

B. Horizontalidad del baño

Valor de la inclinación respecto a la horizontal= 00.0 °

- Ruido del motor normal
- No ocurrió movimiento importante, vibración o golpe

Cumple <input checked="" type="checkbox"/>	No Cumple <input type="checkbox"/>
Cumple <input checked="" type="checkbox"/>	No Cumple <input type="checkbox"/>

RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN

C. VERTICALIDAD DEL VASO (Medida en 2 posiciones rotadas a 90°)

POSICIÓN 1 (Horizontal)								
Ubicación	VASO No 1	VASO No 2	VASO No 3	VASO No 4	VASO No 5	VASO No 6	VASO No 7	VASO No 8
Resultado (°)	89.7	89.7	89.7	89.9	89.5	89.7	89.8	90.0
≤ 1.0°	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

POSICIÓN 2 (Vertical)								
Ubicación	VASO No 1	VASO No 2	VASO No 3	VASO No 4	VASO No 5	VASO No 6	VASO No 7	VASO No 8
Resultado (°)	89.4	89.7	89.9	89.8	89.7	89.9	89.6	89.9
≤ 1.0°	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

CERTIFICADO DE CALIFICACIÓN

asi,s.a.

AUTOMATIZACIÓN Y SERVICIOS DE INGENIERÍA,S.A.
19 avenida 02-78 Edificio Distrito Miraflores
Nivel 5 Apartamento 508 Zona 11, Guatemala
TEL. 2474 0558 / 50189777
info@autsa.com / daniel.perez@autsa.com

CERTIFICADO No. 0030319DT

Página 4 de 6

D. CENTRADO DEL VASO MEDIDA EN POSICIÓN DE 900 ml

Ubicación	VASO No 1	VASO No 2	VASO No 3	VASO No 4	VASO No 5	VASO No 6	VASO No 7	VASO No 8
Resultado (°)	0.321	0.333	0.373	0.376	0.442	0.356	0.329	0.299
≤ 1.0 mm	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

E. CENTRADO DEL VASO MEDIDA EN POSICIÓN DE 400 ml

Ubicación	VASO No 1	VASO No 2	VASO No 3	VASO No 4	VASO No 5	VASO No 6	VASO No 7	VASO No 8
Resultado (°)	0.407	0.437	0.438	0.399	0.397	0.387	0.378	0.377
≤ 1.0 mm	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

F. VERTICALIDAD DEL EJE DE PALETAS (Medida en 2 posiciones rotadas a 90°)

POSICIÓN 1 (Horizontal)								
Ubicación	VASO No 1	VASO No 2	VASO No 3	VASO No 4	VASO No 5	VASO No 6	VASO No 7	VASO No 8
Resultado (°)	90.0	89.9	90.0	89.9	89.7	89.8	90.0	89.9
≤ 0.5°	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

POSICIÓN 2 (Vertical) PALETAS								
Ubicación	VASO No 1	VASO No 2	VASO No 3	VASO No 4	VASO No 5	VASO No 6	VASO No 7	VASO No 8
Resultado (°)	89.8	89.8	89.8	89.6	89.6	89.6	89.8	89.9
≤ 0.5°	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

G. VERTICALIDAD DEL EJE DE CANASTAS (Medida en 2 posiciones rotadas a 90°)

POSICIÓN 1 (Horizontal)								
Ubicación	VASO No 1	VASO No 2	VASO No 3	VASO No 4	VASO No 5	VASO No 6	VASO No 7	VASO No 8
Resultado (°)	89.7	89.7	89.7	89.9	89.7	89.9	89.9	89.9
≤ 0.5°	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

POSICIÓN 2 (Vertical)								
Ubicación	VASO No 1	VASO No 2	VASO No 3	VASO No 4	VASO No 5	VASO No 6	VASO No 7	VASO No 8
Resultado (°)	89.9	89.9	89.7	89.7	89.7	89.8	89.8	89.5
≤ 0.5°	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

CERTIFICADO DE CALIFICACIÓN



ASI, s.a.
AUTOMATIZACIÓN Y SERVICIOS DE INGENIERÍA, S.A.
19 avenida 02-78 Edificio Distrito Miraflores
Nivel 5 Apartamento 508 Zona 11, Guatemala
TEL. 2474 0558 / 50189777
info@autsa.com / daniel.perez@autsa.com

CERTIFICADO No. 0030319DT

Página 5 de 6

H. EXCENTRICIDAD

Todos los valores medidos en dirección del eje central.

