

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias y Humanidades



Excelencia que trasciende

DELVALLE
GRUPO EDUCATIVO

**COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA
EVALUACIÓN DE LA DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE
WARFARINA SÓDICA UTILIZANDO UN SISTEMA
AUTOMATIZADO Y UN DISOLUTOR MANUAL**

Trabajo de graduación presentado por
María Sofía Estrada Álvarez
para optar al grado académico de Licenciada en Química Farmacéutica

Guatemala

2024

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias y Humanidades



Excelencia que trasciende

DELVALLE
GRUPO EDUCATIVO

**COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA
EVALUACIÓN DE LA DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE
WARFARINA SÓDICA UTILIZANDO UN SISTEMA
AUTOMATIZADO Y UN DISOLUTOR MANUAL**

Trabajo de graduación presentado por
María Sofía Estrada Álvarez
para optar al grado académico de Licenciada en Química Farmacéutica

Guatemala

2024

Vo. Bo. :

(f)

Licenciado Sergio Alejandro Sánchez Ramos Asesor

Tribunal Examinador:

(f)

Licenciado Sergio Alejandro Sánchez Ramos Asesor

(f)

Licenciada Ana Luisa Mendizabal Solé

(f)

Dr. Élfego Rolando López García Director
Departamento de Química Farmacéutica

Fecha de aprobación: Guatemala, 03 de diciembre de 2024

Prefacio

Quiero agradecer a mi familia por su apoyo constante durante toda esta etapa académica. Su respaldo, comprensión y motivación fueron claves para mantenerme enfocado en mis objetivos. A mis amigos, gracias por estar presentes y por ayudarme a equilibrar los momentos de presión con compañía y conversación. Agradezco también a los catedráticos que compartieron su conocimiento y dedicación, y que contribuyeron significativamente a mi formación profesional.

Asimismo, reconozco el esfuerzo personal que implicó llegar hasta aquí. Agradezco haber mantenido la constancia y el compromiso necesarios para alcanzar esta meta, incluso en los momentos más exigentes. Esta tesis es también resultado de esa determinación.

Índice

<i>Lista de tablas</i>	<i>viii</i>
<i>Lista de figuras</i>	<i>ix</i>
<i>Lista de gráficas</i>	<i>x</i>
<i>Resumen</i>	<i>xi</i>
<i>Abstract</i>	<i>xii</i>
<i>I. Introducción</i>	<i>1</i>
<i>II. Marco conceptual</i>	<i>2</i>
A. Antecedentes	<i>2</i>
B. Justificación.....	<i>3</i>
C. Planteamiento del problema	<i>5</i>
D. Alcances y límites	<i>5</i>
<i>III. Marco teórico</i>	<i>6</i>
A. Ciclo de vida del procedimiento analítico, capítulo general <1220> USP, publicado en el 2022	<i>6</i>
B. Disolución	<i>12</i>
C. Equipo de disolución.....	<i>13</i>
D. Automatización en validación de disolución	<i>16</i>
<i>IV. Marco metodológico</i>	<i>23</i>
E. Objetivos	<i>23</i>
F. Hipótesis.....	<i>23</i>
G. Variables.....	<i>23</i>
H. Población y muestra	<i>24</i>
I. Diseño de investigación	<i>24</i>
J. Procedimiento	<i>24</i>
K. Análisis estadístico	<i>30</i>
L. Análisis y discusión de resultados	<i>30</i>
M. Redacción de manual de uso y elaboración de informe final.....	<i>30</i>
<i>V. Marco operativo</i>	<i>31</i>
A. Obtención y tratamiento de datos.....	<i>31</i>
B. Recursos	<i>31</i>
1. Recursos humanos.....	<i>31</i>

2.	Recursos materiales:.....	31
E.	C. Aspectos económicos	32
<i>VI. Cronograma</i>		<i>33</i>
<i>VII. Resultados</i>		<i>34</i>
A.	Adecuación del sistema.....	34
B.	Especificidad	35
C.	Linealidad del sistema.....	37
D.	Precisión	42
<i>VIII. Discusión de resultados.....</i>		<i>46</i>
<i>IX. Conclusiones</i>		<i>50</i>
<i>X. Recomendaciones</i>		<i>52</i>
<i>XI. Bibliografía</i>		<i>53</i>
<i>XII. Anexos</i>		<i>55</i>
A.	Glosario de términos	55
B.	Manual de uso elaborado para Disolutor 708-DS, automuestreador 850-DS y detector UV-VIS 60 marca Agilent	56
C.	Certificación de Calificación de Operación del Espectrofotómetro UV-1600 MAPADA LM-053	79
D.	Certificado de Verificación de Desempeño de Espectrofotómetro Cary 60 UV/VIS Agilent	86
E.	Certificado de Verificación de Desempeño Disolutor 708-DS Agilent de Aparato 1 y Aparato 2.....	92
F.	Certificado de Calificación de Desempeño de Disolutor Tianjin Guoming RC-8DS de Aparato 1 y Aparato 2	107
G.	Certificado de Materia Prima Estandarizada de Warfarina Sódica.....	121
H.	Reporte de Proceso de Purga previo a prueba de disolución	129
I.	Gráfico de proceso de Purga previo a prueba de disolución automatizada.....	134
J.	Reporte de resultados de Prueba de disolución automatizada en disolutor marca Agilent.....	135
K.	Gráficos de software para prueba de disolución de Warfarina sódica 5 mg en disolutor automatizado marca Agilent	139
L.	Gráfica para estándar de Warfarina sódica en espectrofotómetro marca Mapada	140
M.	Gráfica para vasos de prueba de disolución de Warfarina Sódica 5 mg en disolutor marca Tianjin Guoming	141

Lista de tablas

Tabla 1: Preparación de estándares para la curva de linealidad del sistema de disolución de Warfarina Sódica.....	29
Tabla 2: Cronograma de actividades.....	33
Tabla 3: Adecuación del sistema para disolución de Warfarina Sódica 5 mg en disolutor automatizado	34
Tabla 4: Adecuación del sistema para disolución de Warfarina Sódica 5 mg en disolutor manual.....	34
Tabla 5: Resultados de especificidad para disolución de Warfarina sódica en espectrofotómetro Mapada.....	35
Tabla 6: Resultados de especificidad para disolución de Warfarina sódica en espectrofotómetro marca Agilent modelo Cary 60.....	36
Tabla 7: Resultados de linealidad del sistema para disolución de Warfarina sódica en espectrofotómetro Mapada.....	37
Tabla 8: Resultados de linealidad del sistema para disolución de Warfarina sódica en espectrofotómetro marca Agilent modelo Cary 60.....	37
Tabla 9: Reporte estadístico de la prueba de linealidad del sistema para la disolución de Warfarina sódica 5 mg en espectrofotómetro marca Mapada.....	40
Tabla 10: Reporte estadístico de la prueba de linealidad del sistema para la disolución de Warfarina sódica 5 mg en espectrofotómetro marca Agilent modelo Cary 60.....	41
Tabla 11: Resultados de Adecuación del sistema para la precisión en espectrofotómetro Cary 60 marca Agilent	42
Tabla 12: Resultados para precisión del método de disolución de Warfarina sódica 5 mg con disolutor 708-DS, con automuestreador 850-DS y espectrofotómetro Cary 60	42
Tabla 13: Resultados de Adecuación del sistema para la precisión en espectrofotómetro Mapada.....	43
Tabla 14: Resultados para precisión del método de disolución de Warfarina sódica 5 mg con disolutor marca Tianjin Guoming y espectrofotómetro marca Mapada	43
Tabla 15: Resultados de adecuación del sistema para precisión obtenido de muestras recolectadas por auto muestreador de disolutor automatizado	44
Tabla 16: Resultados para precisión del método de disolución de Warfarina sódica 5 mg obtenido de muestras recolectadas por auto muestreador de disolutor automatizado	44
Tabla 17: Resultados de adecuación del sistema para precisión obtenido de muestras recolectadas de los vasos de disolutor automatizado.....	45
Tabla 18: Resultados de prueba de disolución para Precisión obtenido de muestras recolectadas de los vasos de disolutor automatizado	45

Lista de figuras

Figura 1: Ciclo de vida del procedimiento analítico	6
Figura 2: Diagrama de Ishikawa para determinar variables	8
Figura 3: Matriz de gestión de riesgos	9
Figura 4: Sistema de clasificación de biofarmacéutica	13
Figura 5: Disolutor modelo 708-DS marca Agilent.....	14
Figura 6: Canastilla	15
Figura 7: Paleta	15
Figura 8: Disolutor automatizado modelo 708-DS, equipado con un automuestreador modelo 850-DS y un detector UV-Vis Cary-60, marca Agilent.....	17
Figura 9: Módulo de administración de dosis	17
Figura 10: Automuestreador marca Agilent modelo 850-DS	18
Figura 11: Espectrofotómetro 60 UV-Vis marca Agilent.....	20
Figura 12: Estructura molecular de Warfarina sódica	21

Lista de gráficas

Gráfico 1: Linealidad del sistema en espectrofotómetro Mapada de Warfarina sódica 5 mg	38
Gráfico 2: Linealidad del sistema de Warfarina sódica 5 mg en espectrofotómetro marca Agilent modelo Cary 60.....	39

Resumen

Esta investigación se basó en la evaluación y comparación de los parámetros de adecuación del sistema, linealidad del sistema, especificidad y precisión de un sistema de disolutor automatizado con espectrofotómetro UV-Vis acoplado frente a un disolutor manual con espectrofotómetro independiente. Para esto, se utilizaron tabletas de Warfarina Sódica 5 mg, un anticoagulante oral el cual se utiliza en el tratamiento y prevención de tromboembolismos. El objetivo fue determinar las ventajas competitivas del sistema automatizado en términos de precisión, consistencia y eficiencia.

Se emplearon tabletas de Warfarina Sódica 5 mg en un disolutor automatizado Agilent 708-DS, con automuestreador y espectrofotómetro UV-Vis Cary 60, y se compararon con las mediciones de un disolutor manual marca Tianjin Guoming y un espectrofotómetro independiente marca Mapada, siguiendo un método de disolución estandarizado. Los resultados mostraron que el sistema automatizado proporcionó menor variabilidad, con una desviación estándar y coeficiente de variación más bajos en comparación con el equipo manual. Es por esto que se concluyó que se obtiene una mayor precisión y reproducibilidad de los datos. Además, el uso del software automatizado, que cumple con la normativa CFR21 parte 11 (Audit Trail), permitió una trazabilidad completa y la generación de reportes en tiempo real. En conclusión, el disolutor automatizado no solo mejora la precisión y consistencia de los resultados, sino que también optimiza la eficiencia del trabajo al reducir la manipulación de las muestras y minimizar errores humanos, lo que lo convierte en una opción recomendada para laboratorios de control de calidad.

Abstract

This research focused on the evaluation and comparison of system suitability parameters, system linearity, specificity, and precision between an automated dissolution system coupled with a UV-Vis spectrophotometer and a manual dissolution system with a standalone spectrophotometer. For this purpose, 5 mg Warfarin Sodium tablets—an oral anticoagulant used in the treatment and prevention of thromboembolic events—were utilized. The objective was to determine the competitive advantages of the automated system in terms of precision, consistency, and efficiency.

The 5 mg Warfarin Sodium tablets were tested using an Agilent 708-DS automated dissolution system equipped with an autosampler and a Cary 60 UV-Vis spectrophotometer, and results were compared against measurements obtained using a manual Tianjin Guoming dissolution system and a standalone Mapada spectrophotometer, following a standardized dissolution method. The results indicated that the automated system provided lower variability, demonstrated by reduced standard deviation and coefficient of variation compared to the manual setup. Consequently, it was concluded that the automated system yields greater precision and reproducibility of data. Furthermore, the use of automated software compliant with 21 CFR Part 11 (Audit Trail) enabled full traceability and real-time report generation. In conclusion, the automated dissolution system not only enhances result accuracy and consistency but also improves workflow efficiency by reducing sample handling and minimizing human error, making it a recommended option for quality control laboratories.

I. Introducción

La disolución de tabletas es un proceso fundamental en el desarrollo y control de calidad de productos farmacéuticos. Este es un proceso que garantiza que el principio activo, en este caso la Warfarina sódica, se libere de manera adecuada en el organismo, para alcanzar el efecto terapéutico. Para el caso de la Warfarina sódica, al ser un anticoagulante de uso común, la precisión y consistencia en su disolución es fundamental para el aseguramiento de su efectividad y la seguridad de los pacientes.

A lo largo del tiempo, la evaluación de la disolución de sólidos se efectúa mediante el uso de equipos manuales, en donde la intervención de las personas puede generar variabilidad en los resultados. Sin embargo, los avances tecnológicos mediante el uso de sistemas automatizados se han visto como una solución para lograr mejor reproducibilidad y exactitud de los resultados del análisis. Por ejemplo, un disolutor automatizado con automuestreador y detector UV-Vis acoplados, representa un avance significativo en el análisis farmacéutico, ya que esto permite un monitoreo continuo y preciso del proceso de disolución del producto que se evalúa, así como la recolección automatizada de muestras en diferentes intervalos de tiempo. Esta mejora en la eficiencia del proceso proporciona datos más completos de la cinética de liberación del medicamento, la calidad y fiabilidad de los resultados analíticos. Asimismo, mejora el rendimiento del análisis, con menos manipulación humana lo cual reduce los márgenes de error y riesgos para los resultados finales.

En este contexto, el presente estudio incluye una temática de suma relevancia en el ámbito farmacéutico, el ciclo de vida del procedimiento analítico, conforme a lo establecido en el capítulo <1220> de la USP. Este enfoque proporciona una estructura para comprender y aplicar los procesos necesarios en el desarrollo, control, establecimiento y uso de procedimientos analíticos, desde su fase inicial de diseño hasta la continua evaluación de su desempeño. De manera específica, el estudio se centra en la comparación de resultados obtenidos, haciendo uso de un método de disolución para la Warfarina sódica 5 mg y de nueva tecnología para confirmar su desempeño.

El propósito fundamental de este estudio fue comparar un sistema de disolutor, automuestreador y espectrofotómetro automatizado contra un disolutor manual y espectrofotómetro UV-Vis independiente, utilizando un método de disolución de tabletas de Warfarina sódica de 5 mg. Esta comparación se centra en parámetros críticos como la adecuación del sistema, especificidad, linealidad y precisión, aspectos esenciales para asegurar la validez y confiabilidad de los resultados de disolución. Además, mediante el desarrollo de este trabajo se buscó elaborar un manual de uso para un equipo automatizado, lo cual facilitará su implementación y operación en entornos de control de calidad. Este manual se constituye en una herramienta valiosa para los usuarios del equipo de control de calidad ya que es una guía clara y detallada para maximizar la eficiencia y precisión de los análisis de disolución.

II. Marco conceptual

A. Antecedentes

1. Uso de equipos acoplados/automatizados

Se desarrolló un estudio por Christian Joel Charri Prudencio en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos en Lima, Perú, en donde evaluaron el empleo de tecnología automatizada en todo el proceso de fabricación de tabletas recubiertas de paracetamol con diclofenaco sódico y analizaron la productividad y la mejora en el proceso de manufactura farmacéutica. Optimizaron los procesos por medio de cambio de tecnología a los procesos de fabricación, granulación, compresión y recubrimiento. Se efectuaron pruebas microbiológicas y se observaron los resultados fisicoquímicos en donde las especificaciones de los productos cumplían con los parámetros de calidad establecidos para las tabletas. A un lote se le efectuó prueba de estabilidad en donde se obtuvieron resultados conformes. Es por esto, que en el trabajo concluyeron que el empleo de tecnología automatizada y el incremento del tamaño del lote de producción, fue satisfactorio, ya que se obtuvo un ahorro del 40% por lote y un ahorro anual de 400% aproximadamente en tiempos de trabajo, lo que permite incrementar la productividad para una planta farmacéutica o de análisis. (Charri, 2014)

En un estudio titulado *Equivalencia terapéutica de tableta de diazepam, dispensadas en la ciudad Ica, Perú*, en el que se determinó la equivalencia terapéutica in vitro de tres formulaciones de tabletas de diazepam 10 mg, para establecer su intercambiabilidad con el medicamento de referencia original. Para esto, utilizaron un disolutor automatizado marca Varian-Vankel, modelo VK7025 junto a un espectrofotómetro UV-Vis de doble haz marca Varian modelo Cary 50 con celdas de flujo. (Herrera- Calderón & Grande-Ortiz)

De la misma forma, en los laboratorios clínicos se ha dado una transformación grande debido al cambio e innovación de la alta tecnología. Fonseca Coronado, S. (2018), menciona que la adaptación de tecnología en laboratorios ha brindado resultados confiables, en un tiempo corto. De la misma manera, permite procesar un amplio número de muestras según las necesidades del laboratorio. Este avance, ha brindado una mejora en el control de calidad debido a los programas integrados en esta materia que poseen los diferentes equipos automatizados. Un objetivo en este estudio fue diseñar y estandarizar la práctica de control de calidad en equipos automatizados en laboratorios clínicos, el cual se puso en marcha en laboratorios de análisis bioquímicos especiales, enfocándose en los equipos automatizados Chemilyzer, el cual es un identificador de electrolitos. (Fonseca Coronado, 2018)

2. Estudios de impacto del analista en procedimientos analíticos

En el estudio de *Estrategias para la disminución y gestión del error humano en Toxicología forense* por (García-Repetto, 2014), mencionan que en la presente práctica de toxicología forense, como en cualquier actividad humana, nunca está libre de errores. El error humano es definido en el campo de la química analítica como acción o falta de esta que conduce a un incumplimiento de ciertas tolerancias que son definidas para un sistema analítico de medida. El rendimiento humano siempre es variable y esto puede tener consecuencias imprevistas en resultados finales y son los responsables de posibles incidentes y accidentes que pueden llegar a ocurrir en un laboratorio. Por esto sugieren la implementación de la automatización para tener una menor cantidad de errores. (García-Repetto, 2014)

Se evidenció en el estudio de *Modelos isotérmicos cinéticos de disolución de clorhidrato de ranitidina en tabletas* en el cual se elaboró un diseño experimental de bloques, aleatorizados en donde se determinó la cinética de disolución de Clorhidrato de Ranitidina en tabletas en dos medios de disolución. En dicho estudio, obtuvieron un error del 1% en un medio y del 5% en el otro, siendo altamente significativas, las cuales concluyeron que los errores y variación de estos podrían ser la preparación de los medios de disolución, el tiempo de toma de muestra, ya que se realizó de manera manual.

3. Estudios de Warfarina sódica

En un estudio que se llevó a cabo en la Universidad Autónoma Metropolitana, validaron un método de disolución de Warfarina sódica, siguiendo la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. En este, utilizaron las metodologías oficiales, haciendo uso del aparato 2 y 900 mL de agua destilada. De igual forma, realizaron un procedimiento no oficial, haciendo uso del aparato 4 USP, utilizando agua y una solución amortiguadora de fosfatos pH 4.5 y ácido clorhídrico 0.1 N. En el presente estudio, no se obtuvieron resultados aceptables en el parámetro de precisión del medicamento, ya que, al comparar los días distintos, los parámetros no se encontraban dentro del rango de los parámetros de referencia. Debido a esto, recomendaron evaluar los componentes de las tabletas analizadas, para poder detectar las posibles causas de la baja disolución del medicamento. (Mazón, Román, 2020)

B. Justificación

La optimización de procesos y la mejora continua de la metodología de análisis en un laboratorio de control de calidad es un requisito clave para cumplir con las normativas de calidad y seguridad, las Buenas Prácticas de Laboratorio y las Buenas Prácticas de Manufactura a nivel nacional e internacional. Debido a esto, en una empresa de control de calidad es fundamental garantizar que al evaluar los productos farmacéuticos se puede determinar si estos cumplen con los estándares y especificaciones establecidos por las

autoridades sanitarias. Los métodos de disolución tienen un rol muy importante en la evaluación de la biodisponibilidad de los medicamentos, en donde se aseguran que la liberación del mismo se lleve a cabo de forma adecuada en el organismo para poder ejercer su efecto terapéutico.

El uso de un disolutor automatizado, como el modelo 708-DS con un automuestreador 850-DS y un detector UV-Vis 60, marca Agilent, tiene el potencial de revolucionar los procesos de control de calidad al proporcionar una mayor precisión y consistencia en los resultados de disolución. A pesar de que los sistemas de disolución manuales son los tradicionales, estos están sometidos a variables inherentes al factor humano, lo cual puede influir de manera negativa en la reproducibilidad y exactitud de los análisis elaborados. La integración de estos equipos como el uso del disolutor automatizado, permite llevar a cabo un análisis más exacto, con monitoreo continuo del proceso de disolución del medicamento, así como la recolección de muestras en diferentes tiempos predeterminados de manera automatizada. Esto mejora la eficiencia del proceso, y genera datos más detallados de la cinética de liberación del medicamento. Esto minimiza la intervención humana de un proceso de disolución manual, disminuyendo la posibilidad de errores asociados con la manipulación e interpretación de los datos.

La evaluación constante de los métodos de rutina en un laboratorio de análisis debe realizarse acorde al capítulo <1220> de la USP, publicado en el 2022; el ciclo de vida del procedimiento analítico. Este presenta una estructura sólida para comprender y aplicar los procesos necesarios en el desarrollo, control, establecimiento y uso de procedimientos analíticos. El presente enfoque se alinea con las normas vigentes y las mejoras en la práctica de la industria farmacéutica, asegurando que los métodos analíticos utilizados de rutina cumplan con los requisitos para las aplicaciones previstas.

Además, la elaboración de un manual de uso para el disolutor automatizado brindará un recurso práctico y esencial para el laboratorio de control de calidad, facilitando la transición hacia la automatización del disolutor. Este manual servirá como una guía detallada para el usuario, asegurando una implementación adecuada del equipo, lo cual es crucial para obtener resultados consistentes y fiables. Al documentar y estandarizar los procedimientos de uso, se promueve un entorno de trabajo más seguro y eficiente, mejorando en última instancia la calidad del control de los productos farmacéuticos.

Por último, el presente trabajo de investigación no solo contribuirá a la empresa específica para que adopte estos equipos automatizados, sino que también brindará evidencia valiosa para la industria farmacéutica en general. La comparación detallada de los parámetros de adecuación del sistema, especificidad, linealidad y precisión entre los métodos automatizados contra los manuales establecerá un antecedente en la adopción de tecnologías avanzadas en el análisis de disolución y así favorecer a la industria farmacéutica y reducir el riesgo a errores humanos. Esto tendrá un impacto significativo en la mejora de la calidad y seguridad de los medicamentos, beneficiando a los pacientes y a la sociedad en su conjunto al garantizar que los productos farmacéuticos sean efectivos y seguros.

C. Planteamiento del problema

¿Los resultados para la disolución de la Warfarina sódica 5 mg son comparables haciendo uso de un disolutor automatizado 708-DS, junto a su automuestreador 850-DS y con espectrofotómetro 60 UV-Vis acoplados, marca Agilent contra un disolutor manual marca Erweka con un espectrofotómetro independiente marca Mapada, utilizando un método de disolución específico?