H.1. PALETAS

Ubicación	VASO No 1	VASO No 2	VASO No 3	VASO No 4	VASO No 5	VASO No 6	VASO No 7	VASO No 8
Resultado (mm)	0.473	0.359	0.173	0.309	0.342	0.337	0.324	0.260
± 2.0 mm	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

H.2. CANASTILLAS

Ubicación	VASO No 1	VASO No 2	VASO No 3	VASO No 4	VASO No 5	VASO No 6	VASO No 7	VASO No 8
Resultado (mm)	0.479	0.357	0.272	0.307	0.357	0.349	0.472	0.220
± 2.0 mm	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

I. VELOCIDAD

Valores reales en revoluciones por minuto (rpm)

I.1. PALETAS

Ubicación	VASO No 1	VASO No 2	VASO No 3	VASO No 4	VASO No 5	VASO No 6	VASO No 7	VASO No 8
Resultado (rpm)	50.0	50.1	50.0	50.4	50.0	50.7	50.3	50.5
50 ± 2 rpm	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Ubicación	VASO No 1	VASO No 2	VASO No 3	VASO No 4	VASO No 5	VASO No 6	VASO No 7	VASO No 8
Resultado (rpm)	100.2	100.6	100.4	100.7	100.1	100.2	100.4	100.4
100 ± 4 rpm	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

I.2. CANASTILLAS

Ubicación	VASO No 1	VASO No 2	VASO No 3	VASO No 4	VASO No 5	VASO No 6	VASO No 7	VASO No 8
Resultado (rpm)	50.2	50.0	49.9	50.5	50.7	50.3	50.3	50.4
50 ± 2 rpm	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Ubicación	VASO No 1	VASO No 2	VASO No 3	VASO No 4	VASO No 5	VASO No 6	VASO No 7	VASO No 8
Resultado (rpm)	100.4	100.7	100.3	100.5	100.5	100.4	100.3	100.2
100 ± 4 rpm	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Ilustración No. 3.6 Página 6 de 6 certificado de calificación disolutor

CERTIFICADO DE CALIFICACIÓN



19 avenida 02-78 Edificio Distrito Miraflores
Nivel 5 Apartamento 508 Zona 11, Guatemala
TEL. 2474 0558 / 50189777
Info@autsa.com / daniel.perez@autsa.com

CERTIFICADO No. 0030319DT

Página 6 de 6

J. ESPACIO LIBRE ENTRE EL AGITADOR Y EL FONDO DEL VASO

J.1 PALETAS

Ubicación	VASO No 1	VASO No 2	VASO No 3	VASO No 4	VASO No 5	VASO No 6	VASO No 7	VASO No 8
Resultado (rpm)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
25 ± 2 mm	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

J.2 CANASTILLAS

Ubicación	VASO No 1	VASO No 2	VASO No 3	VASO No 4	VASO No 5	VASO No 6	VASO No 7	VASO No 8
Resultado (rpm)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
25 ± 2 mm	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

K. TEMPERATURA

Los resultados se tomaron después de un tiempo de espera de 1 hora 35 minutos.