D. Alcances y límites

1. Alcance

Comparar un sistema de disolución automatizado, modelo 708-DS, junto a un automuestreador modelo 850-DS y con espectrofotómetro UV-Vis modelo 60 acoplados, marca Agilent contra un disolutor manual marca Erweka, con espectrofotómetro independiente marca Mapada por medio de un método de disolución de Warfarina sódica 5 mg.

Elaboración de manual de uso para el sistema de disolución automatizado junto al automuestreador y espectrofotómetro UV-Vis.

2. Límite

La comparación de los parámetros para la disolución de warfarina sódica en ambos disolutores de: adecuación del sistema, especificidad, linealidad del sistema, y precisión, a una concentración de 5 mg de Warfarina sódica.

III. Marco teórico

A. Ciclo de vida del procedimiento analítico, capítulo general <1220> USP, publicado en el 2022

El enfoque del ciclo de vida en un procedimiento analítico es aplicable para todos los tipos de procedimiento analítico, y enfatiza en la importancia de mencionar con enfoques científicos sólidos y una gestión de riesgo de calidad para llevar a cabo el desarrollo, control, establecimiento y uso de procedimientos analíticos. En el capítulo <1220> de la USP, menciona que la validación de un método analítico es un proceso donde establece, por medio de estudios de laboratorio, que el desempeño de un procedimiento cumple con los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas. Es por esto que una validación puede demostrar que un método que es apto para el propósito previsto se debe extender a lo largo del ciclo de vida del procedimiento analítico, empezando por las actividades iniciales del diseño del procedimiento y abarcando el uso de la rutina. (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2022)

El ciclo de vida del procedimiento analítico está compuesto por el perfil del objetivo analítico, el cual tiene tres etapas que definen los criterios para las características de desempeño del procedimiento relacionada con la aplicación analítica prevista. Estas etapas se pueden observar en la Figura 1.

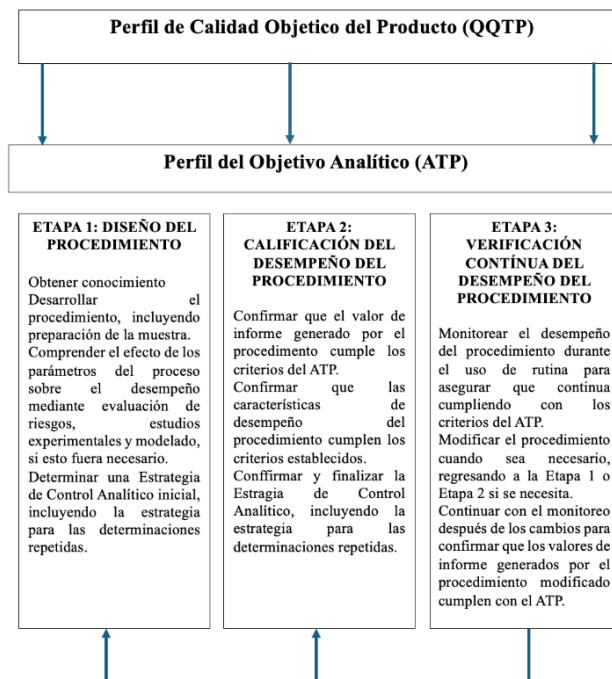


Figura 1: Ciclo de vida del procedimiento analítico

Un perfil del objetivo analítico (ATP) es una descripción de cómo se quiere que funcione el método de medición con base a la precisión y exactitud. Este establece los estándares de calidad que se quieren cumplir en el resultado del método, haciendo énfasis en lo que se quiere medir y en las especificaciones/requisitos de calidad del producto final. En resumen, el ATP es una guía para el diseño del método, en donde establece criterios para evaluar su desempeño y ayuda para tener un monitoreo continuo y a largo plazo. (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2022)

Sesgo y precisión

Es importante verificar y calificar procedimientos de medición, centrándose en la exactitud y precisión de este. El sesgo (exactitud) se basa en que tan cercano encuentra la medición del valor real, mientras que la precisión indica cuánto varía la medición de una manera aleatoria. En el desarrollo del procedimiento analítico se debe comprender la manera en que las características específicas pueden tener un efecto significativo en el sesgo y precisión y al poder detectar esto, ayudará a evaluar y controlar los riesgos que se relacionan con el uso del procedimiento. Se deben desarrollar procedimientos para establecer niveles de sesgo que se correspondan con los criterios del ATP. Se pueden establecer los límites apropiados de sesgo y precisión tomando en cuenta los factores de:

- La criticidad del atributo de calidad que se mide.
- El riesgo de que pueda suceder un error inaceptable.
- La amplitud del intervalo de aceptación de la especificación para el atributo de calidad que mide el procedimiento.
- El posible impacto en la seguridad clínica o la eficacia que puede tener un error analítico.

(Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2022)

Especificaciones y reglas de decisión

Para poder determinar si un material a analizar cumple con la especificación establecida se debe determinar una regla de decisión. Esta debe proporcionar un rango de nivel aceptable de la probabilidad de tomar una decisión incorrecta, la cual se podría utilizar para definir el máximo combinado que se permite en el sesgo y precisión. La regla de decisión simple es la más utilizada, en donde el material cumple con la especificación si el valor de informe se encuentra dentro del rango permitido, y no la cumple si está fuera. (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2022)

Preparación para el desarrollo del procedimiento analítico

Se debe seleccionar la tecnología analítica y/o procedimientos analíticos que puedan ayudar a tener un proceso más rápido de las actividades del desarrollo del método analítico. Es importante que al momento de tener esto seleccionado, y si se desea elaborar un nuevo método analítico, se debe tener conocimiento y estudiar sobre: estructuras químicas conocidas y sus propiedades físicas y químicas, estándares de referencia,

reactivos y los instrumentos o sistemas a utilizar, y la información que se relaciona hacia los requerimientos operativos, así como la configuración de los equipos que se van a utilizar o la preparación de una muestra. (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2022)

Validación del procedimiento analítico

Ya que el objetivo principal en esta etapa es lograr identificar las condiciones que reduzcan los sesgos, optimizar la variabilidad y establecer los parámetros operativos con el potencial a cumplir con lo requerido en el perfil del objetivo analítico. El resultado del desarrollo del procedimiento analítico brinda condiciones operativas de este que representan el nivel que se desea de robustez. (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2022)

Gestión de riesgo de calidad y procedimiento analítico

El objetivo de un proceso de gestión de riesgo de calidad es evaluar las condiciones del procedimiento para poder identificar los controles apropiados para los parámetros del procedimiento analítico. También, evalúan las propiedades de los materiales que dirán que el método analítico desarrollado sí cumple. Aquí, se deben tomar en cuenta todas las variables que se relacionan con el procedimiento analítico, como la preparación de muestra, estándares, parámetros de los equipos e instrumentos y las condiciones ambientales. Para esto, se deben identificar y evaluar las variables en donde se pueda encontrar un posible riesgo en el procedimiento analítico. (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2022) En la Figura No. 2 se observa un diagrama de Ishikawa donde se clasificaron los posibles riesgos o variables que pueden influenciar en el sesgo y precisión.

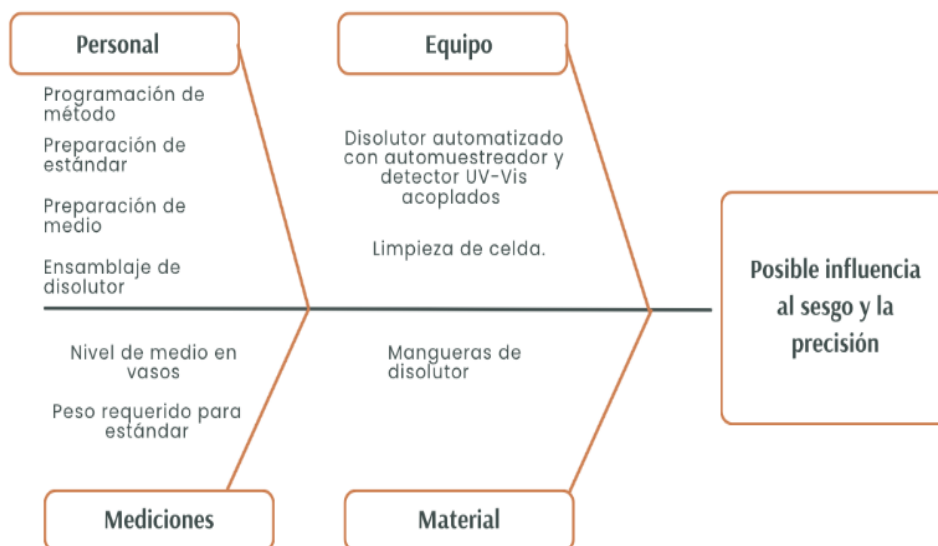


Figura 2: Diagrama de Ishikawa para determinar variables

Evaluación de riesgo mediante matriz de gestión de riesgos

Luego de establecer los posibles riesgos, se puede realizar una matriz de gestión de riesgos para comparar los tipos e identificar si el riesgo afecta la precisión o la exactitud y con esto, determinar una estrategia de control analítico. Esto se lleva a cabo con un análisis profundo del riesgo, donde indica de manera visual el grado del impacto de las variables que se presentan en el desempeño del procedimiento analítico. En la Figura No. 3 se evidencia una matriz de gestión de riesgos, el cual será actualizado luego a la experimentación.

Operación Unitaria Analítica	Factor o Variable Analítica
PREPARACIÓN DE REACTIVOS Y MUESTRAS	Humedad del laboratorio
	Habilidad analítica de preparación de estándar
	Tiempo de ultrasonido en estándar
	Composición de las tabletas
CONFIGURACIÓN DE INSTRUMENTO Y SISTEMA	Temperatura de los vasos
	Velocidad de muestreo y lectura
	Alineación de mangueras muestreadoras de vasos con las celdas de lectura en UV-Vis
	Configuración de método
	Limpieza/purga

Figura 3: Matriz de gestión de riesgos

Robustez y región de diseño operativo del método

La medida de la robustez es la capacidad que tiene un procedimiento de no ser afectado por variaciones pequeñas, y mantienen la aptitud durante condiciones normales al utilizarlo. La región de diseño operativo es un espacio donde puede variar bastante, donde los parámetros del método analítico van a garantizar que cumple con el perfil del objetivo analítico y debido a esto, genera una garantía de la calidad del valor medido. (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2022)

Estrategia para determinaciones repetidas para el valor de informe

Es esencial evaluar y comprender las diversas fuentes de variabilidad en un proceso una vez que se hayan establecido las condiciones y los rangos de operación deseados. Se considera que estas fuentes de variabilidad pueden surgir de múltiples aspectos, como las disparidades en los métodos de ejecución del procedimiento y las variaciones dentro de cada ejecución individual. Se sugiere categorizar estas fuentes de variabilidad en áreas tales como variaciones entre laboratorios, instrumentación, preparación e introducción de muestras. Cuantificar estas variaciones es crucial para optimizar las mediciones repetidas de muestras y estándares. Se recomienda repetir los aspectos del procedimiento asociados con la variabilidad y realizar un análisis exhaustivo para mejorar la precisión de los resultados. Asimismo, se destaca la importancia de estimar la variabilidad asociada con cada paso del procedimiento durante su diseño, lo que puede ayudar a establecer una estrategia óptima para las mediciones repetidas, facilitando así el cumplimiento de los criterios de calidad del informe. (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2022)

Estrategia de control analítico

La estrategia de control analítico (ACS) es un conjunto de medidas que se llevan a cabo para asegurar que un procedimiento cumpla con los estándares de desempeño esperados. Esta estrategia es crucial para garantizar el cumplimiento de los criterios de aceptación a lo largo de todo el proceso. La ACS inicial da inicio en el desarrollo del procedimiento y toma en cuenta controles como las condiciones de prueba y otros aspectos ambientales necesarios para cumplir con los estándares de desempeño. Se basa en la comprensión del procedimiento analítico como un proceso y en los requisitos establecidos en los criterios de aceptación. Durante esta fase se debe controlar los atributos críticos del procedimiento identificados previamente y especificar claramente en el procedimiento las condiciones, materiales o criterios aceptables. El procedimiento analítico junto con su estrategia de control inicial conforma la entrada para la siguiente etapa del ciclo de vida. (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2022)

Etapas 2: Calificación del desempeño del procedimiento analítico

Durante esta etapa se enfoca en confirmar que el procedimiento cumple con los requisitos del perfil del objetivo analítico en las instalaciones donde se llevará a cabo. Esto se realiza luego de establecer la estrategia de control analítico inicial. Después de esto, se hace una calificación del desempeño del procedimiento analítico en donde se determina si este puede generar de manera constante resultados que cumplan con el perfil del objetivo

analítico y si es adecuado para el uso dentro del laboratorio. (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2022)

Protocolo y diseño del estudio

En esta fase es importante en el ciclo de vida analítico, un documento crucial que detalla los criterios de aceptación necesarios para cumplir con el perfil del objetivo analítico. Aquí, se describe el procedimiento y los controles iniciales, experimentales de calificación a realizar y el enfoque estadístico que se utilizará para analizar datos. También, se debe considerar la robustez del procedimiento. (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2022)

Si esta se completa con éxito, se debe evaluar si el análisis cumple con los criterios establecidos en la estrategia de control analítico, incluyendo los parámetros de aptitud del sistema. Estos resultados deben documentarse en un informe que se resume en el protocolo, los datos, los cálculos y las conclusiones sobre la conveniencia del procedimiento para su uso previsto. Si el estudio no cumple con los criterios de aceptación, es posible que se requieran actividades extras de desarrollo del procedimiento. Esta etapa también incluye la transferencia del procedimiento analítico y la verificación de procedimientos farmacopeicos, seguidos de la finalización del procedimiento documentado y la estrategia de control analítico. (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2022).

Etapa 3: Verificación continua del desempeño del procedimiento

La Etapa 3 del ciclo de vida de un procedimiento, asegura que el procedimiento analítico se mantenga bajo control durante su uso habitual/rutinario, garantizando que continúe cumpliendo con los estándares establecidos en el perfil del objetivo analítico. Esta fase implica el monitoreo constante del desempeño del procedimiento y la evaluación de cualquier cambio realizado para asegurar que el procedimiento siga siendo adecuado para su propósito. (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2022).

Monitoreo de rutina

El monitoreo rutinario implica recolectar y analizar datos relacionados con el desempeño del procedimiento, como los resultados de las muestras de prueba, tendencias de los datos y otros atributos relevantes. Este monitoreo ayuda a detectar cualquier problema o comportamiento extraño que pueda afectar el desempeño del procedimiento. (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2022).

Atributos del control analítico

Los atributos de control analítico, como la precisión del sistema o la relación señal/ruido, se utilizan como base para el monitoreo continuo del desempeño del procedimiento. Además, se pueden utilizar diagramas de control para visualizar y analizar estos atributos a lo largo del tiempo, lo que ayuda a identificar cambios o tendencias significativas. (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2022)

Cambios en un procedimiento analítico

En el momento en que se realizan cambios en el procedimiento analítico, ya sea debido a eventos rutinarios de monitoreo, uso de nueva tecnología o cambios en los requisitos del perfil del objetivo analítico, es necesario evaluar el impacto de estos cambios. Dependiendo de la magnitud del cambio, pueden ser necesarias actividades adicionales de calificación del desempeño del procedimiento para poder garantizar que el procedimiento modificado sigue cumpliendo con los estándares establecidos. (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2022)

B. Disolución

Una forma farmacéutica sólida y oral, en la que se presenta un medicamento pasa por un proceso de disolución antes de ser absorbido en el organismo. Este proceso puede afectar significativamente la velocidad y el grado de absorción del medicamento, lo que a su vez puede influir directamente en su actividad terapéutica. La disolución se refiere al proceso mediante el cual un fármaco transfiere sus moléculas individuales del estado sólido a un medio acuoso. Este proceso implica una serie de factores, incluyendo la solubilidad del fármaco, la difusión, la reactividad química y el comportamiento hidrodinámico. (Vargas Alvarado, 2001).

Si bien la evaluación de la disolución tiene aproximadamente un siglo de desarrollo, a lo largo de los años ha adquirido una importancia significativa en el estudio de la calidad de los productos farmacéuticos sólidos. Es fundamental que un fármaco de dosis sólida administrado por vía oral se absorba correctamente, lo cual puede depender de la liberación del principio activo, su disolución o solubilización, y de las condiciones fisiológicas y la permeabilidad del tracto gastrointestinal. Por esta razón, existe una prueba de disolución *in vitro* que permite predecir el rendimiento de una forma farmacéutica sólida oral en condiciones *in vivo*. Estas pruebas se emplean en comprimidos y cápsulas para evaluar la calidad del producto, garantizar que cumpla con los estándares establecidos para los lotes fabricados, orientar el desarrollo de nuevas formulaciones y asegurar su calidad y rendimiento, contribuyendo así a la mejora continua del producto. (U. S. Food and Drug Administration, 2003)

Un parámetro crucial en el control de calidad de formas farmacéuticas sólidas orales es el ensayo de disolución, el cual debe estar indicado en la monografía individual. Se debe emplear un ensayo de disolución para poder determinar su comportamiento y determinar si disuelve su principio activo para poder cumplir con su efecto terapéutico. Para dichas pruebas, están establecidos ciertos criterios de evaluación de las propiedades físicas y biofarmacéuticas del medicamento. Las monografías oficiales establecen los métodos descritos para poder llevar a cabo la prueba, y para conocer el límite de principio activo disuelto. (Ensayo de disolución, 2003). Las monografías de estas pruebas especifican el medio a utilizar, el aparato, los tiempos de muestreo, la preparación de la solución stock estándar, la solución estándar, solución de muestra, y las condiciones de la instrumentación. Así mismo, indica los rangos de aceptación y requerimientos que la prueba debe cumplir

dependiendo de la prueba a la que aplique el medicamento. (European Medicines Agency, 2023).

Todos los nuevos fármacos, deben generar solicitudes presentadas a la Administración de Alimentos y Drogas (FDA), los cuales deben de tener datos de biodisponibilidad y de disolución *in vitro*, en donde deben caracterizar la calidad y el rendimiento del nuevo producto. Dichos datos deben ser los que se utilizan en estudios clínicos o de biodisponibilidad del producto.

Clasificación biofarmacéutica

Las correlaciones *in vitro-in vivo* han provenido con el desarrollo del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), la cual se basa en tres conceptos los cuales son: cantidad de dosis, cantidad que se disuelve, y cantidad absorbida. Obteniendo estos conceptos, dependen la solubilidad y permeabilidad de un fármaco, en donde se puede observar una relación significativa de *in vivo-in vitro*, El Sistema de Clasificación de biofarmacéutica (BCS) brinda cuatro clases que se muestran en la Figura No. 4.

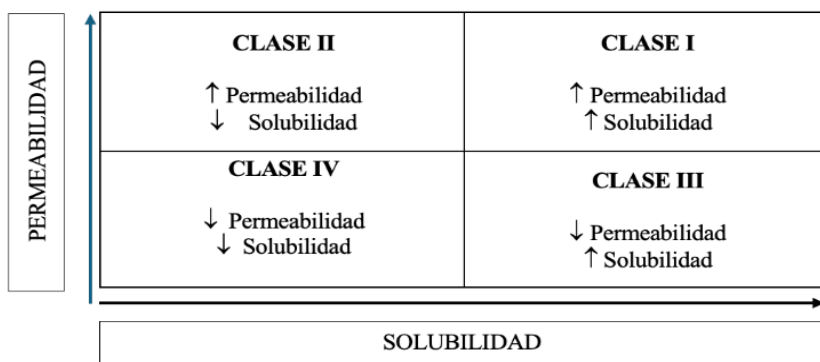


Figura 4: Sistema de clasificación de biofarmacéutica

Dicha clasificación puede utilizarse como referencia para poder establecer las especificaciones de los ensayos de disolución, y puede brindar información para predecir la correlación *in vivo-in vitro* exitosa de un fármaco. (Ochoa Sánchez, 2018)

C. Equipo de disolución

1. Disolutor

Un disolutor es un equipo que se utiliza en la industria farmacéutica para conocer el porcentaje de disolución de formas farmacéuticas sólidas orales, dependiendo de los requerimientos en las farmacopeas oficiales como la USP, EP, FIP, etc. Este equipo simula el sistema gastrointestinal, acoplándose a dichas condiciones, para poder asemejarse a la disolución de los fármacos. (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, 1997) Consisten en un baño de agua con temperatura controlada, en donde se sumergen seis vasos con un medio de disolución, determinado por la monografía del producto a evaluar, con una agitación y velocidad variable. El disolutor modelo 708-DS

marca Agilent es un nuevo diseño, el cual permite elegir diferentes opciones para realizar pruebas de disolución, ya sean automatizados o de forma manual. Posee monitorización y almacenamiento automático de la temperatura de los vasos, un sistema llamado “Dosage Delivery Module”, el cual permite que la dosificación sea automática de los fármacos a analizar en un tiempo programado. Este también permite que la caída de las cápsulas sea simultánea o en secuencia, dependiendo del análisis que se desee realizar. Por otro lado, la temperatura de los vasos puede ser automática, y puede ser leída y almacenada por sondas de temperatura no residentes. Brinda un sistema de notificación en donde indica cuando los vasos alcanzan la temperatura a la que se programaron. (Agilent Technologies)



Figura 5: Disolutor modelo 708-DS marca Agilent

2. Aparatos

Existen 4 tipos de aparatos los cuales son los que hacen la agitación que se hace en cada uno de los vasos. Los más utilizados son los aparatos 1 y 2. Los aparatos 3 y 4 se añadieron en 1991.

a. Aparato 1: Canastilla

Este aparato se forma de un vaso, el cual puede o no tener tapa, de vidrio o de un material inerte y transparente. También, tiene un motor, con un eje propulsor de metal, y una canastilla cilíndrica. El vaso debe encontrarse parcialmente sumergido en un baño de agua la cual debe estar a una temperatura, la cual, durante la prueba, mantendrá el vaso a una temperatura de 37°C y el baño mantendrá un movimiento suave y constante. Posee un tubo de acero inoxidable tipo 316 o de algún tipo de material inerte. (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2022). En la Figura 6 se pueden observar las especificaciones de los elementos de la canastilla.

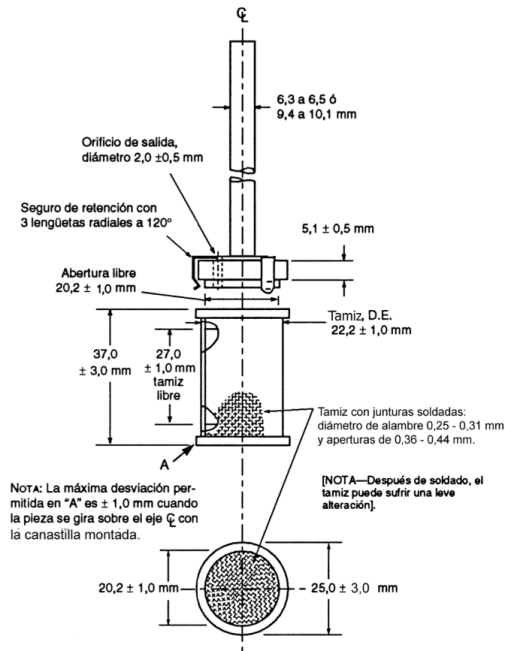


Figura 6: Canastilla

b. Aparato 2: Paleta

Aquí debe utilizar el aparato 1, en donde también, se utiliza una paleta compuesta por un aspa y un eje para la agitación. Estos son rígidos y metálicos o de un material inerte y forman una sola unidad. En una prueba de disolución se debe dejar que la dosis caiga hasta el fondo del vaso antes que el aspa comience a rotar. (United States Pharmacopeia, 2024).