Ubicación	VASO No 1	VASO No 2	VASO No 3	VASO No 4	VASO No 5	VASO No 6	VASO No 7	VASO No 8
Resultado (°C)	37.00	37.01	37.02	37.03	37.09	37.03	37.01	37.04
37.0°C ± 0.5°C	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Temperatura del Baño	37.3 °C
----------------------	---------

----- ULTIMA LINEA -----

GLOBAL QUALITY
REVISADO POR: *LH111*
FECHA: *22 Abril 2019*

Ilustración No. 4 Certificado de calificación de desempeño- aparato 1 canastas



Resultados
Calificación de desempeño - Aparato 1 Canastas
Desintegrables - Prednisona 10mg USP

RE-L-LQ-009
16/05/2019
Versión 1

Laboratorio	Global Quality, S.A.		
Marca Disolutor	Tianjin Guoming		
Modelo	RC-8DS	No. Serie	201801229

Fecha de Calificación	16/05/2019
Fecha de Vencimiento	Mayo 2020
Realizado por	Cesar Cruz
Firma	<i>C. Cruz</i>

Condiciones:	
Medio de Disolución	Agua Destilada Desgasificada
Vol. Medio	500 ml
Temperatura	37 °C ± 0.5
Velocidad RPM	50
Tiempo	30 minutos
Longitud de onda	242 λ
Aparato 1	Canastas
Tabletas	Prednisona 10mg
Lote	RO72MO

Vasos	Absorbancia Muestra	Absorbancia Estándar	Peso STD mg	Contenido Teórico Tableta mg	Volumen STD mL	Volumen Medio mL	Factor Disolución STD	Factor Disolución Muestra	% Disuelto	In X
Vaso 1	0.6839	0.8756	24.99	10	100	500	0.08	100	78.08	4.3577
Vaso 2	0.6683	0.8756	24.99	10	100	500	0.08	100	76.29	4.3346
Vaso 3	0.6961	0.8756	24.99	10	100	500	0.08	100	79.47	4.3754
Vaso 4	0.6335	0.8756	24.99	10	100	500	0.08	100	72.32	4.2811
Vaso 5	0.6493	0.8756	24.99	10	100	500	0.08	100	74.13	4.3058
Vaso 6	0.6664	0.8756	24.99	10	100	500	0.08	100	76.08	4.3318
Vaso 7	0.7054	0.8756	24.99	10	100	500	0.08	100	80.53	4.3886
Vaso 8	0.7262	0.8756	24.99	10	100	500	0.08	100	82.90	4.4177
PROMEDIO									77.47	4.3491
VARIANZA										0.0020

Observaciones: CALIBRADO
 De acuerdo a los resultados obtenidos en las actividades de calibración e indicados en este informe, el **Disolutor cumple satisfactoriamente las especificaciones y es: "Apto para su uso"**.

LIMITES	
Media Geométrica	61 - 81
% CV	8.5

RESULTADOS	
GM	77.41
CV	4.48

VERIFICADO POR	<i>[Signature]</i>
FECHA	17/Mayo/2019

DICTAMEN	APROBADO
----------	----------

Ilustración No 5. Certificado de calificación de desempeño Aparato 2



Resultados
Calificación de desempeño - Aparato 2 Paletas
Desintegrables - Prednisona 10mg USP

RE-L-LQ-009
16/05/2019
Versión 1

Laboratorio	Global Quality, S.A.		
Marca Disolutor	Tianjin Guoming		
Modelo	RC-8DS	No. Serie	201801229

Fecha de Calificación	16/05/2019
Fecha de Vencimiento	Mayo 2020
Realizado por	Cesar Cruz
Firma	<i>C. Cruz</i>

Condiciones:	
Medio de Disolución	Agua Destilada Desgasificada
Vol. Medio	500 ml
Temperatura	37 °C ± 0.5
Velocidad RPM	50
Tiempo	30 minutos
Longitud de onda	242 Å
Aparato 2	Paletas
Tabletas	Prednisona 10mg
Lote	RO72M0