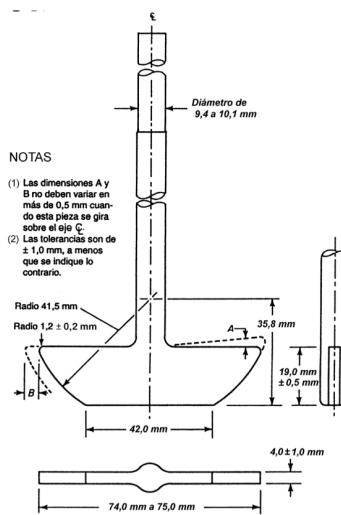


Figura 7: Paleta

c. Aparato 3: Cilindro Oscilante

Este se compone de un grupo de vasos cilíndricos de vidrio con fondo plano, un grupo de cilindros oscilantes de vidrio, con accesorios de material inerte y mallas de un material adecuado el cual no es absorbente ni reactivo y se fija en la parte superior e inferior de los cilindros. También, posee un motor y una transmisión la cual hace que los cilindros tengan su movimiento rotatorio. Los vasos deben sumergirse en un baño de agua que tenga el agua en 37°C durante la prueba de disolución. (United States Pharmacopeia, 2024).

d. Aparato 4: Celda de Flujo

Este se compone de un depósito con una bomba para el medio de disolución. También, una celda de flujo y un baño de agua la cual mantiene el medio a una temperatura de 37°C. La celda de flujo es de un material transparente e inerte donde el medio se desplaza para arriba, por la bomba en donde se suministra un flujo constante. (United States Pharmacopeia, 2024).

D. Automatización en validación de disolución

La automatización se puede dar dependiendo del diseño del instrumento, o partes del proceso de disolución en donde pueden ser automatizadas. Esto se puede complicar al momento de configurar el equipo. Esto puede depender si el dispositivo analítico está acoplado en línea o fuera de línea. En este caso, en el análisis a elaborar se hace uso de un software en línea el cual se configura con los parámetros y condiciones que se requiere para poder obtener un proceso continuo desde la disolución hasta la lectura de absorbancias. (United States Pharmacopeial Convention, 2022)

Puede requerir de desviaciones de las especificaciones farmacopeicas de los equipos como: realizar la incorporación de una salida integrada en la parte del fondo del vaso para que durante el proceso se limpie y reemplace el medio. (United States Pharmacopeial Convention, 2022)



Figura 8: Disolutor automatizado modelo 708-DS, equipado con un automuestreador modelo 850-DS y un detector UV-Vis cary-60, marca Agilent

a. Introducción de muestra y tiempo

La introducción de las muestras, al momento de verterlas en el vaso, debe ser reproducible. La introducción y el retiro de alícuotas automatizadas, tienen una ventaja sobre el muestreo manual ya que estas técnicas automatizadas pueden llegar a disminuir la variabilidad del tiempo entre la toma de muestras entre vasos. La USP tiene como tolerancia de un $\pm 2\%$ del tiempo de disolución que está especificado. (United States Pharmacopeial Convention, 2022)



Figura 9: Módulo de administración de dosis

b. Muestreo y filtración

La filtración en una disolución es muy importante, ya que esto se realiza con el fin de eliminar residuos del principio activo o excipientes no disueltos. Si estos no son eliminados, las partículas pueden generar un sesgo en los resultados, ya que pueden continuar con su disolución o bien, pueden desviar la radiación en el espectrofotómetro al realizar las lecturas. Debido a esto, es importante filtrar de manera inmediata por medio de una cánula con filtro (United States Pharmacopeial Convention, 2022). Existen puntos claves a la hora de realizar un análisis de disolución en el tema de muestreos automáticos. Estos puntos son:

- 1) Muestreo sin reposición: en el cual se retira el volumen de la muestra y esta no se devuelve al medio de disolución.
- 2) Muestreo por recirculación: donde el volumen de muestra se devuelve al medio de disolución.
- 3) Sistemas de muestreo automático: En donde diversas marcas de equipos comerciales disponibles pueden ser completamente automatizados o semiautomatizados.
- 4) Sondas de muestreo: estas pueden generar protuberancias en la hidrodinámica del vaso, en donde se debe validar para garantizar que las mismas no afectan la velocidad de disolución del fármaco en análisis.
- 5) Volumen de muestreo: es importante ajustarlo para conocer el volumen del sistema de tubos u otros dispositivos.
- 6) Arrastre: se da cuando las muestras anteriores dejan residuos, por lo que los siguientes análisis se ven afectados.
- 7) Interacción con dispositivos de muestreo: es necesario evaluar la adsorción del fármaco disuelto en las partes del dispositivo de muestreo.

(United States Pharmacopeial Convention, 2022).



Figura 10: Automuestreador marca Agilent modelo 850-DS

c. Limpieza

En la limpieza de un sistema automatizado, es necesario evaluar si la purga es eficaz y de la misma forma, el enjuagado entre tiempos de muestreo. También es importante evaluar el proceso de limpieza entre pruebas. (United States Pharmacopeial Convention, 2022)

3. Espectrofotometría de absorción molecular ultravioleta y visible

La espectrofotometría molecular ultravioleta y visible es una técnica de las más utilizadas para los análisis cuantitativos. Esta técnica mide la energía que puede absorber un compuesto en función de la longitud de onda dentro del rango UV-Visible. Esto se basa en la transición electrónica y permite brindar la información de los enlaces múltiples de la molécula. Esto quiere decir que una sustancia es sometida a energía, y sus moléculas son capaces de absorber las radiaciones presentes en la región ultravioleta y en la visible. Al momento de aplicar la energía, las moléculas de la sustancia la absorben logrando realizar un salto por la excitación, elevando su estado energético basal. Existen factores que pueden afectar la absorbancia como: el pH, la temperatura, la fuerza iónica, constante dieléctrica, etc (Díaz et al., 2021). Esta técnica es utilizada debido a su precisión, rentabilidad y sencillez a la hora de utilizar los equipos. Estos equipos son capaces de brindar información cuantitativa y cualitativa para un análisis determinado.

a. Región UV-Vis

La región ultravioleta es el rango de longitudes de onda entre 195 a 400 nm la cual es una región de muy alta energía. Los compuestos que tienen dobles enlaces aislados, triples enlaces, enlaces peptídicos, grupos aromáticos, carbonilos y otros heteroátomos tienen una máxima absorción en la región UV. Es por esto que la determinación cualitativa y cuantitativa de compuestos orgánicos es importante. La fuente de radiación de la región ultravioleta es la lámpara de deuterio. (Díaz, y otros, 2021)

En la región visible abarca la longitud de onda de 400-700 nm, en la cual se puede visualizar el color de una solución, y corresponde a las longitudes de onda de luz que se transmiten, y que no absorbe. El color absorbido es complementario del color que se transmite. La fuente de radiación de la región visible suele ser una lámpara de tungsteno y no brinda suficiente energía debajo de 320. (Díaz, y otros, 2021). En la espectroscopía UV-Vis, la longitud de onda más baja, posee la energía más alta. En esta región la absorción de la radiación se da en dos pasos los cuales son: excitación electrónica y luego se da un proceso de relajación. (Owen, 1996)

b. Ley de Lambert-Beer

La ley de Lambert-Beer indica que la absorción a una longitud de onda determinada será proporcional a la concentración del analito y al espesor de muestra. Esta ley permite encontrar la concentración de una sustancia química por medio de la medida de la intensidad de la luz que se absorbe. Esta ley sólo describe el comportamiento de disoluciones diluidas. Esta ley se puede expresar matemáticamente como:

$$A = \epsilon bc$$

Donde:

A: es la absorbancia

ϵ : coeficiente de absorción molar

b: espesor del camino óptico

c: concentración

(García Martínez, 2012).

a. Equipo espectrofotómetro UV-Visible

Para la espectrofotometría UV-Vis se utilizan los equipos llamados espectrofotómetros. Este equipo consta de una fuente de energía radiante, en donde tiene una lámpara de deuterio y tungsteno. También, posee un monocromador para poder seleccionar las radiaciones a una longitud de onda predeterminada la cual tiene filtros, prismas y redes de difracción. Para la muestra tiene un compartimiento la cual puede ser de cuarzo o sílice fundido para que la radiación ultravioleta pueda penetrar la muestra. Seguido de esto, tiene acoplado un detector de luz y un amplificador que convierte las señales luminosas en señales eléctricas, para llegar a un colector que posee un sistema de lectura de datos (Hidalgo, 2006). El sistema mencionado se puede observar en la Figura no. 11, el cual posee una lámpara de Xenon, la cual tiene una garantía de 10 años desde su tiempo de compra, y no requiere de un tiempo de calentamiento de lámpara y no causa fotodegradación de las muestras. (Agilent Technologies)



Figura 11: Espectrofotómetro 60 UV-Vis marca Agilent

4. Warfarina sódica

La Warfarina sódica posee una apariencia sólida, amorfa o de un clatrato cristalino. Su composición principalmente se da por warfarina sódica y alcohol isopropílico encontrados en una relación 2:1. El alcohol isopropílico se encuentra en no menos de 8.0% y no más de 8.5% dentro de su composición. Y su contenido de warfarina sódica es no menos del 97.0% y no más de 102.0% (United States Pharmacopeial, 2024). A continuación, se desglosan algunas de las propiedades químicas de la Warfarina sódica:

- Nombre IUPAC sistemático: sal sódica 4-hidroxi-3-(3-oxo-1-fenilbutil)-2H-1-benzopiran-2-on
- Fórmula molecular: $C_{19}H_{15}NaO_4$
- Peso molecular: 330.30 g/mol
- Descripción: Polvo blanco que se descompone al estar expuesto a la luz.
- Punto de fusión: 134° C
- Solubilidad en agua: 0.0219 mg/mL
- Muy soluble en agua y etanol; muy poco soluble en éter dietílico y en cloroformo.
- pka: 5.56
- pkb: -6.9

(United States Pharmacopeial, 2024)

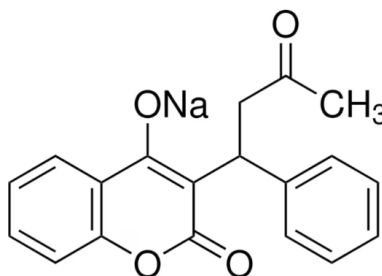


Figura 12: Estructura molecular de Warfarina sódica

Esta fue descubierta por primera vez por Karl Paul Links en 1940. Este medicamento es uno de los más prescritos en el mundo, el cual se utiliza como anticoagulante oral en profilaxis y en el tratamiento de eventos trombóticos como: cardiomiopatías, embolismo pulmonar, complicaciones tromboembólicas asociadas con la fibrilación auricular, oclusión vascular retinal o embolismo cerebral, etc. Es un derivado sintético de la cumarina, la cual tiene un mecanismo de acción en donde inhibe la síntesis por inhibición de la gamma carboxilación de los factores de coagulación que dependen de la vitamina K. Entre estos factores se encuentran los II, VII, IX, X y las proteínas anticoagulantes C y S. Es importante mencionar que la Warfarina sódica no disuelve los coágulos ya formados. Este medicamento sólo se utiliza para evitar la formación dañina de estos, que se relaciona con afecciones de los vasos sanguíneos, cardíacas y pulmonares. La forma farmacéutica en la cual se presenta el medicamento es en tabletas orales las cuales usualmente se toman una vez al día con o sin alimentos.

Tiene una alta permeabilidad y una baja solubilidad, lo cual la hace pertenecer al Sistema de clasificación biofarmacéutica clase II. Esto significa que la disolución será variable, y esto genera una limitante en su biodisponibilidad en el tracto gastrointestinal. Es por esto que para un principio activo que pertenece a la BCS de clase II, es necesario aumentar la velocidad de disolución para poder incrementar su biodisponibilidad y por ende la solubilidad. Su proceso de disolución puede depender del comportamiento de la partícula tomando en cuenta la forma amorfa, el tamaño y las características superficiales de la misma. (Tobón Zapata, Castrillón-López, & Hernández Escudero, 2017)

a. Farmacocinética y farmacodinamia

La Warfarina sódica pertenece al grupo de anticoagulantes cumarínicos, la cual más del 99% se une a proteínas, su metabolismo y eliminación va a depender de citocromo P450. Está conformada por dos isómeros, el S y el R. El isómero S es el más potente, y es metabolizado por la enzima CYP2C9, mientras que el isómero R por el CYP1A2 y CYP3A4. Luego de una dosis oral, esta se absorbe en su totalidad con una concentración plasmática máxima de 4 horas. Como mencionado anteriormente, esta inhibe la activación de los factores dependientes de la vitamina K, pero para activar estos factores, se requiere una reacción de carboxilación la cual necesita a la vitamina K como un cofactor y se da de la siguiente manera: la vitamina K se oxida, y se forma en vitamina K epóxido la cual está inactiva. Luego, de la intervención de la vitamina k epóxido reductasa, esta se convierte en su forma reducida y esta es la que interviene en la carboxilación. Debido a esto, la Warfarina inhibe al epóxido reductasa de la vitamina k, y por esto se impide la Inter conversión cíclica de la vitamina K y agota las reservas de la forma reducida de la enzima e impide la activación de los factores de la vitamina K. (López Mata, 2014)

IV. Marco metodológico

A. Objetivos

1. Objetivo general

- a. Evaluar los resultados obtenidos en un sistema de disolutor, automuestreador y espectrofotómetro automatizado contra un disolutor manual y espectrofotómetro UV-Vis independiente por medio de un método de disolución de tabletas de Warfarina sódica 5 mg.
- b. Identificar las ventajas competitivas del uso en un disolutor automatizado.

2. Objetivos específicos

- a. Contrastar los parámetros de adecuación del sistema, especificidad, linealidad, y precisión en un disolutor automatizado contra uno manual.
- b. Elaborar un manual de uso para el equipo Disolutor modelo 708-DS, con automuestreador 850-DS y espectrofotómetro 60 UV-Vis acoplados, marca Agilent para una empresa de control de calidad.

B. Hipótesis

Los resultados de un proceso de disolución de Warfarina Sódica en tabletas de 5mg utilizando un disolutor automatizado modelo 708-DS, con automuestreador, 850-DS y espectrofotómetro 60 UV-Vis acoplados, marca Agilent, serán comparables con los resultados utilizando un disolutor manual de marca Tanjin Guoming y un espectrofotómetro UV-Vis marca Mapada.

C. Variables

a. Independientes

pH
Temperatura
Dosis del producto
Velocidad de rotación de Aparato 2
Concentración de estándar en lectura
Tiempo de muestreo
Longitud de onda

b. Dependientes

Porcentaje de disolución de Warfarina sódica

D. Población y muestra

- a. Población: Disolución de tabletas de Warfarina sódica de 5 mg.
- b. Muestra: Disolutor 708-DS, con automuestreador 850-DS y espectrofotómetro 60 UV-Vis marca Agilent acoplados y un disolutor manual marca Tanjin Guoming con espectrofotómetro UV-Vis independiente marca Mapada.

E. Diseño de investigación

La presente investigación adopta un enfoque experimental, centrado en la comparación del uso de un sistema de disolución automatizada con automuestreador y espectrofotómetro UV-Vis acoplados de la marca Agilent contra un disolutor manual marca Tanjin Guoming y un espectrofotómetro UV-Vis marca Mapada independientes. Posteriormente, se llevará a cabo una comparación de los parámetros de adecuación del sistema, linealidad del sistema, especificidad y precisión. Por último, se desarrollará un manual de uso para el laboratorio de control de calidad para el equipo de Disolutor automatizado con su automuestreador y detector UV acoplados.

F. Procedimiento

c. Revisión bibliográfica

Se realizó una revisión bibliográfica por medio de consulta a literatura confiable para obtener un conocimiento previo a la elaboración del trabajo y para la experimentación y análisis de resultados.

d. Elaboración de plan de investigación

Se trabajó y redactó el plan de investigación, haciendo énfasis en las áreas de marco teórico, justificación y planteamiento del problema para tener una base fundamental para poder llevar a cabo el proyecto de investigación.

e. Muestreo y obtención de muestras

Disolución de Warfarina Sódica

- a. Medio de disolución: agua destilada y desgasificada
- b. Blanco: Agua destilada y desgasificada
- c. Preparación de estándar: Se pesó 27.5 mg de estándar de Warfarina Sódica y transfirió hacia un matraz volumétrico de 250 mL. Se disolvió y aforó con agua destilada. Se transfirió una alícuota de 5 mL de la solución anterior hacia un balón aforado de 100 mL, luego se aforó con agua destilada y se homogenizó.

La concentración final aproximada es de 0.0055 mg/mL de Warfarina sódica.

Condiciones de disolutor

Medio: Agua destilada
Volumen: 900 mL
Aparato 2 (paletas)
Velocidad: 50 rpm
Tiempo: 30 minutos
Temperatura: 37°C
Filtro: cánulas en mangueras de muestreo

Condiciones instrumentales

Detector: UV/VIS
Longitud de onda: 308 nm
Celda: Cuarzo
Blanco: agua destilada
DSR menor o igual al 2%.
Q = 75%

f. Elaboración en Software Dissolution UV de Método de disolución de warfarina sódica en Disolutor Agilent.

Se inició la aplicación de Dissolution UV y se creó un nuevo método para disolución de Warfarina. File > New Method>Method, en donde se despliega un cuadro donde se establecen las condiciones para el método, el producto, automuestreador, estándar, espectrofotómetro, y reporte de data.

- a. En Method Setup: se marca la opción “Single Tester” y se identificó con el nombre al método “Warfarina Sódica 5 mg”.
- b. En la pestaña de Sampling Points, se establecieron los tiempos de muestreo, y el tiempo total de disolución. Se colocaron los tiempos de muestreo de 30 minutos para una disolución total.
- c. Se abrió la pestaña “Product” y se debía indicar:

Nombre del producto: Warfarina sódica
Muestra 1: tabletas
Medio: agua
Volumen de medio: 900 mL.

- d. Se abrió la pestaña “Tester”, y se debía indicar:

Spindle (eje):

Seleccionar aparato: Paletas
Giro durante la prueba: 50 rpm.

Temperatura:

Temperatura de baño: 37.3 ± 0.5 °C
Temperatura de vaso: 37.3 ± 0.5 °C
Retraso de estabilización: 12 segundos
Intervalos logarítmicos: 5 minutos

- a. Se abrió pestaña: “Sampling parameters”

Volumen principal: 3 mL
Tiempo de pausa: 5 segundos
Volumen de purga: 5 mL
Velocidad de émbolo: 500 steps/sec

- b. Se abrió pestaña “Standards”

En “Standards selection”

- a. Se seleccionaron las opciones de: Measure Blank Online, Measure Standards Online, Calibrate using online standards.

Standards information

Se estableció la forma de la preparación del estándar ingresando:

- Peso de estándar: 20 mg
- Volumen de estándar: 200 mL
- Medio de estándar: agua

- a. Pestaña de “espectrofotómetro”

Cell match

Se activó la opción de Cell Match Limits: 0.0100 A.U.

Pre test

En scan settings se determinó:

- Scan de 300-200 nm en un tiempo promedio de 0.0125 segundos.

Analysis

Se activó la opción de “Single and Scan”

Longitud de onda: 308 nm con tiempo promedio de 1 segundo

Scan settings: 350-250 nm con tiempo promedio de 0.1000 segundos en intervalos de 5 nm.

Corrección:

Se activó la opción Single reading.

Longitud de onda: 250 nm con tiempo promedio de 1 segundo

Scan setting: 250-200 nm con tiempo promedio de 1 segundo.

a. Pestaña “Reports”

Print options

Se seleccionaron las opciones de: User Data Form, Parameters, System Configuration, Scan Graphs.

Data

Se establecieron 4 decimales para la absorbancia.

Activar “Uncorrected” para evitar las correcciones de las absorbancias.

Activar los vasos a utilizar, 1-6.

Time points

Se seleccionaron los tiempos: 30 minutos.

Graph Display:

Activar modo Auto escala en X y Y.

a. Preparación de muestra

Se pesaron 6 tabletas individuales y se obtuvo el peso promedio por tableta. Cuando el disolutor se encontraba a las condiciones adecuadas según las condiciones en la sección b del procedimiento, se añadieron las tabletas al módulo de administración de dosis y se configuró el método como se muestra en la sección Preparación de método de disolución de warfarina sódica.

La concentración final aproximada es de 0.0055 mg/mL de Warfarina sódica.

(Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2022)

b. Parámetros a comparar para disolución de Warfarina Sódica en tabletas de 5 mg en disolutor manual con espectrofotómetro contra automatizado

- a) **Adecuación del sistema:** Se midió en sextuplicado el estándar de warfarina sódica, preparado como se indica en la sección Método preparación de estándar. Se analizaron y compararon los resultados de concentración del estándar, absorbancia y coeficiente de variación para las seis lecturas en ambos disolutores.

Criterios de aceptación: La desviación estándar relativa (%CV) entre las 6 lecturas deben ser menor o igual al 2%.

b) **Especificidad:** Se obtuvo por medio de valoración por comparación del comportamiento de Warfarina Sódica en distintas condiciones. Para evaluar este parámetro se prepararon las soluciones y leer en espectrofotómetro:

Estándar al 100% de Warfarina Sódica
Muestra al 100% de Warfarina Sódica
Muestra sometida a hidrólisis alcalina (NaOH 0.1 N)
Muestra sometida a hidrólisis ácida (HCl 0.1 N)
Muestra sometida a oxidación (H₂O₂ concentrado)
Muestra sometida a degradación térmica
Placebo al 100% de Warfarina Sódica (Carboximetilcelulosa)
Placebo sometido a hidrólisis alcalina (NaOH 0.1 N)
Placebo sometido a hidrólisis ácida (HCl 0.1 N)
Placebo sometido a oxidación (H₂O₂ concentrado)
Placebo sometido a degradación térmica
Blanco

Solución estándar: Se preparó el estándar de trabajo en concentración del 100% del analito con respecto a la muestra. Se pesó 28.06 mg de estándar de Warfarina sódica y aforó en un balón de 250 mL. Se tomó una alícuota de 5 mL y se aforó en un matraz de 100 mL.

Solución muestra: Se pesaron 140.44 mg de muestra de tabletas de Warfarina sódica 5 mg y se aforaron con agua destilada en un balón de 100 mL. En tres matraces, se tomó una alícuota de 5 mL y se aforó en un balón de 50 mL. En cada uno, se agregaron 200 µL de NaOH, HCl y H₂O₂ a las concentraciones previamente establecidas. Se preparó otro balón de la misma forma, sometiéndolo a una temperatura aproximada de 60°C.

Solución placebo: Se preparó la solución placebo pesando 67 mg y diluyéndola con agua destilada y desgasificada en un balón de 50 mL. Se tomó una alícuota de 5 mL en un matraz aforado de 50 mL y se aforó. Se prepararon tres balones con 200 µL de NaOH, HCl y H₂O₂, y se sometió el cuarto balón a una temperatura aproximada de 60°C.

Criterio de aceptación: No debieron observarse señales cuantificables del placebo ni del blanco en la misma longitud de onda determinada como el máximo de absorción del principio activo. La solución muestra debió presentar la misma respuesta, en términos de absorbancia, que la solución estándar. Con esto se demostró que la matriz no interfirió en la medición.

c) **Linealidad del sistema:** Se evaluó mediante la preparación de soluciones estándar a cinco niveles de concentración de Warfarina Sódica: 50%, 75%, 100%, 125% y 150%. El procedimiento se repitió de forma independiente tres veces y se evaluó estadísticamente la regresión lineal del sistema al graficar la concentración del analito frente a la absorbancia.

Preparación de la curva de calibración para la verificación de linealidad del sistema para la disolución de Warfarina Sódica: Se preparó una solución madre de Warfarina Sódica a una concentración de 0.1375 mg/mL en un balón aforado de 100 mL.

Para ello, se pesaron 14.09 mg del estándar de Warfarina Sódica en un balón aforado de 100 mL. De la solución madre, se tomaron las alícuotas correspondientes en balones de 100 mL para alcanzar cada uno de los niveles de concentración deseados en la curva. Cada solución se preparó siguiendo el procedimiento establecido en el método de disolución de Warfarina Sódica.

Tabla 1: Preparación de estándares para la curva de linealidad del sistema de disolución de Warfarina Sódica

No.	Nivel (%)	Alícuota de solución madre de Warfarina Sódica (mL)	Concentración Warfarina Sódica (mg/mL)
1	50	2.00	0.00275
2	75	3.00	0.00413
3	100	4.00	0.00550
4	125	5.00	0.00688
5	150	6.00	0.00825

Criterio de aceptación de Linealidad del Sistema:

Coeficiente de Correlación r	≥ 0.99
Coeficiente de Determinación r ²	≥ 0.98
% Desviación estándar relativa de (b) RSD	$\leq 2.0 \%$
El coeficiente de variación de los factores de respuesta CV	$\leq 2.0 \%$

C. Precisión: Comparación estadístico de técnica manual contra automatización

Se llevó a cabo un proceso de purga del equipo en el disolutor 708-DS, con automuestreador y espectrofotómetro UV-VIS Cary 60 marca Agilent previo al proceso de disolución para no obtener rastros ni contaminantes de análisis pasados.

Se siguió el procedimiento de disolución de Warfarina Sódica descrito en la sección A, tanto en un disolutor automatizado como en un disolutor manual, tomando muestras a los 30 minutos de disolución. Posteriormente, se continuó con las condiciones necesarias para la detección en el espectrofotómetro UV-Vis, con el fin de comparar los parámetros de adecuación del sistema, linealidad, especificidad y precisión.

Se tomaron 6 lecturas del estándar para tener la adecuación del sistema previo a la disolución. Seguido de esto, se acondicionaron los equipos, a lo requerido, y se llevaron a cabo los procesos de disolución de forma manual, y de forma automatizada. En el tiempo de 30 minutos, se tomaron las muestras en ambos equipos y se determinó el porcentaje de disolución de cada uno de los vasos. Se obtuvieron sus promedios.

En la disolución automatizada, a los 30 minutos de disolución, se tomaron los tubos del automuestreador, y se analizaron dichas muestras de manera manual, en el espectrofotómetro Cary 60, marca Agilent. De la misma forma, se tomaron muestras de los vasos del disolutor 708-DS marca Agilent de forma manual, y se leyeron de la misma forma.

Criterio de aceptación: El coeficiente de variación en cada vaso, no debe ser mayor del 5%.

G. Análisis estadístico

Los resultados obtenidos en las secciones A-F fueron ingresados en el programa Excel, y junto con su estadística descriptiva se desarrollaron los resultados de las pruebas de disolución. Además, se realizó una comparación estadística entre los resultados obtenidos del equipo de disolución automatizado y los del equipo manual, para evaluar las diferencias en los parámetros de disolución.

H. Análisis y discusión de resultados

Los resultados obtenidos en el análisis estadístico fueron utilizados para desarrollar la discusión de resultados. Dicha discusión se llevó a cabo tras la investigación y comparaciones utilizando literatura o bien analizando los aspectos.

I. Redacción de manual de uso y elaboración de informe final

Se desarrolló un manual de uso para el Disolutor automatizado, acoplado a automuestreador y detector UV-vis. Se hará uso de los tutoriales que brinda el equipo. De manera sincrónica, se trabajó el informe final del trabajo de investigación y experimentación.

V. Marco operativo

A. Obtención y tratamiento de datos

Los datos de absorbancias se obtuvieron por medio del Espectrofotómetro UV-Vis marca Agilent modelo 60 UV-Vis, en donde se ingresaron las absorbancias promedio de cada vaso a la plataforma Excel, para poder obtener la estadística descriptiva y ejecutar los cálculos necesarios para obtener resultados como gráficas, y datos.

B. Recursos

A. Recursos humanos

Autora: María Sofía Estrada Álvarez
Asesor: Lic. Sergio Alejandro Sánchez Ramos
Revisora: Licda. Ana Luisa Mendizábal Solé

B. Recursos materiales:

a. Equipo:

- 1) Disolutor marca Agilent modelo 708-DS
- 2) Balanza analítica
- 3) Automuestreador marca Agilent, modelo 850-DS
- 4) Espectrofotómetro UV-Visible marca Agilent, modelo 60
- 5) Disolutor marca Tianjin Guoming
- 6) Espectrofotómetro UV-1600 Mapada

a. Materiales y cristalería de laboratorio

- 1) Balones aforados
- 2) Pipetas volumétricas
- 3) Beakers
- 4) Erlenmeyer
- 5) Baño de ultrasonido
- 6) Unidad de filtración al vacío
- 7) Bomba de vacío
- 8) Potenciómetro
- 9) Plancha de agitación y calentamiento
- 10) Espátulas
- 11) Papel parafinado
- 12) Kimwipes
- 13) Agitadores magnéticos

b. Reactivos:

1) Valoración de Warfarina sódica

1. Hidróxido de sodio 0.01 M: disolver completamente 399.97 mg de hidróxido de sodio en 1 L de agua destilada.
2. Agua destilada

c. Estándares y muestras de trabajo:

1) Tabletas de Warfarina sódica

2) Estándar de Warfarina sódica

- a. Pureza: 98.00%
- b. Lote: IF-WA-221108
- c. Fecha de vencimiento: 07/11/2025

3) Placebo (Carboximetilcelulosa)

C. Aspectos económicos

Los materiales y equipos utilizados en el presente trabajo de graduación serán patrocinados por el un Laboratorio de control de calidad de Guatemala.

VI. Cronograma

Tabla 2: Cronograma de actividades

Actividad	Tiempo																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Revisión bibliográfica	X	X																		
Elaboración de plan de investigación			X	X	X															
Muestreo y obtención de las mismas						X	X	X	X	X										
Análisis de muestras											X	X	X	X	X					
Análisis y discusión de resultados																X	X	X		
Elaboración del informe de investigación																			X	X

VII. Resultados

A. Adecuación del sistema

Tabla 3: Adecuación del sistema para disolución de Warfarina Sódica 5 mg en disolutor automatizado

Muestra	Absorbancia	Concentración (mg/mL)
1	0.2146	0.0055
2	0.2147	
3	0.2147	
4	0.2147	
5	0.2147	
6	0.2148	
Media	0.2147	
Desviación estándar	0.0001	
Coefficiente de variación (%)	0.029	

Tabla 4: Adecuación del sistema para disolución de Warfarina Sódica 5 mg en disolutor manual

Muestra	Absorbancia	Concentración (mg/mL)
1	0.2122	0.0055
2	0.2134	
3	0.2131	
4	0.2124	
5	0.2126	
6	0.2128	
Media	0.2127	
Desviación estándar	0.00051	
Coefficiente de variación (%)	0.210	

B. Especificidad

Tabla 5: Resultados de especificidad para disolución de Warfarina sódica en espectrofotómetro Mapada

Principio activo	Criterio	Resultado
Warfarina sódica	Las soluciones blanco y placebo no deben emitir señales cuantificables en la misma longitud de onda determinada como máximo de absorción del analito. La solución muestra debe emitir la misma respuesta que la solución estándar. Con esto se demuestra que la matriz no interfiere.	Cumple
Especificidad		Absorbancia
Estándar		0.2085
Muestra		0.2290
Muestra sometida a hidrólisis alcalina (NaOH)		0.2379
Muestra sometida a hidrólisis ácida (HCl)		0.1753
Muestra sometida a oxidación (H ₂ O ₂)		0.2251
Muestra sometida a degradación térmica		0.2298
Placebo		0.0000
Placebo sometido a hidrólisis alcalina (NaOH)		0.0000
Placebo sometido a hidrólisis ácida (HCl)		0.0000
Placebo sometido a oxidación (H ₂ O ₂)		0.0014
Placebo sometido a degradación térmica		0.0000
Blanco		0.0000

El cuadro anterior muestra las lecturas obtenidas del espectrofotómetro marca Mapada, utilizado en la disolución manual.

Tabla 6: Resultados de especificidad para disolución de Warfarina sódica en espectrofotómetro marca Agilent modelo Cary 60

Principio activo	Criterio	Resultado
Warfarina sódica	Las soluciones blanco y placebo no deben emitir señales cuantificables en la misma longitud de onda determinada como máximo de absorción del analito. La solución muestra debe emitir la misma respuesta que la solución estándar. Con esto se demuestra que la matriz no interfiere.	Cumple
Especificidad		Absorbancia
Estándar		0.2233
Muestra		0.2398
Muestra sometida a hidrólisis alcalina (NaOH)		0.2508
Muestra sometida a hidrólisis ácida (HCl)		0.1885
Muestra sometida a oxidación (H ₂ O ₂)		0.2390
Muestra sometida a degradación térmica		0.2427
Placebo		0.0110
Placebo sometido a hidrólisis alcalina (NaOH)		0.0109
Placebo sometido a hidrólisis ácida (HCl)		0.0101
Placebo sometido a oxidación (H ₂ O ₂)		0.0106
Placebo sometido a degradación térmica		0.0099
Blanco		0.0297

El cuadro anterior muestra las lecturas obtenidas del espectrofotómetro marca Agilent, el cual está acoplado al disolutor 708-DS, sistema automatizado.

C. Linealidad del sistema

Tabla 7: Resultados de linealidad del sistema para disolución de Warfarina sódica en espectrofotómetro Mapada

Nivel (%)	No. Estándar	Concentración (mg/mL)	Absorbancia	Promedio
50	1	0.0027	0.1094	0.110
	2	0.0027	0.1097	
	3	0.0027	0.1098	
75	1	0.0041	0.1584	0.159
	2	0.0041	0.1583	
	3	0.0041	0.1588	
100	1	0.0055	0.2095	0.210
	2	0.0055	0.2098	
	3	0.0055	0.2099	
125	1	0.0069	0.2630	0.263
	2	0.0069	0.2625	
	3	0.0069	0.2628	
150	1	0.0083	0.3152	0.316
	2	0.0083	0.3158	
	3	0.0083	0.3159	

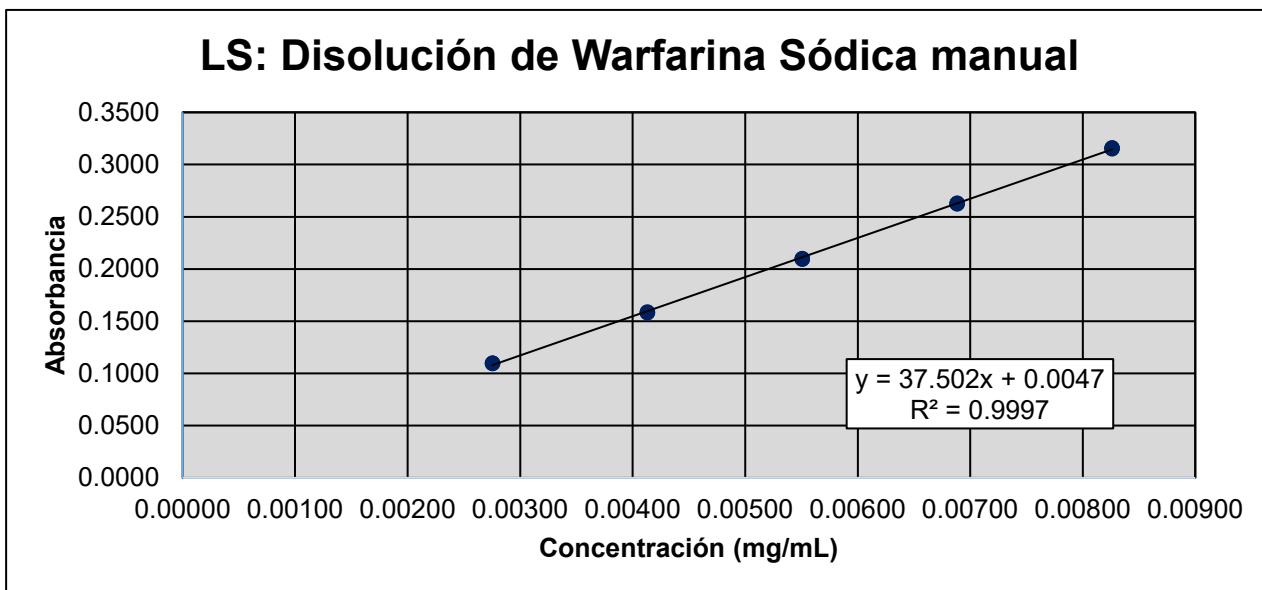
El cuadro anterior muestra las lecturas obtenidas del espectrofotómetro marca Mapada, utilizado en la disolución manual.

Tabla 8: Resultados de linealidad del sistema para disolución de Warfarina sódica en espectrofotómetro marca Agilent modelo Cary 60

Nivel (%)	No. Estándar	Concentración (mg/mL)	Absorbancia	Promedio
50	1	0.0028	0.1048	0.105
	2	0.0028	0.1048	
	3	0.0028	0.1048	
75	1	0.0041	0.1593	0.159
	2	0.0041	0.1594	
	3	0.0041	0.1595	
100	1	0.0055	0.2102	0.210
	2	0.0055	0.2102	
	3	0.0055	0.2102	
125	1	0.0069	0.2664	0.266
	2	0.0069	0.2665	
	3	0.0069	0.2665	
150	1	0.0083	0.3248	0.325
	2	0.0083	0.3250	
	3	0.0083	0.3251	

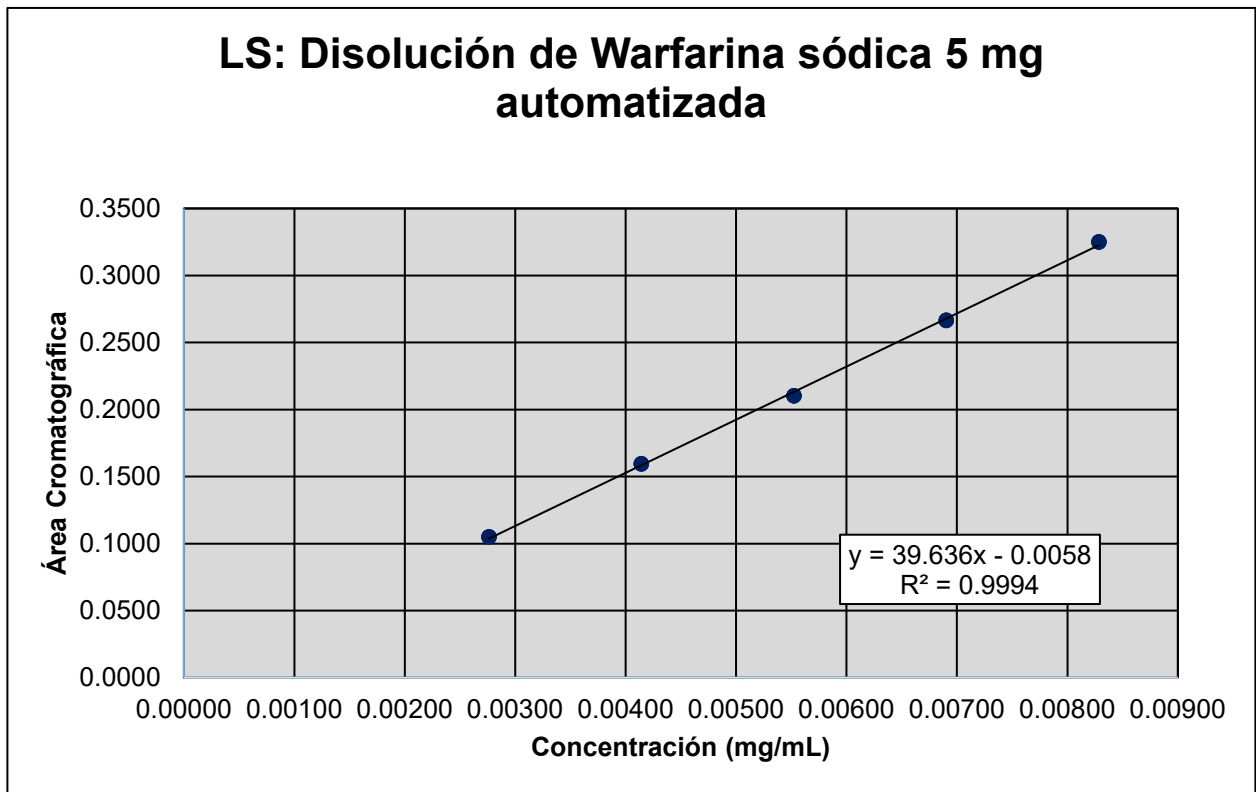
El cuadro anterior muestra las lecturas obtenidas del espectrofotómetro marca Agilent, el cual está acoplado al disolutor 708-DS, sistema automatizado.

Gráfico 1: Linealidad del sistema en espectrofotómetro Mapada de Warfarina sódica 5 mg



El cuadro anterior muestra las lecturas obtenidas del espectrofotómetro marca Mapada, utilizado en la disolución manual.

Gráfico 2: inexactitud del sistema de Warfarina sódica 5 mg en espectrofotómetro marca Agilent modelo Cary 60



El cuadro anterior muestra las lecturas obtenidas del espectrofotómetro marca Agilent, el cual está acoplado al disolutor 708-DS, sistema automatizado.

Tabla 9: Reporte estadístico de la prueba de linealidad del sistema para la disolución de Warfarina sódica 5 mg en espectrofotómetro marca Mapada

Descripción	Parámetros	Resultados	
Resultados del análisis de regresión	Ecuación de la recta	$y=37.502x + 0.0047$	
	Coefficiente de correlación R	1.000	
	Coefficiente de determinación (R^2)	0.997	
Datos de la pendiente (b)	Coef. de Regresión Lineal b	37.492	
	Varianza de la pendiente	0.035	
	Desv. Estándar de la Pendiente	0.187	
	Desv. Estd. Rel. de b (%)	0.497	
	Interv. de Confianza de b para $p=0.05$	37.822	
		37.161	
	Pendiente es distinta de cero para $P=0.05$		
Datos del intercepto (a)	Valor del Intercepto (a)	0.005	
	Varianza del Intercepto	0.000	
	Desv Estándar de a	0.001	
	Desv. Estd. Rel. de a (%)	22.575	
	Interv. de Confianza de a para $p=0.05$	0.007	
		0.003	
	El intercepto es distinto de 0 para $p=0.05$		
Datos de los factores de respuesta (f)	Media de Factores	38.543	
	Desv. de Factores	0.694	
	Coef. de var. de Factores	0.018	

El cuadro anterior muestra las lecturas obtenidas del espectrofotómetro marca Mapada, utilizado en la disolución manual.

Tabla 10: Reporte estadístico de la prueba de linealidad del sistema para la disolución de Warfarina sódica 5 mg en espectrofotómetro marca Agilent modelo Cary 60

Descripción	Parámetros	Resultados
Resultados del análisis de regresión	Ecuación de la recta	$Y=39.636x - 0.0058$
	Coeficiente de correlación R	1.000
	Coeficiente de determinación (R^2)	0.9994
Datos de la pendiente (b)	Coef. de Regresión Lineal b	39.606
	Varianza de la pendiente	0.0680
	Desv. Estándar de la Pendiente	0.2600
	Desv. Estd. Rel. de b (%)	0.6560
	Interv. de Confianza de b para $p=0.05$	40.0660
		39.1450
	Pendiente es distinta de cero para $P=0.05$	
Datos del intercepto (a)	Valor del Intercepto (a)	-0.006
	Varianza del Intercepto	0.000
	Desv Estándar de a	0.0002
	Desv. Estd. Rel. de a (%)	27.532
	Interv. de Confianza de a para $p=0.05$	-0.003
		-0.008
	El intercepto es distinto de 0 para $p=0.05$	
Datos de los factores de respuesta (f)	Media de Factores	38.4770
	Desv. de Factores	0.0450
	Coef. de var. de Factores	0.012

El cuadro anterior muestra las lecturas obtenidas del espectrofotómetro marca Agilent, el cual está acoplado al disolutor 708-DS, sistema automatizado.

D. Precisión

Tabla 11: Resultados de Adecuación del sistema para la precisión en espectrofotómetro Cary 60 marca Agilent

Adecuación del Sistema Disolutor Agilent Automatizado			
Peso del estándar (mg)	Pureza (%)	Absorbancia	Concentración (mg/mL)
27.90	98.0%	0.1016	0.0056
		0.1016	
		0.1016	
		0.1016	
		0.1016	
		0.1016	
	Promedio	0.102	
	Desv. Estándar	0.000	
%CV	0.000		

El cuadro anterior muestra las seis lecturas del estándar utilizado en la disolución automatizada completa, y se obtuvieron por medio del espectrofotómetro Cary 60, marca Agilent.

Tabla 12: Resultados para precisión del método de disolución de Warfarina sódica 5 mg con disolutor 708-DS, con automuestreador 850-DS y espectrofotómetro Cary 60

Determinación	Absorbancia	Porcentaje (%)	Promedio (%)	Desv. Std.	CV
1	0.1037	102.41	102.03	1.678	1.644
2	0.1061	104.78			
3	0.1025	101.23			
4	0.1038	102.51			
5	0.1028	101.52			
6	0.1010	99.75			

El cuadro anterior muestra las lecturas obtenidas de cada vaso del disolutor 708-DS, muestreadas por el 850-DS y leídas por espectrofotómetro acoplado Cary 60.

Tabla 13: Resultados de Adecuación del sistema para la precisión en espectrofotómetro Mapada

Adecuación del Sistema Disolutor manual			
Peso del estándar (mg)	Pureza (%)	Absorbancia	Concentración (mg/mL)
28.10	98.0%	0.2200	0.0055
		0.2199	
		0.2199	
		0.2200	
		0.2199	
		0.2197	
	Promedio	0.220	
	Desv. Estándar	0.000	
	%CV	0.050	

El cuadro anterior muestra las seis lecturas del estándar utilizado en la disolución manual completa, y se obtuvieron por medio del espectrofotómetro marca Mapada.