Vasos	Absorbancia Muestra	Absorbancia Estándar	Peso STD mg	Contenido Teórico Tableta mg	Volumen STD mL	Volumen Medio mL	Factor Disolución STD	Factor Disolución Muestra	% Disuelto	ln X
Vaso 1	0.3116	0.8795	24.99	10	100	500	0.08	100	35.42	3.5671
Vaso 2	0.3225	0.8795	24.99	10	100	500	0.08	100	36.65	3.6015
Vaso 3	0.3245	0.8795	24.99	10	100	500	0.08	100	36.88	3.6077
Vaso 4	0.3333	0.8795	24.99	10	100	500	0.08	100	37.88	3.6345
Vaso 5	0.3321	0.8795	24.99	10	100	500	0.08	100	37.74	3.6309
Vaso 6	0.3319	0.8795	24.99	10	100	500	0.08	100	37.72	3.6303
Vaso 7	0.3668	0.8795	24.99	10	100	500	0.08	100	41.69	3.7302
Vaso 8	0.3316	0.8795	24.99	10	100	500	0.08	100	37.69	3.6293
PROMEDIO									37.71	3.6289
VARIANZA										0.0022

Observaciones: CALIBRADO
 De acuerdo a los resultados obtenidos en las actividades de calibración e Indicados en este informe, el Disolutor cumple satisfactoriamente las especificaciones y es: "Apto para su uso".

LIMITES	
GM	29 - 38
% CV	5.1

RESULTADOS	
GM	37.67
CV	4.68

VERIFICADO POR	<i>[Firma]</i>
FECHA	17/Mayo/2019

DICTAMEN APROBADO

Ilustración No. 6 Certificado de calificación de balanza analítica

Ilustración No.6.1 Página 1 de 4 certificado de calibración balanza analítica

asi,s.a.
AUTOMATIZACIÓN Y SERVICIO DE INGENIERÍA S.A.
19 avenida 02-78 Edificio Distrito Miraflores
Nivel 5 Apartamiento 508 Zona 11, Guatemala
TEL: 2474 0538 / 50189777
info@autsa.com / daniel.perez@autsa.com

CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN

CERTIFICADO No. 2350918B

Página 1 de 4

Cliente: GLOBAL QUALITY S.A.
Dirección Del Cliente: Km. 17.5 carretera a San José Pinula Empresarial San José,
Bodega No. 6 Fraijanes Guatemala.
Calibración: Masa
Objeto: Balanza Analítica
Marca: METTLER TOLEDO
Modelo: MS205DU
Serie: B246528500
Identificación interna laboratorio: 2350918B
Identificación interna cliente: LQ-012
Fecha de Calibración: 27/09/2018
Lugar de Calibración: GLOBAL QUALITY S.A.
Fecha de Próxima Calibración: Septiembre 2019
(Indicado por el cliente)
Fecha de Emisión del Certificado: 03/10/2018
Observaciones: N/D

El siguiente certificado únicamente ampara las mediciones realizadas en el momento y a las condiciones ambientales en las que se realizó la calibración.
No se certifica ninguna característica del instrumento diferente a las descritas en este documento.
Estas mediciones son trazables a patrones mantenidos por el fabricante de los instrumentos de medición utilizados, que a su vez son intercomparados con patrones internacionales.
Es responsabilidad del cliente el recalibrar el instrumento en intervalos apropiados.
Este certificado tiene validez únicamente en su forma íntegra y deberá estar sellado y firmado en su original.
La incertidumbre expandida U es calculada teniendo en cuenta la incertidumbre de los patrones utilizados, como así también la repetibilidad, y la resolución del instrumento.
La reproducción debe ser completa, sin alteraciones o cambio, requiriendo la autorización previa por escrito a Automatización y Servicios de Ingeniería, S.A.
Una copia de este documento será mantenida en el laboratorio por un período de por lo menos 3 años.
Cualquier enmienda u omisión a éste certificado, que sea responsabilidad del laboratorio, debe ser notificada en un lapso no mayor a 5 días hábiles a partir de la fecha de recepción del mismo, para su reposición.
Abreviaturas
N/D= No Disponible