Tabla 14: Resultados para precisión del método de disolución de Warfarina sódica 5 mg con disolutor marca Tianjin Guoming y espectrofotómetro marca Mapada

Determinación	Absorbancia	Porcentaje (%)	Promedio (%)	Desv. Std.	CV
1	0.2492	112.35	108.3	2.808	2.593
2	0.2415	108.87			
3	0.2381	107.34			
4	0.2301	103.74			
5	0.2424	109.28			
6	0.2401	108.24			

El cuadro anterior muestra las lecturas obtenidas de cada vaso del disolutor Tianjin Guoming (manual), leído en espectrofotómetro marca Mapada independiente.

Tabla 15: Resultados de adecuación del sistema para precisión obtenido de muestras recolectadas por auto muestreador de disolutor automatizado

Adecuación del Sistema de Auto muestreador Agilent			
Peso del estándar (mg)	Pureza (%)	Absorbancia	Concentración (mg/mL)
28.10	98.0%	0.2271	0.0056
		0.2270	
		0.2268	
		0.2266	
		0.2266	
		0.2266	
	Promedio	0.227	
	Desv. Estándar	0.000	
%CV	0.098		

El cuadro anterior muestra las seis lecturas de estándar recolectado por el automuestreador 850-DS, acoplado en disolutor 708-DS. Estas muestras fueron leídas de manera independiente en el espectrofotómetro Cary 60, marca Agilent.

Tabla 16: Resultados para precisión del método de disolución de Warfarina sódica 5 mg obtenido de muestras recolectadas por auto muestreador de disolutor automatizado

Determinación	Absorbancia	Porcentaje (%)	Promedio (%)	Desv. Std.	CV
1	0.2300	105.7	106.5	2.022	1.898
2	0.2310	106.2			
3	0.2243	103.1			
4	0.2355	108.2			
5	0.2337	107.4			
6	0.2362	108.6			

El cuadro anterior muestra las seis lecturas de cada vaso recolectado por el automuestreador 850-DS, acoplado en disolutor 708-DS. Estas muestras fueron leídas de manera independiente en el espectrofotómetro Cary 60, marca Agilent.

Tabla 17: Resultados de adecuación del sistema para precisión obtenido de muestras recolectadas de los vasos de disolutor automatizado

Adecuación del Sistema de vasos Agilent			
Peso del estándar (mg)	Pureza (%)	Absorbancia	Concentración (mg/mL)
28.10	98.0%	0.2271	0.0056
		0.2270	
		0.2268	
		0.2266	
		0.2266	
		0.2266	
	Promedio	0.2268	
	Desv. Estándar	0.0002	
%CV	0.0983		

El cuadro anterior muestra las seis lecturas de estándar recolectado de manera manual del disolutor 708-DS. Estas muestras fueron leídas de manera independiente en el espectrofotómetro Cary 60, marca Agilent.

Tabla 18: Resultados de prueba de disolución para Precisión obtenido de muestras recolectadas de los vasos de disolutor automatizado

Determinación	Absorbancia	Porcentaje (%)	Promedio (%)	Desv. Std.	CV
1	0.2216	101.84	101.9	2.419	2.373
2	0.2201	101.15			
3	0.2122	97.52			
4	0.2261	103.91			
5	0.2260	103.86			
6	0.2245	103.17			

El cuadro anterior muestra las seis lecturas de cada vaso recolectado de manera manual del disolutor 708-DS. Estas muestras fueron leídas de manera independiente en el espectrofotómetro Cary 60, marca Agilent.

VIII. Discusión de resultados

En la presente investigación, se analizaron y compararon dos equipos de disolución: un sistema automatizado y uno manual. Ambos se encuentran calificados y son apropiados para los análisis de disolución de tabletas de Warfarina sódica 5 mg en un laboratorio de control de calidad. Ambos equipos presentaron excelentes resultados, donde el objetivo de dicha investigación fue identificar y comparar las ventajas de rendimiento de cada sistema para poder utilizar a futuro, el que más se beneficie para el proceso. Por lo tanto, se analizaron los siguientes parámetros:

A. Adecuación del sistema

La evaluación del parámetro de adecuación del sistema se llevó a cabo para identificar si la distribución de señales en el espectro durante el proceso de detección era adecuada. Como se observa en el cuadro No. 3, al utilizar el espectrofotómetro Cary-60 marca Agilent, acoplado al disolutor 708-DS, se obtuvo una significativa consistencia en las mediciones de absorbancias, obteniendo una media de 0.215 con una desviación estándar de 0.0001. De la misma manera, el coeficiente de variación se presentó de 0.029%, lo cual indica una alta precisión del sistema. Al tener poca variabilidad en los datos, se demostró que el equipo es estable y posee una capacidad de brindar resultados repetibles.

Al comparar con el espectrofotómetro independiente utilizado para la disolución manual, marca Tianjin Guoming brindó resultados con una mayor variabilidad como se observa en el Cuadro No. 4, según las absorbancias. Se obtuvo una media de 0.213 con una desviación estándar de 0.0005. Este equipo brindó un coeficiente de variación mayor de 0.210%. A pesar de esto, cumple con el rango aceptado para los estudios de disolución, pero es notablemente mayor que la del sistema automatizado, por lo que se infiere que este brinda una mayor consistencia y precisión, lo cual mejora la reproducibilidad de los datos. Ambos sistemas cumplen con los rangos aceptados para estudios de disolución, la menor variabilidad del sistema automatizado asegura una mayor reproducibilidad y fiabilidad en los datos, por lo que se concluye que es la mejor opción para garantizar resultados más estables en el control de calidad.

B. Especificidad

Se evaluó la especificidad para determinar si se evidenciaba interferencia o alguna posible interacción de los excipientes, generando una señal en la misma longitud de onda que el principio activo. También, para poder determinar la especificidad de los estándares utilizados. Los resultados aparecen en los cuadros 5 y 6, en donde muestran que el blanco como las soluciones placebo no presentan absorbancia cuantificable, lo cual confirma la ausencia de la interferencia de la matriz en la medición del principio activo. Por otro lado, en ambos equipos se presentó una degradación significativa al someter la muestra a

hidrólisis ácida. Debido a esto, se evidencia una degradación en la muestra a estas condiciones para la disolución de Warfarina Sódica. De igual forma, en ambos equipos cumple con el parámetro de especificidad ya que se encuentra dentro de los rangos aceptados.

C. Linealidad del sistema

Se evaluó el presente parámetro para determinar que el sistema brinda resultados dentro y fuera del rango de aceptación de la Warfarina Sódica 5 mg, para identificar si existen productos fuera de los límites de especificación. Para esto, se utilizaron cinco niveles de concentración desde el 50-150% de estándar de Warfarina Sódica. Como se observa en los gráficos No. 1 y 2, se obtuvo una regresión lineal, la cual fue directamente proporcional entre la concentración de Warfarina Sódica y la absorbancia. En ambas pruebas se obtuvo el coeficiente de correlación de 1.000, y un coeficiente de determinación de 1.000 para el equipo manual y de 0.999 para el equipo automatizado. Ambos resultados cumplen con la especificación ya que estos deben de ser mayores a 0.99 y 0.98.

Al comparar la correlación entre los datos y la desviación estándar de la pendiente, en el equipo manual se obtuvo un valor de 0.497% y para el equipo automatizado se obtuvo un valor de 0.656%, los cuales cumplen con la especificación ya que debían ser menores o iguales al 2%. Esto indica que la pendiente de la Warfarina Sódica no presentó variabilidad en los datos, por lo que se concluye que al utilizar ambos equipos no se evidencian variabilidad en las valoraciones para las concentraciones en el rango en que se evaluó.

De igual forma se determinó el valor de R^2 para ambos equipos, donde el equipo manual obtuvo un resultado de 99.0% al igual que el equipo automatizado, lo cual presenta que los resultados de los parámetros analizados se apegan alrededor de un 99.0% al modelo de regresión lineal, la concentración y la absorbancia las cuales si se encuentran relacionadas entre ellas. El gráfico de estos datos se presenta en los gráficos No. 1 y 2 e indican que el sistema cumple con el parámetro de linealidad e indica que el método de análisis y los análisis y los equipos brindan una respuesta proporcional a la cantidad de analito que se analiza.

D. Precisión

Para llevar a cabo esta prueba, se hizo un procedimiento de Purga del sistema, para que en el sistema automatizado, no se tengan rastros de principio activo de análisis pasados y los datos fueran correctos y sin interferencias. Dichos resultados se observan en el Anexo inciso G, Reporte de Proceso de Purga previo a prueba de disolución en donde representa un gráfico y un reporte de datos que evidencian que no se presentaban rastros ni contaminantes para el proceso. Luego, se llevó a cabo una prueba de disolución con cada uno de los equipos para determinar la variabilidad de los datos que estos brindaban. Como se observa en el Cuadro 12, el equipo automatizado presentó un promedio de Warfarina Sódica disuelta de 102.03%, siendo el mínimo de 99.75% y el máximo de 104.78%. Dichos resultados son aceptables para el rango del valor de Q, el cual debe ser mayor o igual a 85% de disolución. El coeficiente de variación que se presentó en este análisis fue de 1.644% el cual es aceptable ya que este debe ser inferior al 5% (United States Pharmacopeial

Convention <1092>, 2022) para tener poca variabilidad dentro de los datos. De la misma forma, se llevó a cabo la misma prueba para el disolutor manual, en donde se obtuvo un promedio de disolución de 108.3%, con un mínimo de 103.74% y un máximo de 112.35%, el cual indica que si cumple con la especificación, y un coeficiente de variación de 2.59%, el cual de igual manera es menor al 5%, lo que indica que los datos presentan una mayor variabilidad, por lo que se concluye que el disolutor automatizado brindó resultados más certeros y presentan una menor dispersión entre ellos.

Esta diferencia en la variabilidad puede atribuirse al método de introducción de las muestras en cada equipo. En el sistema automatizado, las muestras se introducen simultáneamente, lo que garantiza que el proceso de disolución sea uniforme. En cambio, en el equipo manual, las muestras se añaden de una en una, lo que puede provocar variaciones en el tiempo de disolución según el orden en que se incorporan. Esto sugiere que el disolutor automatizado no solo proporciona resultados más precisos, sino que también reduce las fuentes de error asociadas con la manipulación manual, mejorando la reproducibilidad del análisis. Además, la forma en que se toman las muestras también puede generar variaciones en los resultados. En el disolutor automatizado, las jeringas de muestreo están calibradas para tomar las muestras a una altura exacta en todos los vasos, mientras que, en el equipo manual, se requiere la toma individual de cada muestra y su posterior filtración con papel filtro. Este proceso manual implica un mayor contacto con el ambiente, lo que puede alterar las muestras o afectar los resultados finales. Finalmente, la velocidad de muestreo también es un factor importante. En el sistema automatizado, la velocidad se puede configurar de manera estandarizada, lo que reduce la turbulencia en el vaso al momento de tomar la muestra, contribuyendo a obtener resultados más homogéneos.

Se evaluaron las muestras recolectadas en tubos por el automuestreador Agilent mediante el espectrofotómetro UV-Vis modelo Cary 60, con el fin de comparar los resultados obtenidos frente a las muestras que se analizaron directamente por el sistema automatizado completo. Como se muestra en el Cuadro No. 10, el valor de Q obtenido fue de 101.9%, con un coeficiente de variación de 2.37%. Al comparar estos resultados con el sistema completamente automatizado, se observó una mayor variabilidad en las lecturas de las muestras del automuestreador. Este aumento en la variabilidad podría atribuirse a los cambios de temperatura de las muestras, ya que en el sistema automatizado las muestras son leídas inmediatamente después de ser recolectadas. En contraste, las muestras recolectadas en tubos para la lectura manual experimentaron un periodo de espera, lo que pudo afectar la estabilidad de la solución y, por lo tanto, la consistencia de los resultados. Esto refuerza la ventaja del sistema automatizado para minimizar los errores asociados con las condiciones de manejo y almacenamiento de las muestras.

Se tomaron muestras a los 30 minutos de la disolución de manera manual, directamente de los vasos del disolutor automatizado. Esto, con el fin de analizar el comportamiento del aparato 1 y el disolutor automatizado y ver cómo estos datos difieren de la disolución automatizada completa. Se tomó muestra del estándar donde los resultados se ven en el Cuadro No. 11. Para estos datos, se obtuvo una desviación estándar de 0.0002 y un coeficiente de variación del 0.098%, los cuales demostraron una alta precisión y consistencia del equipo ya que los datos tienen poca variabilidad. Esto indicó que el equipo

automatizado es capaz de mantener condiciones homogéneas a la hora de llevar a cabo la disolución, representando datos reproducibles, lo que brinda confiabilidad en los datos y resultados a la hora de hacer la prueba de disolución.

Al coleccionar las muestras de los vasos, se obtuvieron resultados con una alta precisión, los que están en el Cuadro No. 12. Se obtuvo un promedio de disolución del 106.5%, y un coeficiente de variación del 1.898%. Al comparar las 4 disoluciones, el coeficiente de variación es aceptable para todas las pruebas, ya que se encuentran dentro del rango permitido. Gracias a esto, se puede concluir que el equipo automatizado brinda resultados precisos, dentro de los límites aceptables para la precisión en las disoluciones de Warfarina Sódica 5 mg, por lo cual confirma que los resultados del sistema automatizados son precisos y confiables para estudios de disolución en control de calidad.

Al comparar ambos equipos, a pesar de que ambos brindan buenos resultados y cumplen con las especificaciones, se observan mayores ventajas en el uso del sistema automatizado frente al disolutor manual en un laboratorio de control de calidad. El disolutor automatizado no solo ofrece una mayor precisión y menor variabilidad en los resultados, sino que también posee un software especializado que permite una trazabilidad completa de los datos mediante la aplicación de Audit Trail conforme a CFR21 parte 11, lo cual brinda un registro detallado y documentado de cada cambio o evento del sistema al momento de hacer una prueba de disolución. Estos registros no pueden ser alterados, lo que garantiza seguridad de los datos (U.S. Food and Drug Administration, 2018). Este sistema también permite la manipulación y control total desde la computadora, generando gráficos y reportes en tiempo real, lo que facilita la supervisión y el análisis de los resultados. Además, la automatización reduce significativamente la intervención del analista, minimizando la manipulación de las muestras y, de la misma forma, el riesgo de errores humanos. Esto beneficia la eficiencia en el trabajo de los analistas y mejora la reproducibilidad de las pruebas, haciendo al equipo automatizado una mejor opción en términos de seguridad de resultados, control de calidad y optimización del tiempo de análisis.

Por último, se desarrolló un manual de uso del Disolutor automatizado Agilent, que se puede ver en la sección Anexos inciso B, el cual fue proporcionado a una empresa de control de calidad de Guatemala. Dicho manual es una guía completa y detallada sobre el uso seguro y eficiente del Disolutor 708-DS, automuestreador 850-DS y el detector UV-60.

IX. Conclusiones

- Al evaluar los parámetros del sistema automatizado contra el disolutor manual, se observó una menor variabilidad en los datos obtenidos del equipo automatizado. El coeficiente de variación del sistema manual fue de 0.210%, significativamente mayor al 0.029% del automatizado, por lo que sugiere que el equipo automatizado ofrece mayor consistencia y precisión, mejorando la confiabilidad de los resultados.
- El sistema automatizado presenta ventajas competitivas frente al manual, ya que no solo reduce la variabilidad, sino que también minimiza la intervención manual del analista, lo que disminuye el riesgo de errores humanos y optimiza el tiempo de análisis. La automatización proporciona una mayor eficiencia en el trabajo de laboratorio y aumenta la confiabilidad en los resultados. El sistema automatizado también presenta ventajas adicionales debido a su software especializado, que cumple con la normativa CFR21 parte 11. Esto permite la generación de un registro detallado (Audit Trail) que garantiza la seguridad y la trazabilidad de los datos, ofreciendo un nivel de control que no es posible con el equipo manual.
- Los resultados obtenidos del equipo disolutor automatizado demostraron una alta precisión, con una desviación estándar mínima y un coeficiente de variación del 0.098%, lo cual evidencia una buena reproducibilidad del sistema durante las mediciones. Esto confirma que el equipo es adecuado para estudios de disolución al brindar resultados consistentes y confiables.
- La evaluación de la especificidad indicó que los placebos y los excipientes no interfieren con la medición de la Warfarina Sódica, cumpliendo con los criterios establecidos. Además, ambos sistemas, automatizado y manual, presentaron degradación en condiciones de hidrólisis ácida, confirmando que ambos cumplen con el parámetro de especificidad.
- El sistema automatizado y el manual demostraron una linealidad del sistema aceptable en la relación entre la concentración de Warfarina Sódica y la absorbancia, con un coeficiente de determinación (R^2) cercano a 1.000 en ambos casos. Esto indica que ambos sistemas brindan una respuesta proporcional a la cantidad de analito.

- El disolutor automatizado brindó un promedio de disolución del 102.03% con un coeficiente de variación de 1.644%, lo que indica una excelente precisión dentro del rango aceptable para estudios de pruebas de disolución. Este sistema no solo reduce la variabilidad en los resultados, sino que también disminuye los errores que se dan con la manipulación manual, mejorando la reproducibilidad y confiabilidad de los datos obtenidos en los estudios de disolución en control de calidad.
- Se elaboró el manual de uso para el Disolutor automatizado marca Agilent para su uso eficiente y seguro, para los usuarios de un laboratorio de Control de Calidad de Guatemala.

X. Recomendaciones

- Para futuras experimentaciones, se recomienda tener ajustes en los tiempos de muestreo y la temperatura ambiental para evaluar si la variabilidad puede reducirse aún más.
- También, se recomienda incluir parámetros adicionales para futuras pruebas, como variaciones de pH en el medio de disolución, para tener una visión más completa del desempeño del sistema automatizado y del manual.
- Llevar a cabo una expansión de dicha investigación, con otros fármacos con diferentes características fisicoquímicas para evaluar las ventajas de los equipos para diferentes principios activos o condiciones.
- Hacer uso de las capacidades del equipo automatizado para recolectar y analizar las muestras de inmediato, ya que esto disminuye la variabilidad que puede ocasionar la exposición prolongada a diferentes condiciones ambientales, como el tiempo y la temperatura, que podrían afectar la estabilidad de las muestras y por ende los resultados.
- Es recomendable llevar a cabo evaluaciones comparativas periódicas entre ambos equipos para garantizar que los resultados obtenidos sigan cumpliendo con las especificaciones establecidas. Estos análisis pueden detectar variaciones significativas y asegurar la consistencia en la calidad de los productos evaluados.
- El uso del equipo disolutor automatizado en estudios de disolución es recomendable, ya que presenta una menor variabilidad en los resultados y mejora la precisión al reducir los errores asociados con la manipulación manual. Esto asegurará la obtención de datos más confiables y consistentes, especialmente en entornos de control de calidad.
- Es importante capacitar a los analistas en el uso del software del disolutor automatizado, aprovechando al máximo las funciones de trazabilidad, generación de gráficas y reportes en tiempo real.

XI. Bibliografía

- Agilent Technologies. (s.f.). *Baños de Disolución*. Recuperado el 29 de marzo de 2024, de https://www.agilent.com/Library/slidepresentation/Public/6.Baños_de_Disolución.pdf
- Charri, C. (2014). *Evaluación del cambio de tecnología y mejora del procedimiento de fabricación de tabletas recubiertas de paracetamol 500 mg + Diclofenaco sódico 50 mg*. Lima: Universidad Mayor de San Marcos. Recuperado el 15 de abril de 2024, de https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/4115/Charri_pc.pdf
- Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. (agosto de 1997). *Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata*. Recuperado el 29 de marzo de 2024, de U. S. Food and Drug Administration: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-pruebas-de-disolucion-de-formas-de-dosificacion-oral-solidas-de-liberacion>
- Díaz, N., Bárcena Ruíz, J., Fernández Reyes, E., Galván Cejudo, A., Jorrín Novo, J., Peinado Peinado, J., . . . Túnez Fiñana, I. (agosto de 2021). *Espectrofotometría: Espectros de absorción y cuantificación colorimétrica de biomoléculas*. Recuperado el 7 de abril de 2024, de Departamento de bioquímica y biología molecular, Universidad de Córdoba: https://www.uco.es/dptos/bioquimica-biol-mol/pdfs/08_ESPECTROFOTOMETRIA.pdf
- Ensayo de disolución*. (2003). Recuperado el 29 de marzo de 2024, de Portal Oficial del Estado Argentino: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/recurso/86181/dto202-2003-39/htm>
- European Medicines Agency. (14 de diciembre de 2023). *ICH Q14 Guideline on analytical procedure development*. Recuperado el 25 de abril de 2024, de https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q14-guideline-analytical-procedure-development-step-5_en.pdf
- Farmacopea de los Estados Unidos de América. (2022). *{1220} Ciclo de Vida del Procedimiento Analítico*. Obtenido de https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M10975_02_02.html
- Farmacopea de los Estados Unidos de América. (2022). *Warfarina Sódica, Tabletas*. Obtenido de https://doi.org/10.31003/USPNF_M88790_03_02

- Fonseca Coronado, S. (2018). *Innovación en la enseñanza experimental de los análisis bioquímicos clínicos mediante el uso de equipos automatizados*. Recuperado el 15 de Abril de 2024, de Repositorio de Innovación Educativa:
<https://www.innovacioneducativa.unam.mx:8443/jspui/handle/123456789/7276>
- García Martínez, E. (2012). *Aplicación de la ley de Lambert-Beer en espectroscopía UV-visible*. Recuperado el 7 de abril de 2024, de Repositorio Institucional Universitat Politècnica de Valencia: <https://riunet.upv.es/handle/10251/16360>
- García-Repetto, R. (enero-junio de 2014). Estrategias para la disminución y gestión del error humano en Toxicología Forense. *Revista de Toxicología*, 31-38. Recuperado el 15 de abril de 2024, de Revista de Toxicología:
<https://www.redalyc.org/pdf/919/91932798004.pdf>
- Herrera- Calderón, O., & Grande-Ortiz, M. (s.f.). *Equivalencia terapéutica de tabletas de diazepam dispensadas en la ciudad de Ica, Perú*. Recuperado el 15 de abril de 2015, de Revista Médica Herediana:
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2012000300003&lng=es&tlng=en
- López Mata, R. (2014). Warfarina y sus interacciones con medicamentos de atención primaria. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 745-752. Recuperado el 8 de mayo de 2024, de <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc144w.pdf>
- Mazón, Román, L. (septiembre de 2020). *Determinación de perfiles de disolución de Warfarina en tabletas utilizando los Aparatos 2 y 4 USP*. (U. A. Metropolitana, Ed.) Recuperado el 27 de abril de 2024, de <https://repositorio.xoc.uam.mx/jspui/bitstream/123456789/26085/1/cbs1973288.pdf>
- Ochoa Sánchez, S. (febrero de 2018). *Sistema de clasificación biofarmacéutica en la solicitud de una bioexención*. Recuperado el 29 de marzo de 2024, de Universidad Complutense de Madrid: <https://hdl.handle.net/20.500.14352/15362>
- Tobón Zapata, G., Castrillón-López, R., & Hernández Escudero, C. (5 de julio de 2017). *Dimensión fractal reactiva y proceso de disolución de la warfarina sódica*. Recuperado el 9 de mayo de 2024, de Revista Cubana de Farmacia:
<https://revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/125/144>
- U. S. Food and Drug Administration. (2003). *Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures*. Obtenido de <https://www.fda.gov/media/75414/download>
- United States Pharmacopeia. (2024). <711> *Disolución*.
- Vargas Alvarado, Y. (2001). Evaluación del comportamiento de disolución de albendazol en los aparatos USP 2 y USP 4. (A. Domínguez Ramírez, Entrevistador) Obtenido de <https://uvg-edu-gt.zoom.us/j/8993317329?pwd=ZEpwVfVNVE9vU3Y0K0puUE12YmhCQT09&omn=95163615226>

XII. Anexos

A. Glosario de términos

1. Adecuación del sistema: indica la seguridad y variabilidad de las lecturas en el equipo a utilizar, para poder evaluar el rendimiento de este.
2. Automatización: uso de tecnología para llevar a cabo ciertos procedimientos con una menor cantidad de participación humana.
3. Especificidad: parámetro a evaluar que logra distinguir el analito a interés a analizar, y verifica las posibles interferencias del método, evaluar si hay presencia de degradación o impurezas en el fármaco.
4. Espectroscopía UV-Visible: técnica analítica la cual usa la absorción de la luz ultravioleta y visible para poder determinar la concentración de un analito.
5. Linealidad: parámetro que se evalúa para determinar si el método o equipo brinda datos directamente proporcionales dentro de un rango en específico del principio activo.
6. Mapa de gestión de riesgos: herramienta para evaluar los posibles riesgos dentro de un procedimiento y determinar la manera en que pueden llegar a afectar.
7. Parámetros: factor a analizar en un proceso para evaluar un dato en específico.
8. Prueba de Disolución: procedimiento experimental donde se evalúa la forma de liberación de un fármaco en presentación sólida y el comportamiento del principio activo, simulando un proceso gastrointestinal.
9. Precisión: parámetro a evaluar para lograr determinar la variabilidad de los datos en el procedimiento a realizar.