REVISIÓN Y APROBACIÓN


Cesar Javier Nuñez
Supervisor Técnico

SELLO



APT PARA SU USO

Ilustración No. 6.2 Página 2 de 4 certificado de calibración balanza analítica

CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN



19 avenida 02-78 Edificio Distrito Miraflores
Nivel 5 Apartamento 508 Zona 11, Guatemala
TEL. 2474 0558 / 50189777
info@autsa.com / daniel.perez@autsa.com

CERTIFICADO No. 2350918B

Página 2 de 4

CONDICIONES AMBIENTALES DURANTE LA CALIBRACIÓN:

Temperatura inicial: 21 ° C Humedad Relativa inicial: 45 %
Temperatura final: 22 ° C Humedad Relativa final: 47 %

PATRÓN (ES) DE REFERENCIA:

INSTRUMENTO	MARCA	No SERIE	No CERTIFICADO	Fuente de Trazabilidad
Masas 1 mg a 5 kg clase F2	SARTORIUS	22229913	CENAME-MA-067/2016	CENAME Guatemala

MÉTODO DE CALIBRACIÓN:

Procedimiento operativo estándar asi-MC-003B. Calibración de balanzas, por el método de comparación directa contra masas patrón, según norma COGUANOR NGO 4 015-1999.

CARACTERÍSTICAS DEL INSTRUMENTO CALIBRADO:

División Mínima de Escala: 0.00001 g
Capacidad Máxima: 220.00000 g
Escala de verificación (e): 0.00001 g
Capacidad mínima legal de medición: 0.01000 g
Clase de precisión: I

Ilustración No. 6.3 Página 3 de 4 certificado de calibración balanza analítica

CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN



ASI, S.A.
AUTOMATIZACIÓN Y SERVICIO DE INGENIERÍA, S.A.
19 avenida 02-78 Edificio Distrito Miraflores
Nivel 5 Apartamento 508 Zona 11, Guatemala
TEL. 2474 0558 / 50189777
info@autsa.com / daniel.perez@autsa.com

CERTIFICADO No. 2350918B

Página 3 de 4

Datos para la interpretación de resultados
EMP Según Norma COGUANOR NGO 4015 (tablas OIML R76 y R101)

Error Máximo Permissible Balanza EMPB gramos	Rango de peso en gramos		Incertidumbre Máxima Permissible Balanza IMPB gramos
	0	1	
± 0.00001	0	1	± 0.00001
± 0.00002	1	2	± 0.00001
± 0.00003	2	220	± 0.00002

RESULTADOS DE LA CALIBRACIÓN:

1. Ensayo de Repetibilidad

Determinación No.	Cap Min	50% Cap Max	100% Cap Max
	0.01000 g	110.0000 g	220.00000 g
1	0.01000	109.9999	220.0001
2	0.01001	109.9998	220.0001
3	0.01001	109.9999	220.0001
4	0.00999	109.9998	220.0000
5	0.01000	109.9999	220.0000
6	0.00999	109.9998	220.0000
7	0.00999	109.9998	220.0000
8	0.01000	110.0000	220.0001
9	0.01000	110.0000	220.0001
10	0.01000	110.0000	220.0000
EMPB Teórico	0.00001	0.0003	0.0003
Error de Repetibilidad (Mayor-Menor) ≤ EMP	0.00002	0.0002	0.0001
Desviación Estándar	0.000007	0.00009	0.00005



Ilustración No. 6.4 Página 4 de 4 certificado de calibración balanza analítica

CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN

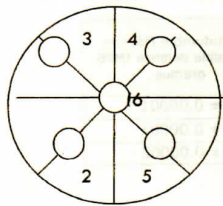


19 avenida 02-78 Edificio Distrito Miraflores
 Nivel 5 Apartamento 508 Zona 11, Guatemala
 TEL. 2474 0558 / 50189777
info@autisa.com / daniel.perez@autisa.com