B. Manual de uso elaborado para Disolutor 708-DS, automuestreador 850-DS y detector UV-VIS 60 marca Agilent

Manual de uso para Disolutor 708-DS, automuestreador 850-DS y detector UV-VIS 60 marca Agilent



Elaborado por: María Sofía Estrada Alvarez

Índice

<i>I. Introducción.....</i>	<i>3</i>
<i>II. Seguridad.....</i>	<i>3</i>
<i>III. Descripción del equipo.....</i>	<i>4</i>
<i>IV. Operación</i>	<i>8</i>
<i>V. Referencias y recursos adicionales.....</i>	<i>23</i>

I. Introducción

El presente manual se elaboró para brindar una guía completa y detallada sobre el uso seguro y eficiente del Disolutor 708-DS, el automuestreador 850-DS y el detector UV-VIS 60, de la marca Agilent. Este es un equipo de alta precisión y se utiliza para el análisis de disolución en medicamentos de forma farmacéutica sólida como las tabletas o cápsulas, permitiendo la evaluación y monitoreo de la liberación de principios activos. Este manual está dirigido a usuarios de uso dentro del laboratorio de control de calidad, y que requieren un conocimiento profundo del funcionamiento, mantenimiento y solución de problemas asociados con este equipo.

II. Seguridad

1. Seguridad en el uso del equipo

Antes de operar el Disolutor 708-DS, automuestreador 850-DS y el detector UV-VIS 60, es importante asegurarse de que todos los usuarios estén adecuadamente capacitados con las instrucciones del fabricante y del presente manual de uso. Usar siempre equipo de protección personal adecuado, como guantes, gafas de seguridad y bata de laboratorio, para evitar el contacto directo con reactivos y materiales potencialmente peligrosos. Mantenga el área de trabajo limpia y libre de obstrucciones para prevenir accidentes. De la misma manera, tener cuidado con el equipo al momento de manipularlo, ya que cada una de las partes es especial y única del mismo.

2. Manejo de productos químicos

El uso de disolventes, buffers y reactivos en este equipo requiere precaución extrema. Asegúrese de conocer las hojas de datos de seguridad de todos los productos químicos antes de utilizarlos. No se recomienda manipular sustancias químicas sin ventilación adecuada. Se recomienda trabajar en una campana extractora cuando sea necesario. En caso de contacto accidental con sustancias peligrosas, siga los procedimientos de emergencia establecidos dentro del laboratorio.

3. Precauciones de mantenimiento

Antes de hacer cualquier tarea de mantenimiento o limpieza, desconecte el equipo de la corriente eléctrica para evitar el riesgo de electrocución. No es recomendable intentar reparar o modificar el equipo sin autorización ya que este se encuentra calificado, y consulte siempre al personal técnico capacitado para cualquier problema o mantenimiento requerido. Asegúrese de que todos los cables eléctricos estén en buen estado y correctamente conectados para prevenir cortocircuitos o sobrecargas.

III. Descripción del equipo



1

2

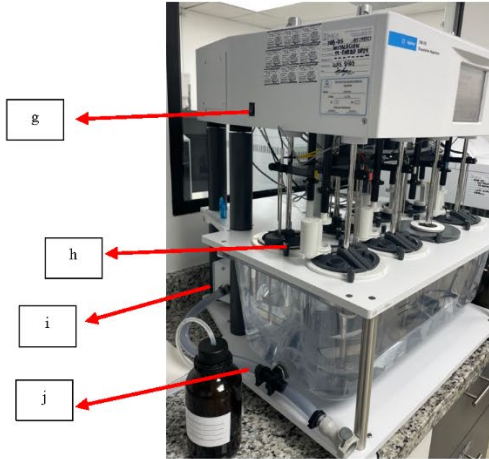
3

1. Disolutor modelo 708-DS
2. Automuestreador 850-DS
3. Detector UV-Vis 60

1.1 Partes de Disolutor modelo 708-DS

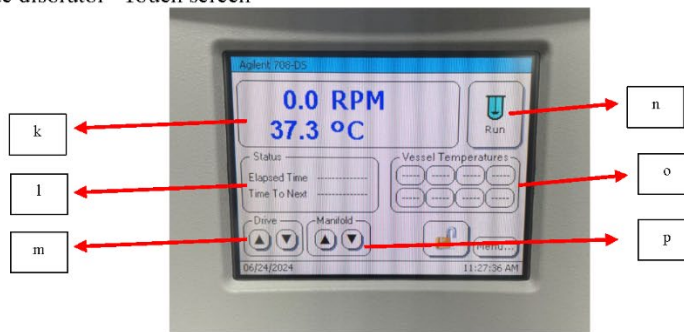


4



- a. Módulo de administración de dosis (DDM)
- b. Cubiertas para evitar la evaporación
- c. Ejes intercambiables
- d. Vaso
- e. Baño
- f. Vaso para estándar
- g. Botón de encendido/apagado
- h. Clip giratorios de retención
- i. Calefactor/recirculador de agua
- j. Manguera para llenado/vaciado de baño.

Pantalla de disolutor “Touch screen”





- k. Velocidad y temperatura del baño
- l. Estado del tiempo recorrido
- m. Manejo de subida y bajada de disolutor
- n. Botón para comenzar corrida
- o. Indicador de temperatura de cada vaso
- p. Manejo manual de "Manifold"
- q. Manifold
- r. Tubos de succión conectados a automuestreador (Sección 2.1 e).
- s. Termómetro de cada vaso

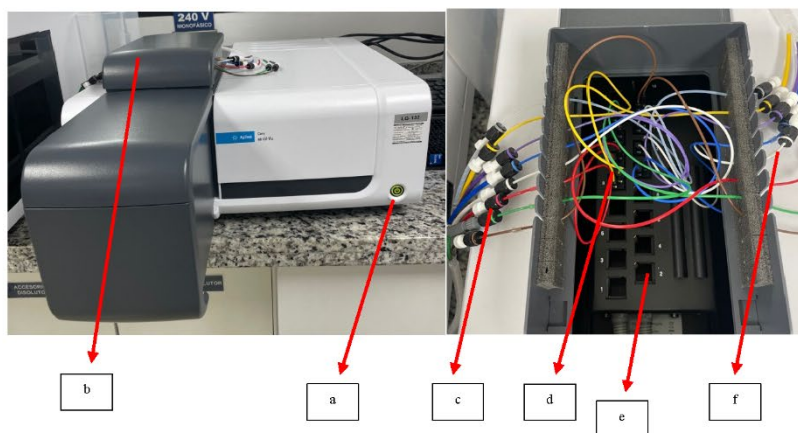
2.1 Partes de automuestreador 850-DS





- a. Botón de encendido/apagado
- b. Módulo opcional de filtros
- c. Pantalla principal
- d. Gradilla con tubos de ensayo
- e. Conector de tubos de succión conectados a disolutor (Sección 1.1 r).
- f. Filtros opcionales para el módulo de filtros

3.1 Partes del Detector UV-Vis 60



- a. Botón de encendido/apagado
- b. Cobertor de lámpara y celdas
- c. Tubos de introducción de muestra conectados a automuestreador (Sección 2.1 e).
- d. Celdas de autollenado por tubos.
- e. Porta cubetas para llenado de celdas y lectura manual.

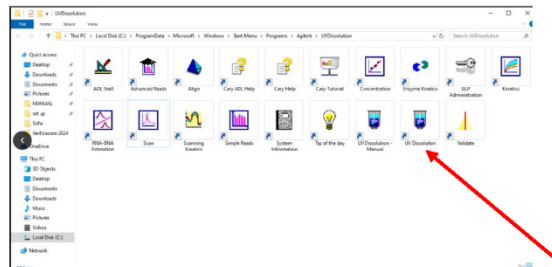
- f. Tubos de eliminación de muestra

IV. Operación

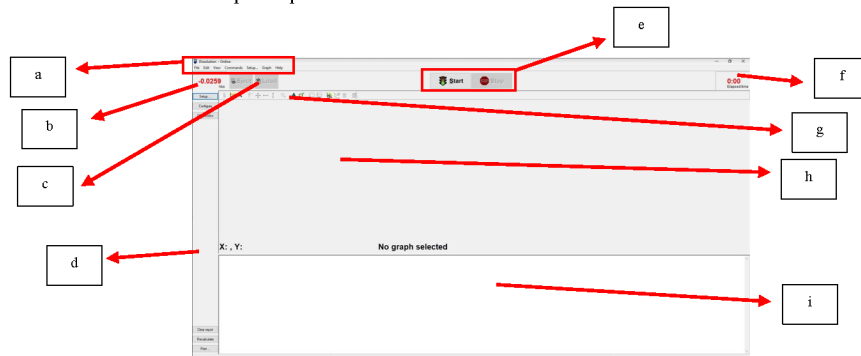
4. Verificar que el disolutor, automuestreador y espectrofotómetro están conectados a UPS.
5. Encender dispositivos en botón de encendido/apagado
6. Abrir aplicación UV Dissolution.



7. Escoger opción UV Dissolution para desglosar pantalla principal



8. Pantalla principal



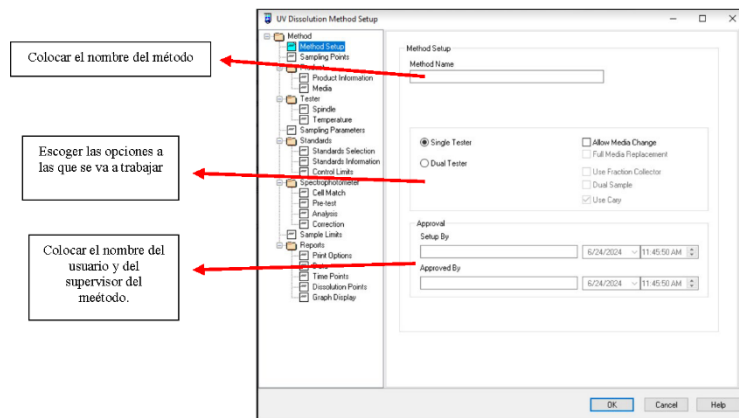
- a. Barra de menús
- b. Absorbancia
- c. Opción para retirar o insertar tubos de ensayo en gradilla de automuestreador.
- d. Barra de configuración
- e. Botón para comenzar o parar el análisis.
- f. Tiempo recorrido de análisis.
- g. Barra de herramientas
- h. Espectros
- i. Reporte de resultados

9. Escoger el método a utilizar: File → Open Method

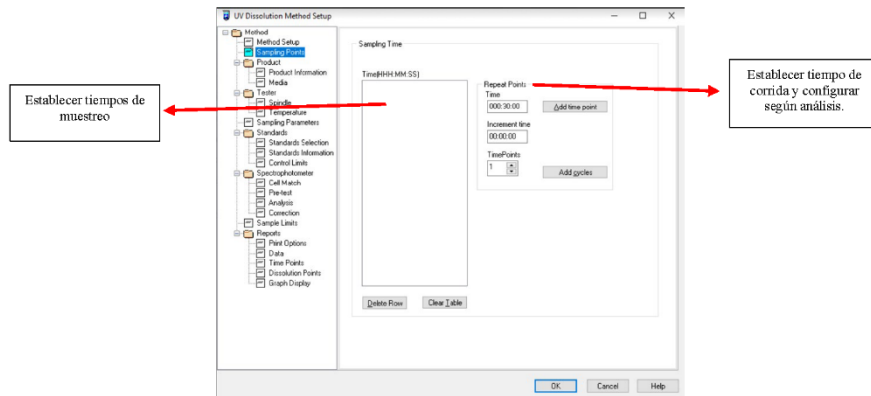
10. Si se creará un nuevo método: File → New Method → Set Up y se desglosará lo siguiente:

→ Method

7.1 Method Setup



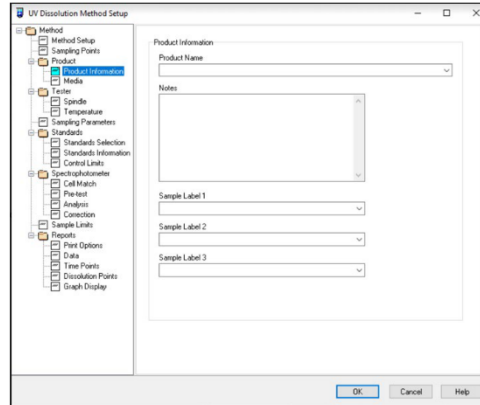
7.2 Sampling points



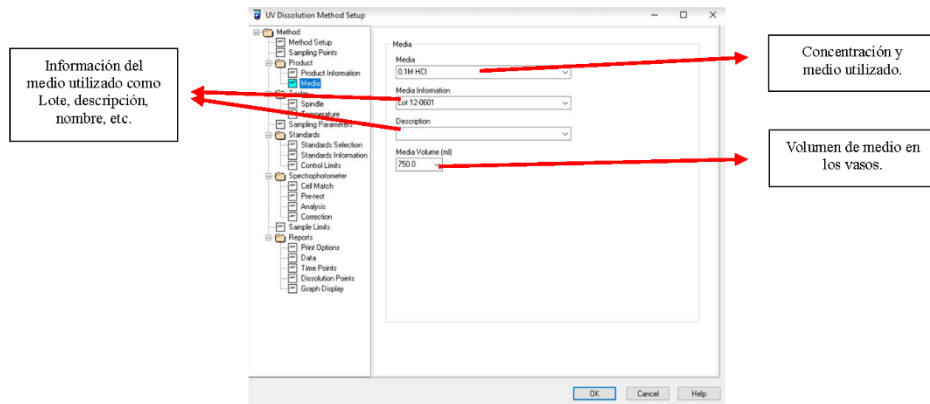
→Product

7.3 Product information

Describir el producto, añadir información adicional si se requiere.



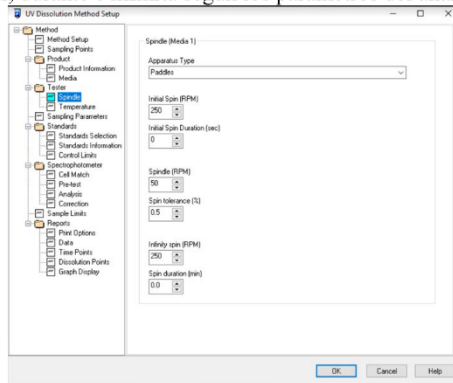
7.4 Media



→ Tester

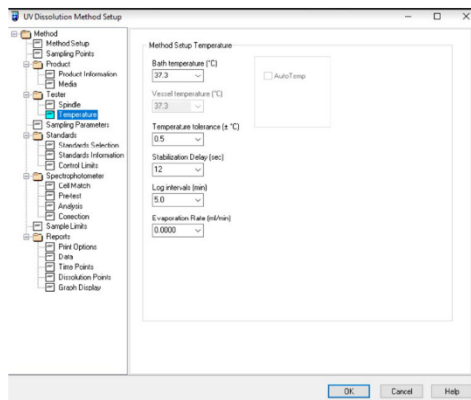
7.5 Spindle

Establecer el aparato a utilizar: paletas, canastas, paletas sobre disco, cilindro giratorio. Indicar la velocidad (RPM) inicial, durante e infinita según los parámetros del análisis.



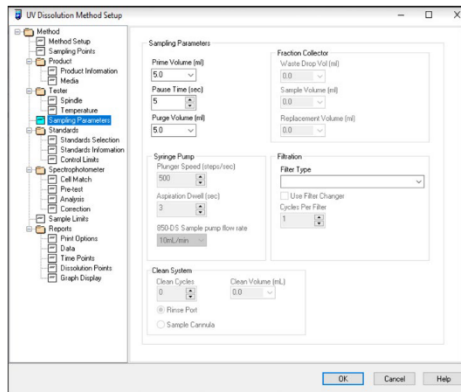
7.6 Temperature

Indicar temperatura del baño y de cada vaso. Establecer la tolerancia y las condiciones a trabajar el análisis.



7.7 Sampling parameters

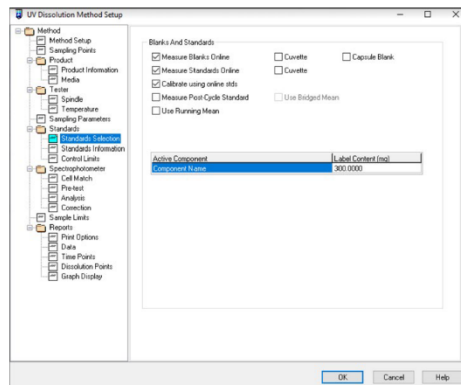
Establecer la forma en que se necesita el automuestreo, indicando el tiempo de muestreo, el volumen principal, el volumen de purga, cuánto se va a colectar, establecer los parámetros de la bomba de la jeringa, el tipo de filtración a utilizar y el sistema de limpieza.



→ Standards

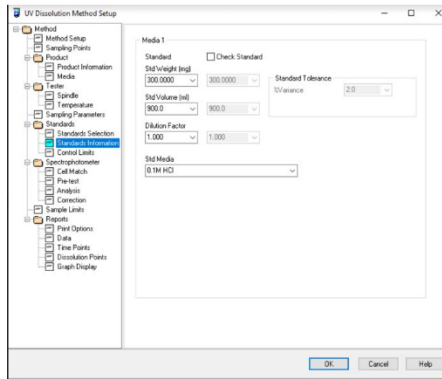
7.8 Standards selection

Indicar la información del estándar a utilizar, y seleccionar las opciones según análisis.



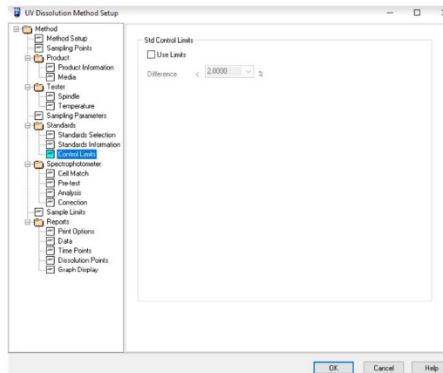
7.9 Standards information

Ingresar cuánto se peso del estándar y en que volumen se encuentra para así tener la concentración del mismo. Si se utilizaron diluciones, incluirlas también.



7.10 Control limits

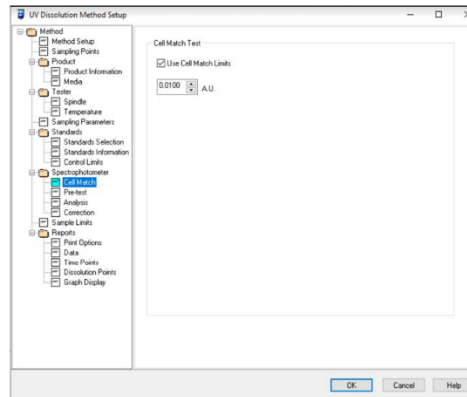
Si se desea establecer un límite en el estándar, seleccionar el cuadro para utilizar los límites.



→ Spectrophotometer

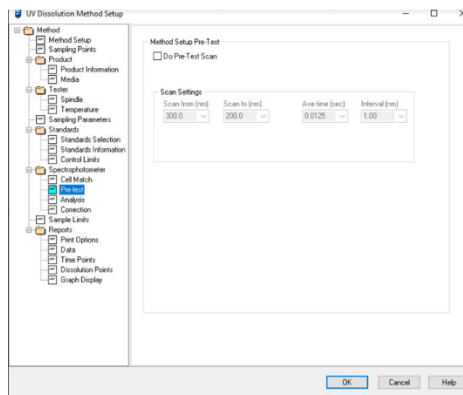
7.11 Cell match

Seleccionar cuadro para utilizar los límites en la celda.



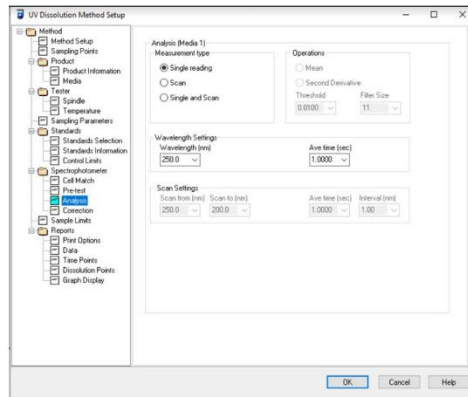
7.12 Pre-test

Seleccionar cuadro si se desea hacer un scan de cada vaso y estándar previo a comenzar el proceso de disolución.



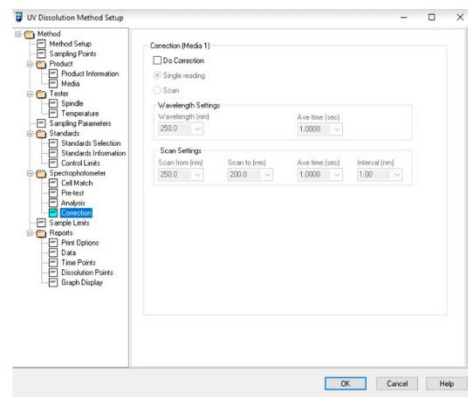
7.13 Analysis

Indicar la forma de trabajo y de mediciones. Ingresar la longitud de onda a utilizar y el tiempo en el que se quiere que se lea la muestra. Escoger si se trabajará con lectura simple, scan o con ambas.