CERTIFICADO No. 2350918B

Página 4 de 4

2. Prueba de excentricidad:



Posición	1/3 % Cap Max = 100.0000 g
	Lectura
1	0.0000
2	0.0000
3	0.0000
4	0.0000
5	0.0000
6	0.0000
Error de Excentricidad (Mayor-Menor) ≤ EMP	0.0000
EMP Teórico	0.00003

3. Prueba Linealidad

Determinación No.	Carga	Lectura		Error de indicación		Error Maximo Permisible	Incertidumbre expandida
	g	ascendente	Descendente	ascendente	descendente	EMP g	K=factor 2 al 95% g
1	0.01000	0.01000	0.01000	0.00000	0.00000	0.00001	0.00003
2	50.00000	50.0001	50.0000	0.0001	0.0000	0.00003	0.00035
3	110.0000	110.0000	110.0000	0.0000	0.0000	0.00003	0.00081
4	150.0000	150.0000	150.0000	0.0000	0.0000	0.00003	0.00092
5	220.0000	219.9999	220.0000	-0.0001	0.0000	0.00003	0.00144

----- ULTIMA LINEA -----

GLOBAL QUALITY
 REVISADO POR: KAEM
 FECHA: 5/10/2018

Ilustración No. 7 Certificado de calificación de conductímetro
 Ilustración No. 7.1 Página 1 de 2 certificado de calificación de conductímetro



asi,s.a.
 AUTOMATIZACIÓN Y SERVICIOS DE INGENIERÍA, S.A.
 19 avenida 02-78 Edificio Distrito Miraflores
 Nivel 5 Apartamento 508 Zona 11, Guatemala
 TEL. 2474 0558 / 50189777
info@autisa.com / daniel.perez@autisa.com

CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN

CERTIFICADO No. 0661218CON

Página 1 de 2

Cliente:	GLOBAL QUALITY, S.A.
Dirección Del Cliente:	Km. 17.5 Carretera a San José Pinula, Empresarial San José Bodega 6, Fraijanes, Guatemala.
Calibración:	Conductividad
Objeto:	Conductímetro
Marca:	METTLER TOLEDO
Modelo:	Seven Compact S230
Serie:	B619456274
Identificación interna laboratorio:	0661218CON
Identificación interna cliente:	LQ-029
Fecha de Calibración:	13/12/2018
Lugar de Calibración:	GLOBAL QUALITY, S.A.
Fecha de Próxima Calibración: (Indicado por el cliente)	Diciembre 2019
Fecha de Emisión del Certificado:	07/01/2019
Observaciones:	N/D



Stamp details:
 CALIBRACIÓN: CALIBRACIÓN
 CERTIFICADO: 0661218CON
 IDENTIFICACIÓN: LQ-029
 FECHA DE SERVICIO: 13/12/2018
 FIRMADO POR: D.P. 2018
 MARCA/Modelo: CV. CNJ

El siguiente certificado únicamente ampara las mediciones realizadas en el momento y a las condiciones ambientales en las que se realizó la calibración.
 No se certifica ninguna característica del instrumento diferente a las descritas en este documento.
 Estas mediciones son trazables a patrones mantenidos por el fabricante de los instrumentos de medición utilizados, que a su vez son intercomparados con patrones internacionales.
 Es responsabilidad del cliente el recalibrar el instrumento en intervalos apropiados.
 Este certificado tiene validez únicamente en su forma íntegra y deberá estar sellado y firmado en su original.
 La incertidumbre expandida U es calculada teniendo en cuenta la incertidumbre de los patrones utilizados, como así también la repetibilidad, y la resolución del instrumento.
 La reproducción debe ser completa, sin alteraciones o cambio, requiriendo la autorización previa por escrito a Automatización y Servicios de Ingeniería, S.A.
 Una copia de este documento será mantenida en el laboratorio por un periodo de por lo menos 3 años.
 Cualquier enmienda u omisión a éste certificado, que sea responsabilidad del laboratorio, debe ser notificada en un lapso no mayor a 5 días hábiles a partir de la fecha de recepción del mismo, para su reposición.
 Abreviaturas
 N/D= No Disponible

REVISIÓN Y APROBACIÓN



Cesar Javier Nuñez
Supervisor Técnico

SELLO



APTO PARA SU USO

CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN

asi,s.a.

AUTOMATIZACIÓN Y SERVICIOS DE INGENIERÍA,S.A.

19 avenida 02-78 Edificio Distrito Miraflores
Nivel 5 Apartamento 508 Zona 11, Guatemala
TEL. 2474 0558 / 50189777
info@avtisa.com / daniel.perez@avtisa.com

CERTIFICADO No. 0661218CON

Página 2 de 2

CONDICIONES AMBIENTALES PROMEDIO DURANTE CALIBRACIÓN:

Temperatura: 22.9 °C

Humedad Relativa: 53 %

PATRÓN DE REFERENCIA:

Solución Estándar de referencia de conductividad de cloruro de potasio 10 μS @ 25°C con trazabilidad de NIST SRM 3193, 3191, lote 180496 ECD

MÉTODO DE CALIBRACIÓN:

asi-MC-007C. Calibración de conductividad por el método de comparación directa.

CARACTERISTICAS DEL INSTRUMENTO:

División Mínima de Escala: 0.01 $\mu\text{S}/\text{cm}$ 0.1 °C

Valor de la constante de celda: 0.119446 $\mu\text{S}/\text{cm}$

Rango de medición: N/D

RESULTADOS DE LA CALIBRACIÓN:

Conductividad medida a 22.5 °C $\mu\text{S}/\text{cm}$	Corrección	Incertidumbre Expandida ($\mu\text{S}/\text{cm}$) $\pm U$ con $k = 2$
10.00	-0.02	± 1

Valor de conductividad = Valor medido + Corrección

La incertidumbre expandida está determinada para un factor de cobertura de $k=2$, y un nivel de confianza de 95%.

----- ULTIMA LINEA -----

GLOBAL QUALITY
REVISADO POR: *LARM*
FECHA: 14/01/2019

APTO PARA SU USO

Ilustración No. 8 Certificado de calificación de termómetro de líquido en vidrio

Ilustración No. 8.1 Página 1 de 2 certificado de calificación de termómetro de líquido en vidrio.

CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN

asi, s.a.
AUTOMATIZACIÓN Y SERVICIOS DE INGENIERÍA, S.A.
19 avenida 02-78 Edificio Distrito Miraflores
Nivel 5 Apartamento 508 Zona 11, Guatemala
TEL. 2474 0558 / 50189777
info@autsa.com / daniel.perez@autsa.com

CERTIFICADO No. 2560219T


Página 1 de 2 Versión No. 03 Código: ASI-FO-CC-001 Fecha de aprobación: 13/12/2017


Cliente: Global Quality, S.A.
Dirección Del Cliente: Km. 17.5 Carretera a San José Pinula, Empresarial San José Bodega 6, Fraijanes, Guatemala.
Calibración: Temperatura
Objeto: Termómetro de Líquido en Vidrio
Marca: WINCO
Modelo: NSF
Serie: N/D
Identificación interna laboratorio: 2560219T
Identificación interna cliente: LM-044
Fecha de Calibración: 18/02/2019
Lugar de Calibración: Laboratorio de temperatura ASI, S.A.
Fecha de Próxima Calibración: Febrero 2020
(Indicado por el cliente)
Fecha de Emisión del Certificado: 20/02/2019
Observaciones: N/D

asi, s.a. AUTOMATIZACIÓN Y SERVICIOS DE INGENIERÍA, S.A.
CALIB. CALIB. SERIE
CERT. No. 2560219T
ID INTERNA LM-044
FECHA DE SERVICIO 18/02/19
PRÓXIMO SERVICIO Feb. 2020
REALIZADO POR MP

El siguiente certificado únicamente ampara las mediciones realizadas en el momento y a las condiciones ambientales en las que se realizó la verificación.
No se certifica ninguna característica del instrumento diferente a las descritas en este documento.
Estas mediciones son trazables a patrones mantenidos por el fabricante de los instrumentos de medición utilizados, que a su vez son intercomparados con patrones internacionales.
Es responsabilidad del cliente el recalibrar el instrumento en intervalos apropiados.
Este certificado tiene validez únicamente en su forma íntegra y deberá estar sellado y firmado en su original.
La reproducción debe ser completa, sin alteraciones o cambio, requiriendo la autorización previa por escrito a Automatización y Servicios de Ingeniería, S.A.
Una copia de este documento será mantenida en el laboratorio por un periodo de por lo menos 3 años.
Cualquier enmienda u omisión a éste certificado, que sea responsabilidad del laboratorio, debe ser notificada en un lapso no mayor a 5 días hábiles a partir de la fecha de recepción del mismo, para su reposición.
Abreviaturas
N/D= No Disponible

REVISIÓN Y APROBACIÓN **SELLO**


Cesar Javier Nuñez
Supervisor Técnico



APTO PARA SU USO

Ilustración No. 8.2 Página 2 de 2 certificado de calificación de termómetro de líquido vidrio.

CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN

asi.s.a.

AUTOMATELACIÓN Y SERVICIOS DE INGENIERÍA S.A.
19 avenida 02-78 Edificio Distrito Miraflores
Nivel 5 Apartamento 508 Zona 11, Guatemala
TEL. 2474 0558 / 50189777
info@autsa.com / daniel.perez@autsa.com

CERTIFICADO No. 2560219T

Página 2 de 2

Versión No. 03
Página 2 de 2

Código:
ASI-FO-CC-001

Fecha de aprobación:
13/12/2017

CONDICIONES AMBIENTALES DURANTE LA CALIBRACIÓN:

Temperatura inicial: 24.34 °C
Temperatura final: 24.34 °C

Humedad Relativa inicial: 63.0 %
Humedad Relativa final: 63.0 %

PATRÓN (ES) DE REFERENCIA:

Medidor multiparamétrico, Marca Fluke, Modelo 725, Serie No. 4033179, Certificado de calibración No. 3000095878, Calibrado por Fluke Corporation.

MÉTODO DE CALIBRACIÓN:

asi-MC-002T. Calibración de temperatura, por el método de comparación directa contra patrón de temperatura.

CARACTERÍSTICAS DEL INSTRUMENTO CALIBRADO:

División Mínima de Escala: 1 °C
Campo de Medición: -28 a 26 °C

RESULTADOS DE LA CALIBRACIÓN

Patrón /°C	Termómetro /°C	Corrección /°C	EMP /°C	Límite de Aceptación /°C	Dictamen ---	Incertidumbre Expandida (°C) ± U con K = 2
-10.10	-10.00	-0.10	± 1.08	± 0.90	C	± 0.60
-5.03	-5.00	-0.03	± 1.14	± 0.97	C	± 0.60
0.00	0.00	0.00	± 1.20	± 1.04	C	± 0.60
10.00	10.00	0.00	± 1.32	± 1.17	C	± 0.61
20.00	20.00	0.00	± 1.44	± 1.30	C	± 0.62

Leyenda:

C: El resultado obtenido, expandido en la incertidumbre, cumple con los límites de la especificación

NC: El resultado obtenido, expandido en la incertidumbre, no cumple con los límites de la especificación

I: El resultado obtenido, expandido en la incertidumbre, puede estar fuera o dentro de los límites de la especificación

No Evaluado: El Laboratorio no emite criterio de cumplimiento.

Campo en Blanco: El Laboratorio no emite criterio de cumplimiento.

OBSERVACIONES

-----ÚLTIMA LÍNEA-----

GLOBAL QUALITY
REVISADO POR: LIARLI
FECHA: 25/02/2017