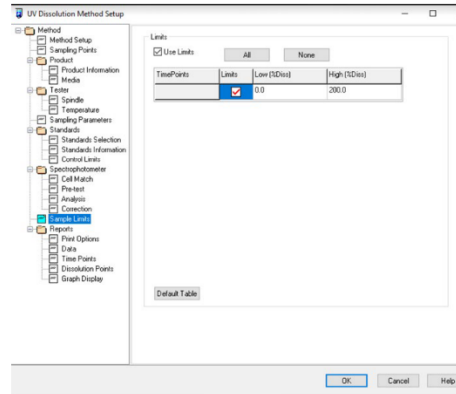
7.14 Correction

Si se quiere hacer una corrección en la lectura, escoger dicha opción.



7.15 Sample limits

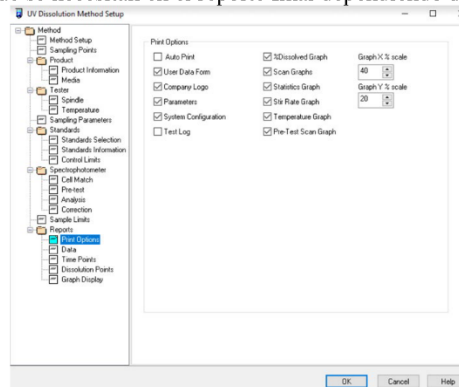
Establecer los límites para el muestreo y el tiempo.



→ Reports: establecer como se quieren los reportes finales, eligiendo las siguientes opciones:

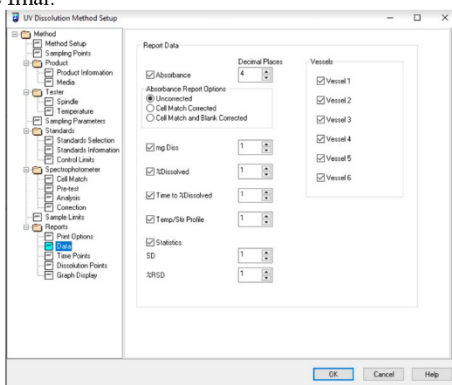
7.16 Print options

Seleccionar los datos que se necesitan en el reporte final dependiendo del análisis.



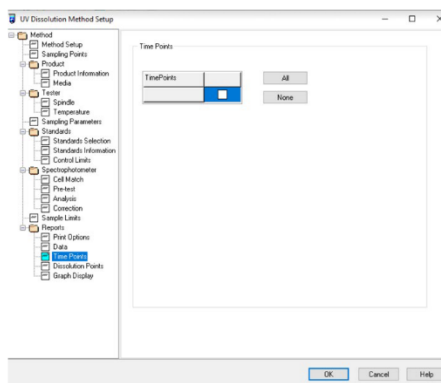
7.17 Data

Seleccionar los cuadros de los vasos que se desean los datos e indicar la cantidad de decimales requeridos en el reporte final.



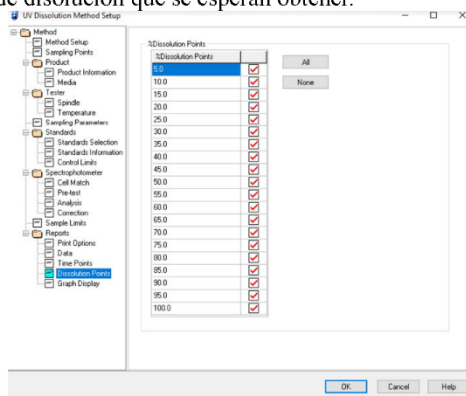
7.18 Time points

Seleccionar los tiempos de muestreo.



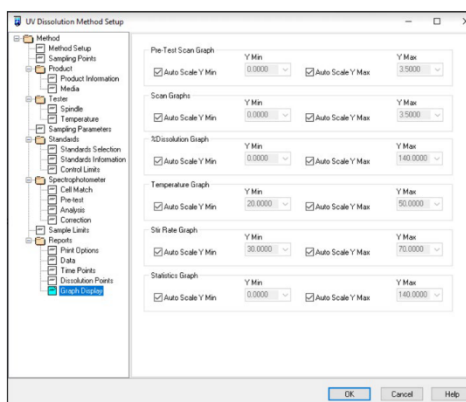
7.19 Dissolution points

Seleccionar los puntos de disolución que se esperan obtener.

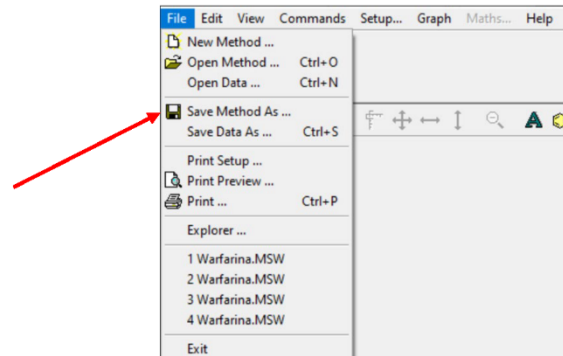


7.20 Graph display

Seleccionar la forma en que se quiere tener la gráfica final y las escalas que se necesitan.



11. Al predeterminar todos los parámetros a trabajar el análisis (siendo método nuevo), guardar método con nombre. File → Save Method As... → Colocar el nombre e información del método.

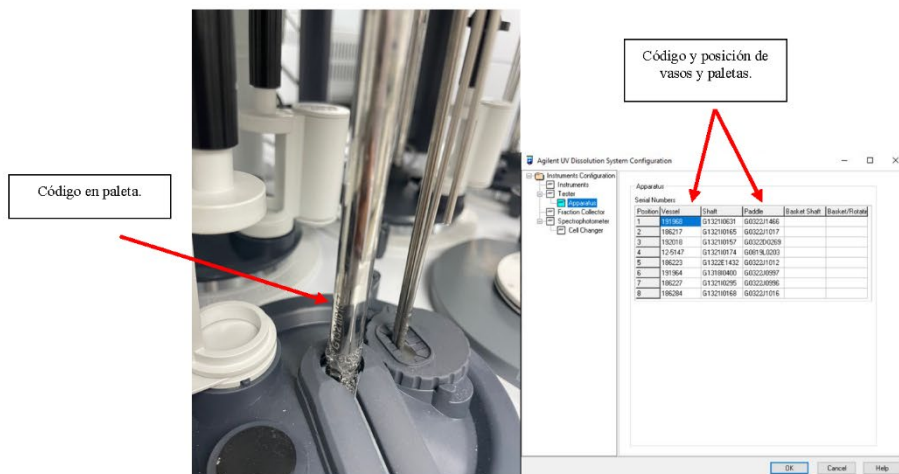


12. Al tener el método listo, armar el disolutor. Subir disolutor → Llenar el baño hasta la línea, dependiendo de la cantidad de vasos a utilizar. Al tener el baño lleno y el método abierto, comenzará a calentarse a la temperatura establecida en el método.



13. Colocar los vasos en orden, y asegurar que estén asegurados con los clips giratorios de retención.
14. Llenar todos vaso con el medio indicado en la monografía o procedimiento, con la cantidad que se indique en el mismo. De la misma forma, llenar el vaso del estándar con 200 mL.

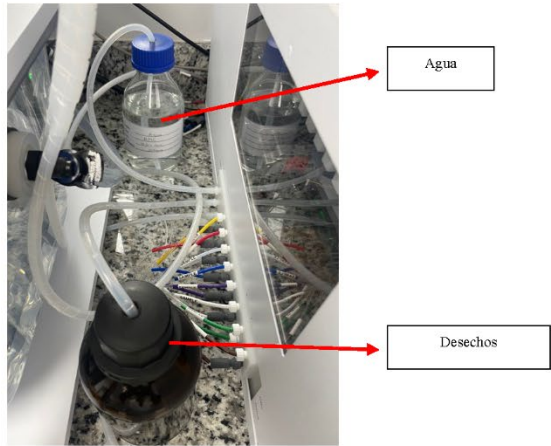
15. Colocar aparato a utilizar en los ejes intercambiables, según el orden establecido en la sección de “Configure”, siguiendo los códigos.



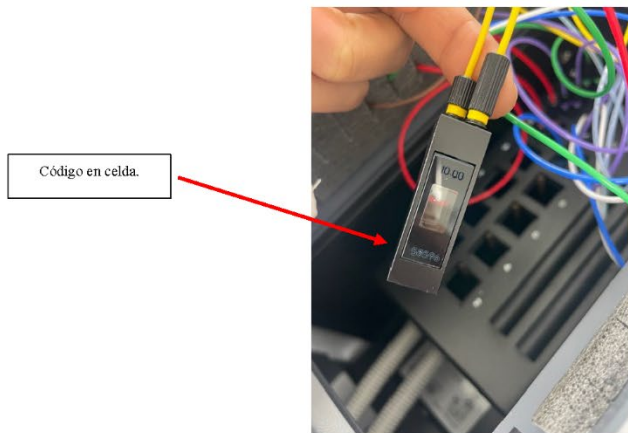
16. Bajar el disolutor y esperar a que llegue a temperatura establecida.
 17. Verificar que la manguera de descarte tenga un bote para desechos

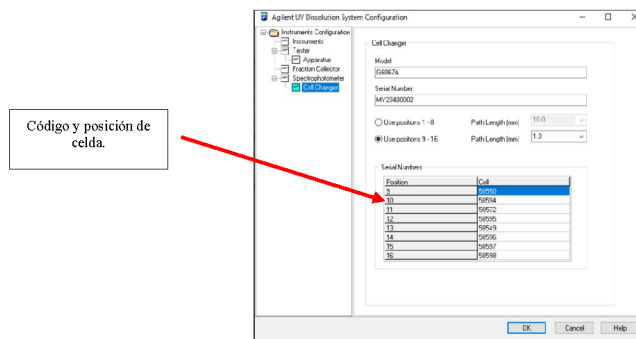


18. En el automuestreador, colocar gradilla con tubos de ensayo. Verificar que un tubo esté conectado a un recipiente con agua, y otro tubo, conectado a un recipiente para desechos.



19. En el espectrofotómetro, verificar que las celdas se encuentren colocadas según el código que se muestra en “Configure”.





20. Al verificar todo, presionar botón de “START” para que comience el análisis. El equipo hará un proceso de purga previo al inicio y comenzará a funcionar por sí solo.
21. Al terminar el análisis, guardar el reporte de datos con el nombre que se desea. Identificando principio activo y fecha de análisis.
22. Desarmar el equipo con cuidado, empezando por el aparato utilizado de manera cuidadosa para que no caiga sobre el vaso.
23. Vaciar los vasos y lavarlos solamente con agua. Volverlos a colocar en su lugar.
24. Apagar cada uno de los equipos y software en la computadora.
25. Apagar computadora.

V. Referencias y recursos adicionales

- Agilent Technologies. (2020). *708-DS Dissolution Apparatus: Operation Manual*. <https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/70-9058EN.pdf>
- Agilent Technologies. (2017). *850-DS Dissolution Sampling Station: Operation Manual*. https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/70-9074_EN.pdf
- Agilent Technologies. (2020). *Agilent Cary 60 UV-Vis Spectrophotometer: User's Guide*. <https://www.agilent.com/Library/usermanuals/Public/G6860-95001.pdf>

**C. Certificación de Calificación de Operación del Espectrofotómetro UV-1600
MAPADA LM-053**

PROTOCOLO E INFORME DE CALIFICACIÓN



**OPERACIÓN DEL ESPECTROFOTÓMETRO
UV-1600 MAPADA LM-053
2022**

APTO PARA SU USO



1. Objetivo

Documentar las actividades necesarias para establecer que el **Espectrofotómetro UV-1600 Mapada LM-053** funcionará de acuerdo con su prueba de especificación operativa en el entorno seleccionado.

2. Alcance

La calificación de operación tiene alcance sobre el **Espectrofotómetro UV-1600 Mapada LM-053** ubicado en el área de Preparación de Medios del Laboratorio de Microbiología.

3. Asignación de Tareas y Responsabilidades

RESPONSABLE	DESCRIPCIÓN	FIRMA
Coordinador de Gestión de Calidad	Elaborar los protocolos e informes y proceder a verificar el cumplimiento de los criterios de aceptación, además recopilar los documentos correspondientes que apoyen la calificación.	
Director Técnico	Verificar que el protocolo, informe y documentos de la del software cumplan con la calificación indicada.	

4. Criterios de aceptación

Se establece como aceptable en la calificación de operación del **Espectrofotómetro UV-1600 Mapada LM-053** si cumple con lo siguiente.

4.1. Parámetros fijos

No.	Descripción	Especificación
1	Altura	0.240 m
2	Profundidad	0.360 n
3	Ancho	0.490 m
4	Peso	14 kg

Este documento es propiedad de Global Quality, queda prohibida la reproducción total o parcial sin la debida autorización.

4.2. Pruebas funcionales del instrumento (modulares)

No.	Descripción	Especificación
1	Espectrofotómetro	Funciona correctamente
2	Cable de poder	Funciona correctamente
3	Cubierta para polvo	Funciona correctamente
4	Pantalla LCD	Funciona correctamente
5	Teclado	Funciona correctamente
6	Compuerta para colocar muestras	Funciona correctamente
7	Ubicación para colocar muestras	Funciona correctamente
8	Tapadera del ventilador	Funciona correctamente
9	Botón de encendido/apagado	Funciona correctamente
10	Toma de corriente	Funciona correctamente
11	Puerto de impresión	Funciona correctamente
12	Puerto USB	Funciona correctamente
13	Lámpara de Deuterio	Funciona correctamente
14	Computadora con software	Funciona correctamente
15	Unidad de respaldo energético (UPS)	Funciona correctamente

4.3. Pruebas funcionales del instrumento (integrales)

No.	Descripción	Especificación
1	Colocar una muestra en el espectrofotómetro y debe graficar correctamente	Gráfica correctamente

5. Informe de calificación de Operación

Las pruebas para la calificación de operación del **Espectrofotómetro UV-1600 Mapada LM-053** ubicado en el área de Preparación de Medios del Laboratorio de Microbiología.

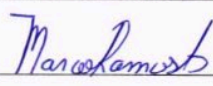
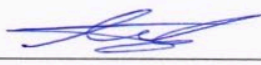
El Coordinador de Gestión de Calidad, después de la verificación es responsable de completar el cuadro de resultados y completar el cumplimiento de cada parámetro.

5.1. Parámetros fijos

No.	Descripción	Especificación	Resultado	Cumple	
				Sí	No
1	Altura	0.240 m	0.240 m	✓	
2	Profundidad	0.360 m	0.360 m	✓	
3	Ancho	0.490 m	0.490 m	✓	

Este documento es propiedad de Global Quality, queda prohibida la reproducción total o parcial sin la debida autorización.

4	Peso	14 kg	14. Kg	✓
---	------	-------	--------	---

AUTORIZACIONES	FIRMAS	FECHA
Realizado por:		29/08/2022
Verificado por:		29/08/2022

5.2. Pruebas funcionales del instrumento (Modulares)

No.	Descripción	Especificación	Resultado	Cumple	
				Sí	No
1	Espectrofotómetro	Funciona correctamente	Conforme	✓	
2	Cable de poder	Funciona correctamente	Conforme	✓	
3	Cubierta para polvo	Funciona correctamente	Conforme	✓	
4	Pantalla LCD	Funciona correctamente	Conforme	✓	
5	Teclado	Funciona correctamente	Conforme	✓	
6	Compuerta para colocar muestras	Funciona correctamente	Conforme	✓	
7	Ubicación para colocar muestras	Funciona correctamente	Conforme	✓	
8	Tapadera del ventilador	Funciona correctamente	Conforme	✓	
9	Botón de encendido/apagado	Funciona correctamente	Conforme	✓	
10	Toma de corriente	Funciona correctamente	Conforme	✓	
11	Puerto de impresión	Funciona correctamente	Conforme	✓	
12	Puerto USB	Funciona correctamente	Conforme	✓	
13	Lámpara de Deuterio	Funciona correctamente	Conforme	✓	
14	Computadora con software	Funciona correctamente	Conforme	✓	
15	Unidad de respaldo energético (UPS)	Funciona correctamente	Conforme	✓	

Este documento es propiedad de Global Quality, queda prohibida la reproducción total o parcial sin la debida autorización.



PROTOCOLO E INFORME DE OPERACIÓN
DEL ESPECTROFOTÓMETRO UV-1600
MAPADA LM-053

Página 4 de 4

AUTORIZACIONES	FIRMAS	FECHA
Realizado por:		29/08/22
Verificado por:		29/08/2022

5.3. Pruebas funcionales del instrumento (Integrales)

No.	Descripción	Especificación	Resultado	Cumple	
				Sí	No
1	Colocar una muestra en el espectrofotómetro y debe graficar correctamente	Gráfica correctamente	Conforme	✓	

AUTORIZACIONES	FIRMAS	FECHA
Realizado por:		29/08/22
Verificado por:		29/08/2022

6. Conclusión

El **Espectrofotómetro UV-1600 Mapada LM-053** ubicado en el área de Preparación de Medios del Laboratorio de Microbiología cumple con todos los criterios de aceptación planteados en el protocolo, por lo que se considera calificado en su operación.

7. Anexos

7.1. Espectro generado

8. Referencias

8.1. V-1600 User's Manual P/N 435031 Rev. 1.0.0

8.2. M.Wave Professional Spectrophotometer Application User's Manual 2.0.2

Este documento es propiedad de Global Quality, queda prohibida la reproducción total o parcial sin la debida autorización.

Anexo 1. Espectro

Globalquality

Este documento es propiedad de Global Quality, queda prohibida la reproducción total o parcial sin la debida autorización.

Multi Wavelength Analysis Report

Project: Neomicina Sulfato
User: Ericka Cipriano
Organization: Global Quality
Remark: 2022.08.331

Date&Time: 09-01-2022, 08:57:02

ID	Sample Name	%T (580.0nm)
1	Blanco	100.00
2	S.epidermidis	32.27
3	S.epidermidis	22.30
4	S.epidermidis	23.87
5	S.epidermidis	24.26

D. Certificado de Verificación de Desempeño de Espectrofotómetro Cary 60 UV/VIS Agilent

CERTIFICADO DE VERIFICACIÓN DE DESEMPEÑO



Automatización y Servicios de Ingeniería S.A.
19 avenida 02-78 Edificio Distrito Miraflores
Nivel 5, 8 oficina 508 y 818 Zona 11, Guatemala
TEL 2474 0558 / 50189777
info@autsa.com / daniel.perez@autsa.com

CERTIFICADO No. 0290224V

Edición No. 0

Orden de trabajo: 22307-Global Quality 059-02-24

Versión No. 01

Código: ASI-FO-CC-001

Fecha de emisión:

Página 1 de 6

Norma: ISO IEC 17025:2017

2022-03-22

Cliente:	GLOBAL QUALITY S.A.
Dirección Del Cliente:	Km. 17.5 carretera a San José Pinula Empresarial San José, Bodega No. 6 Fraijanes Guatemala
Magnitud:	Exactitud de la longitud de onda
Descripción:	Espectrofotómetro
Marca / Fabricante:	Agilent
Modelo:	Cary 60 UV/VIS
Serie:	MR23459223
Identificación interna:	LQ-132
Fecha de recepción:	2024-02-12
Fecha de Calificación:	2024-02-12
Lugar de Calificación:	Disolutores
Fecha de próxima Calificación: (Indicado por el cliente)	Enero 2025
Servicio realizado por:	Lester Jacobo
Fecha de Emisión del Certificado:	2024-02-12
Observaciones:	Solicitud del cliente: En la parte de marca, se agregó *fabricante*

*Este certificado tiene validez únicamente en su forma íntegra y deberá estar sellado y firmado en su original.

*El siguiente certificado únicamente ampara las mediciones realizadas en el momento y a las condiciones ambientales en las que se realizó la calificación.

*Los resultados corresponden sólo con las características metrológicas del instrumento descritas en este certificado.

*La reproducción del certificado por el cliente debe ser completa, escrita por ambos lados de las páginas, sin alteraciones o cambio, requiriendo la autorización previa por escrito a Automatización y Servicios de Ingeniería, S.A. No se recomienda la reproducción parcial del certificado, ya que puede dar lugar a interpretaciones equivocadas de sus resultados.

*Una copia de este documento es mantenida en el Laboratorio por un período de 4 años.

*Trazabilidad metrológica: Los patrones utilizados para la calibración del equipo son trazables al Sistema Internacional de Unidades (SI).

*Es responsabilidad del encargado del instrumento establecer la frecuencia del servicio, el manejo, la interpretación de resultados y la evaluación de su adecuación en el proceso donde el instrumento es utilizado.

*Cualquier enmienda u omisión a este certificado, que sea responsabilidad del Laboratorio, debe ser notificada en un lapso no mayor a 10 días hábiles a partir de la fecha de recepción del mismo, para su reposición.

Abreviaturas

N/D= No Disponible

N/A= No Aplica

APROBÓ:

SELLO

Daniel Pérez
Gerencia General

CERTIFICADO DE VERIFICACIÓN DE DESEMPEÑO



Automatización y Servicios de Ingeniería S.A.
19 avenida 02-78 Edificio Distrito Miraflores
Nivel 5, 8 oficina 508 y 818 Zona 11, Guatemala
TEL 2474 0558 / 50189777
info@autsa.com / daniel.perez@autsa.com

CERTIFICADO No. 0290224V

Edición No. 0

Orden de trabajo: 22307-Global Quality 059-02-24

Versión No. 01

Código: ASI-FO-CC-001

Fecha de emisión:

Página 2 de 6

Norma: ISO IEC 17025:2017

2022-03-22

CONDICIONES AMBIENTALES PROMEDIO DURANTE LA CALIFICACIÓN

Temperatura inicial:	21.0 °C	Humedad Relativa inicial:	38 %
Temperatura final:	21.1 °C	Humedad Relativa final:	38 %

PATRONES UTILIZADOS

ID	INSTRUMENTO	MARCA	No SERIE	No CERTIFICADO	Trazabilidad Metrological	Validez de la Calibración
PATRÓN UTILIZADO	Set de filtros ASI-SF-004	ThermoFisher Scientific	SA4931	9116794-98	Starna Scientific Ltd	2026-01-15

MÉTODO UTILIZADO

Denominación

ASI-EO-002. Procedimiento de Verificación de operación y desempeño de espectrofotómetro UV/VIS.

RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN

- Ensayo de 0% Tramitancia

	Especificación	Lectura Instrumento
%T a 590 nm con luz bloqueada	< 0.1 %	0.003 %

- Ensayo de luz dispersa radiante a 220nm y 400 nm

%T según especificaciones en ensayo de SRE (Stray Radiant Energy)	%T según instrumento en ensayo de SRE (Stray Radiant Energy)
220 nm ≤ 0.1 %	0.021 %
400 nm ≤ 0.1 %	0.023 %

CERTIFICADO DE VERIFICACIÓN DE DESEMPEÑO



Automatización y Servicios de Ingeniería S.A.
19 avenida 02-78 Edificio Distrito Miraflores
Nivel 5, 8 oficina 508 y 818 Zona 11, Guatemala
TEL. 2474 0558 / 50189777
info@autsa.com / daniel.perez@autsa.com

CERTIFICADO No. 0290224V

Edición No. 0

Orden de trabajo: 22307-Global Quality 059-02-24

Versión No. 01

Código: ASI-FO-CC-001

Fecha de emisión:

Página 3 de 6

Norma: ISO IEC 17025:2017

2022-03-22

- Ensayo de reproducibilidad

Filtro:	10%T	590 nm
---------	------	--------

Número de medición	Transmitancia del instrumento	Absorbancia de Instrumento
1	8.604	1.0653
2	8.600	1.0657
3	8.590	1.0652
4	8.596	1.0658
5	8.597	1.0653
6	8.608	1.0652
7	8.595	1.0649
8	8.596	1.0650
9	8.603	1.0653
10	8.599	1.0652
Promedio	8.599	1.0653
%CV	-0.009	-0.0005

- Ensayo de exactitud de longitud de onda

Barrido de filtro de Holmio de 350 nm a 850 nm

Longitud a identificar	Obtenido por el equipo
397.7 nm	398.0 nm
521.1 nm	522.0 nm
774.8 nm	775.0 nm

CERTIFICADO DE VERIFICACIÓN DE DESEMPEÑO



Automatización y Servicios de Ingeniería S.A.
19 avenida 02-78 Edificio Distrito Miraflores
Nivel 5, 8 oficina 508 y 818 Zona 11, Guatemala
TEL 2474 0558 / 50189777
info@autsa.com / daniel.perez@autsa.com

CERTIFICADO No. 0290224V

Edición No. 0

Orden de trabajo: 22307-Global Quality 059-02-24

Versión No. 01

Código: ASI-FO-CC-001

Fecha de emisión:

Página 4 de 6

Norma: ISO IEC 17025:2017

2022-03-22

- **Ensayo de exactitud de longitud de onda**

- Pruebas consecutivas de filtros en Absorbancia a 590nm.

Filtro	Valor de absorbancia según certificado	Valor de absorbancia según instrumento
0%T	10	10
1%T	2.146	2.1482
10%T	1.0665	1.0652
30%T	0.4972	0.4968
50%T	0.3028	0.3023

- Pruebas consecutivas de filtros en Transmitancia a 590nm.

Filtro	Valor de Transmitancia según certificado	Valor de Transmitancia según instrumento
0%T	0.00	0.006
1%T	0.71	0.720
10%T	8.58	8.594
30%T	31.83	31.875
50%T	49.80	49.876

- **Ensayo de linealidad**

Con los resultados del **Ensayo de exactitud de longitud de onda** se calcula el coeficiente de correlacion.

CERTIFICADO DE VERIFICACIÓN DE DESEMPEÑO



Automatización y Servicios de Ingeniería S.A.
19 avenida 02-78 Edificio Distrito Miraflores
Nivel 5, 8 oficina 508 y 818 Zona 11, Guatemala
TEL. 2474 0558 / 50189777
info@autsa.com / daniel.perez@autsa.com

CERTIFICADO No. 0290224V

Edición No. 0

Orden de trabajo: 22307-Global Quality 059-02-24

Versión No. 01

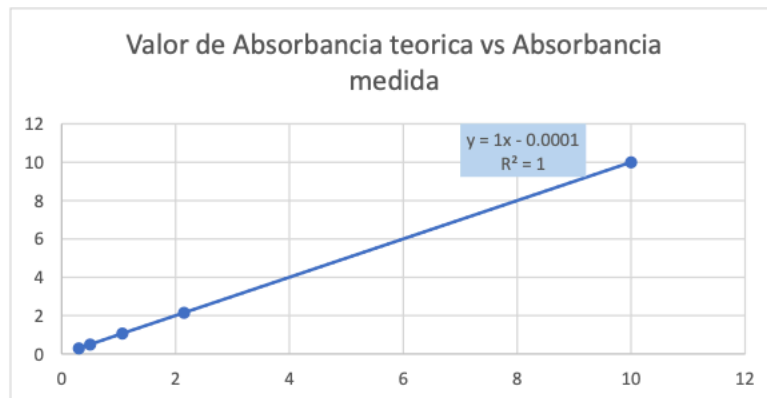
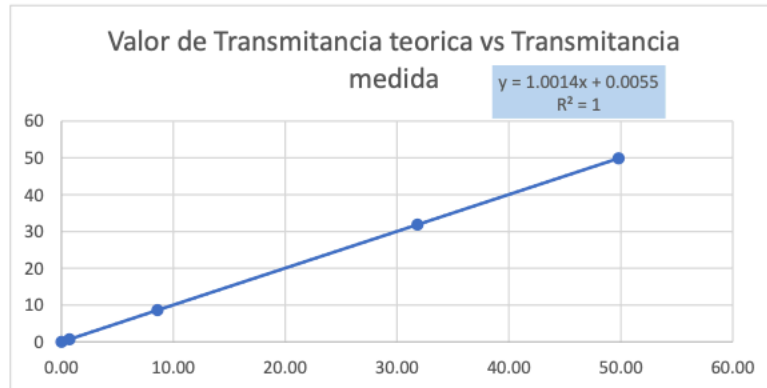
Código: ASI-FO-CC-001

Fecha de emisión:

Página 5 de 6

Norma: ISO IEC 17025:2017

2022-03-22



CERTIFICADO DE VERIFICACIÓN DE DESEMPEÑO



Automatización y Servicios de Ingeniería S.A.
19 avenida 02-78 Edificio Distrito Miraflores
Nivel 5, 8 oficina 508 y 818 Zona 11, Guatemala
TEL. 2474 0558 / 50189777
info@autsa.com / daniel.perez@autsa.com

CERTIFICADO No. 0290224V

Edición No. 0

Orden de trabajo: 22307-Global Quality 059-02-24

Versión No. 01

Código: ASI-FO-CC-001

Fecha de emisión:

Página 6 de 6

Norma: ISO IEC 17025:2017

2022-03-22

OBSERVACIONES:

No se realizó ajuste.

INFORMACIÓN:


El usuario puede establecer sus periodos entre calibraciones con base a la recomendación ILAC-G24 y OIML D10 "Directrices para la determinación de los intervalos de calibración de instrumentos de medición"

Las características metrológicas del instrumento pueden corresponder a las informadas por el cliente, por los manuales de fabricación, hojas de especificaciones o el resultado de la inspección visual.

Nota: El número de edición depende de cualquier cambio en la información, identificada en el apartado de observaciones, si el cambio es correspondiente a los resultados se genera un nuevo certificado indicando "este certificado sustituye al No."

----- ÚLTIMA LÍNEA -----

E. Certificado de Verificación de Desempeño Disolutor 708-DS Agilent de Aparato 1 y Aparato 2

	Resultados	RE-LQ-009
	Verificación de desempeño - Aparato 1 Canastas Desintegrables - Prednisona 10mg USP	16/05/2019
		Versión 1

Laboratorio	Global Quality, S.A.		
Marca Disolutor	AGILENT		
Modelo	708-DS	No. Serie	MY23418421

Fecha de Calificación	5/03/2024
Fecha de Vencimiento	Marzo 2025
Realizado por	Cesar Cruz
Firma	<i>C. Cruz</i>

Condiciones:	
Medio de Disolución	Agua Destilada Desgasificada
Peso Medio	499 g
Temperatura	37 °C ± 0.5
Velocidad RPM	50
Tiempo	30 minutos
Longitud de onda	242 λ
Aparato 1	Canastas
Tabletas	Prednisona 10mg
Lote	F161Y0

Vasos	Absorbancia Muestra	Absorbancia Estándar	Peso STD mg	Contenido Teórico Tableta mg	Volumen STD mL	Peso Medio (g)	Factor Disolución STD	Factor Disolución Muestra	% Disuelto	In X
Vaso 1	0.8975	1.0234	25.15	10	100	499	0.08	100	88.05	4.4779
Vaso 2	0.8842	1.0234	25.15	10	100	499	0.08	100	86.74	4.4629
Vaso 3	0.9278	1.0234	25.15	10	100	499	0.08	100	91.02	4.5111
Vaso 4	0.9167	1.0234	25.15	10	100	499	0.08	100	89.93	4.4990
Vaso 5	0.9198	1.0234	25.15	10	100	499	0.08	100	90.24	4.5024
Vaso 6	0.8390	1.0234	25.15	10	100	499	0.08	100	82.31	4.4105
PROMEDIO									88.05	4.4773
VARIANZA										0.0014


Observaciones: **LQ-130 VERIFICADO**
De acuerdo a los resultados obtenidos en las actividades de verificación e indicados en este informe, el **Disolutor** cumple satisfactoriamente las especificaciones y es: **"Apto para su uso"**.

LIMITES	
Media Geométrica	81 - 92
% CV	4.6
DICTAMEN	APROBADO

RESULTADOS	
GM	88.00
CV	3.72

VERIFICADO POR	<i>M. Salamant</i>
FECHA	08/03/24

APTO PARA SU USO

	Resultados	RE-L-LQ-009
	Verificación de desempeño - Aparato 2 Paletas	16/05/2019
	Desintegrables - Prednisona 10mg USP	Versión 1

Laboratorio	Global Quality, S.A.		
Marca Disolutor	AGILENT		
Modelo	708-DS	No. Serie	MY23418421

Fecha de Calificación	6/03/2024
Fecha de Vencimiento	Marzo 2025
Realizado por	Cesar Cruz
Firma	<i>C. Cruz</i>

Condiciones:	
Medio de Disolución	Agua Destilada Desgasificada
Peso de Medio	499 g
Temperatura	37 °C ± 0.5
Velocidad RPM	50
Tiempo	30 minutos
Longitud de onda	242 λ
Aparato 2	Paletas
Tabletas	Prednisona 10mg
Lote	F161Y0

Vasos	Absorbancia Muestra	Absorbancia Estandar	Peso STD mg	Contenido Teórico Tableta mg	Volumen STD ml	Peso Medio (g)	Factor Disolución STD	Factor Disolución Muestra	% Disuelto	In X	
Vaso 1	0.6086	1.0586	26.03	10	100	499	0.08	100	59.74	4.0900	
Vaso 2	0.5706	1.0586	26.03	10	100	499	0.08	100	56.01	4.0255	
Vaso 3	0.5950	1.0586	26.03	10	100	499	0.08	100	58.40	4.0674	
Vaso 4	0.5678	1.0586	26.03	10	100	499	0.08	100	55.74	4.0206	
Vaso 5	0.5956	1.0586	26.03	10	100	499	0.08	100	58.46	4.0684	
Vaso 6	0.5957	1.0586	26.03	10	100	499	0.08	100	58.47	4.0686	
									PROMEDIO	57.80	4.0568
									VARIANZA		0.0008

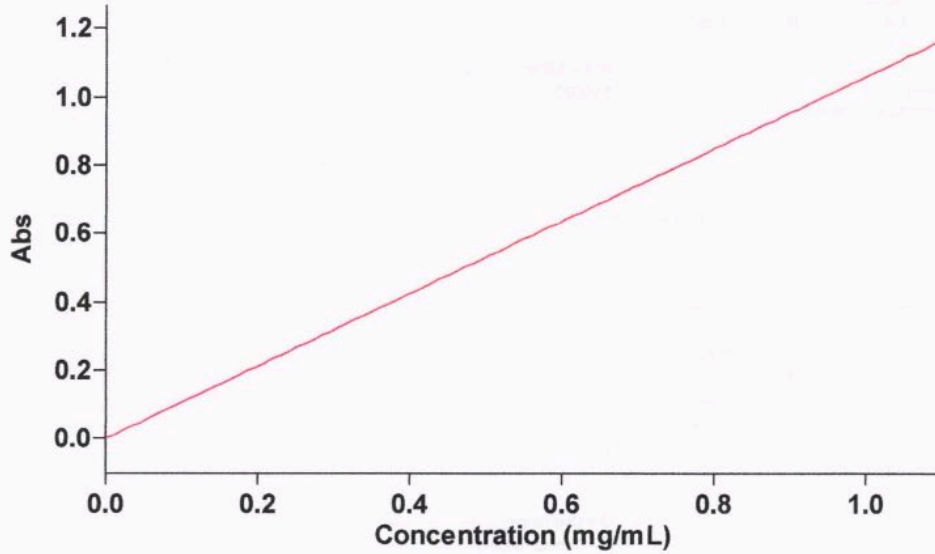
Observaciones: **LQ-130 VERIFICADO**
De acuerdo a los resultados obtenidos en las actividades de verificación e indicados en este informe, el **Disolutor** cumple satisfactoriamente las especificaciones y es: "**Apto para su uso**".

LIMITES	
GM	46 - 59
% CV	6.2
DICTAMEN	APROBADO

RESULTADOS	
GM	57.79
CV	2.75

VERIFICADO POR:	<i>Musaelmeb</i>
FECHA:	<i>08/03/24</i>

APTO PARA SU USO



Zero Report

Read Abs (242.0 nm)
Zero 0.0504

Global Quality

Concentration Analysis Report

Report time 3/6/2024 1:14:47 PM
Method C:\ProgramData\Agilent\Cary WinUV\Agilent\Cary WinUV\Prednisona Verificacion.MCN
Batch name C:\ProgramData\Agilent\Cary WinUV\Agilent\Cary WinUV\Temp.bcn
Application Concentration 5.2.2.1064
Operator

Instrument Settings

Instrument Cary 60
Instrument version no. 2.00
Wavelength (nm) 242.0
Ordinate Mode Abs
Ave Time (sec) 0.1000
Replicates 1
Standard/Sample averaging OFF
Weight and volume corrections OFF
Fit type Linear Direct
Min R² 0.95000
Concentration units mg/mL
Cell changer ON

Zero Report

Read Abs (242.0 nm)
Zero 0.0504

Calibration

Collection time 3/6/2024 1:14:55 PM

3/6/2024 1:23:01 PM

Standard	Concentration mg/mL	F	Readings
Std 1	1.0	R	1.0586

Calibration eqn
Correlation Coefficient
Calibration time 3/6/2024 1:14:56 PM

Abs = 1.05860*Conc
1.00000

Analysis

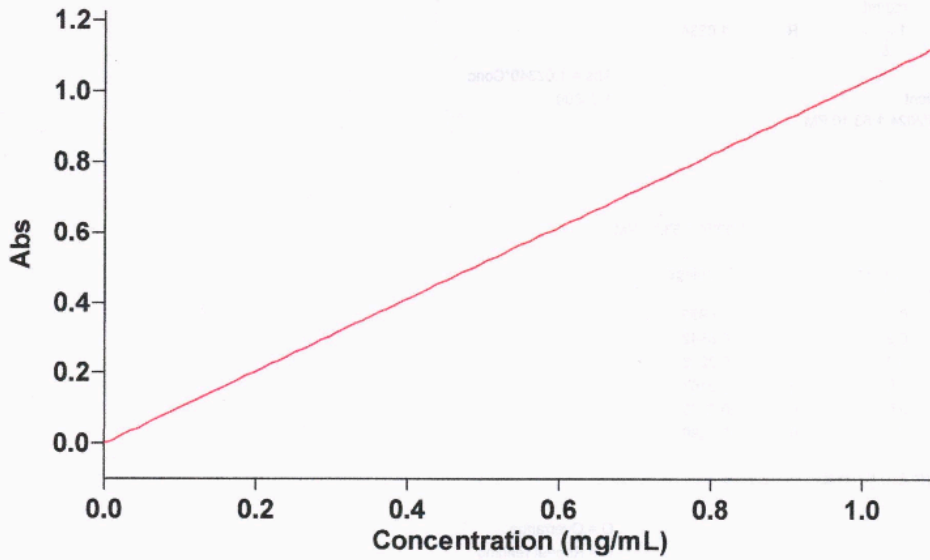
Collection time 3/6/2024 1:14:56 PM

Sample	Concentration mg/mL	F	Readings
Sample 1	0.6	R	0.6086
Sample 2	0.5	R	0.5706
Sample 3	0.6	R	0.5950
Sample 4	0.5	R	0.5678
Sample 5	0.6	R	0.5956
Sample 6	0.6	R	0.5957

Results Flags Legend

U = Uncalibrated
N = Not used in calibration

O = Overage
R = Repeat reading



Zero Report

Read Abs (242.0 nm)
 Zero -0.0175

Global Quality

Concentration Analysis Report

Report time 3/5/2024 1:52:45 PM
 Method C:\ProgramData\Agilent\Cary WinUV\Agilent\Cary WinUV\Prednisona Verificacion.MCN
 Batch name
 Application Concentration 5.2.2.1064
 Operator

Instrument Settings

Instrument Cary 60
 Instrument version no. 2.00
 Wavelength (nm) 242.0
 Ordinate Mode Abs
 Ave Time (sec) 0.1000
 Replicates 1
 Standard/Sample averaging OFF
 Weight and volume corrections OFF
 Fit type Linear Direct
 Min R² 0.95000
 Concentration units mg/mL
 Cell changer ON

Zero Report

Read Abs (242.0 nm)
 Zero -0.0175

Calibration

Collection time 3/5/2024 1:53:09 PM

3/5/2024 1:59:44 PM

Page 2 of 2

Standard	Concentration F mg/mL	F	Readings
Std 1	1.0	R	1.0234

Calibration eqn
Correlation Coefficient
Calibration time 3/5/2024 1:53:10 PM

Abs = 1.02340*Conc
1.00000

Analysis

Collection time 3/5/2024 1:53:10 PM

Sample	Concentration F mg/mL	F	Readings
Sample 1	0.9	R	0.8975
Sample 2	0.9	R	0.8842
Sample 3	0.9	R	0.9278
Sample 4	0.9	R	0.9167
Sample 5	0.9	R	0.9198
Sample 6	0.8	R	0.8390

Results Flags Legend

U = Uncalibrated
N = Not used in calibration

O = Overrange
R = Repeat reading



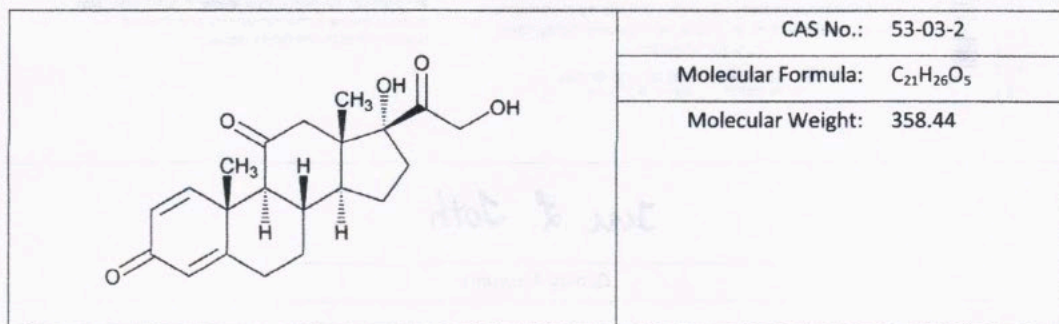
Certificate

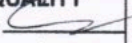
PREDNISONO

(17,21-Dihydroxypregna-1,4-diene-3,11,20-trione)

USP Catalog No.: 1559006

USP Lot No.: R083A0



GLOBAL QUALITY
REVISADO POR : 
FECHA : 04/03/2024

Copyright 2017 The United States Pharmacopeial Convention. All rights reserved.

USP Certificate

Page 1 of 3

Certificate Date: 19JUN2018

Template No. CERT1-05

Effective 07Sep2017



LABEL TEXT

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



Lot: R083A0

USP REFERENCE STANDARD

PREDNISON 250 mg

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

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 mfg. in China

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.

Jeri L. Joth

Quality Assurance



Assigned Value

Please refer to the USP Reference Standard label for the assigned value of the specific lot. If the lot was developed for qualitative use, it will not have an assigned value.

Valid Use Date

It is the responsibility of the user to ascertain that a particular lot of a USP Reference Standard has official status either as a "Current lot" or as a "Previous lot" within the assigned valid use date. The online USP Reference Standards Catalog and the online USP Store at www.usp.org are updated daily. USP recommends referring to one of these sources prior to using a USP Reference Standard to make sure the lot is valid for use.

Storage

Storage conditions are lot-specific and may change from one lot to another. If no specific directions or limitations are provided on the USP Reference Standard label, the conditions of storage shall include storage at room temperature and protection from moisture, light, freezing, and excessive heat.

Instructions for Use

Follow the instructions provided on this Certificate, on the label of the USP Reference Standard, and in the associated USP documentary standard(s). Please refer to General Chapter <11> for additional information.

Non-USP Compendial Use

USP Reference Standards are for use in analytical or laboratory applications as specified in USP compendia. They are not for use in humans or animals as drugs or medical devices. It is the responsibility of the user to determine the suitability of the USP Reference Standard for non-USP compendial uses.

LEGAL NOTICE

USP WARRANTS GOOD TITLE TO USP REFERENCE STANDARDS ON DISPATCH FROM USP. THE FOREGOING WARRANTY IS IN LIEU OF ANY OTHER WARRANTIES, EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION ANY WARRANTY OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, OR ANY WARRANTY THAT THE PRODUCTS, INCLUDING THIS CERTIFICATE, ARE OF MERCHANTABILITY QUALITY. USP'S LIABILITY ARISING OUT OF OR RELATING TO THE SUPPLY OF USP REFERENCE STANDARDS AND THIS CERTIFICATE SHALL IN NO EVENT INCLUDE LOSS OF PROFITS, COST OF PROCURING SUBSTITUTE GOODS OR SERVICES, OR ANY INCIDENTAL, INDIRECT, OR CONSEQUENTIAL DAMAGES OF ANY KIND, EVEN IF USP IS AWARE OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. WITHOUT LIMITING THE GENERALITY OF THE FOREGOING, USP DOES NOT WARRANT THAT THE USE OR RESALE OF USP REFERENCE STANDARDS, INCLUDING THEIR USE TO PERFORM TESTS AND ASSAYS PUBLISHED BY USP, WILL NOT INFRINGE UNITED STATES OR ANY OTHER PATENTS.

USP Reference Standards are not intended for use as drugs, dietary supplements, or as medical devices.

This certificate may not be reproduced without the express written permission of USP.



Certificate

DISSOLUTION PERFORMANCE VERIFICATION STANDARD - PREDNISONE

(10 mg nominal prednisone content per tablet)

USP Catalog No.: 1222818

USP Lot No.: F161Y0

Valid Use Date	14-NOV-2024
Storage/Handling	As per the label.
Uses	General Chapter <711> Dissolution, Performance Verification Test (PVT), Apparatus 1 and Apparatus 2

Dissolution <711>

Medium: 499 g of degassed purified water maintained at $37^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$

Medium degassing: Recommended degassing procedure: Heat a suitable amount of water, while stirring gently to about $41-45^{\circ}$. Filter under vacuum through a $0.45\text{-}\mu\text{m}$ -porosity filter into a suitable filtering flask equipped with a stirring device. Seal the flask and continue to apply vacuum while stirring for an additional five minutes. Measured vacuum should be less than 100 mbar.

Note: Other validated degassing methods that reduce the total dissolved gas in the media can also be used

Apparatus: Apparatus 1 (Basket) or Apparatus 2 (Paddle) at 50 RPM

Note: If equipment is dedicated for use with only one apparatus (basket or paddle), then performance verification is only required for that apparatus

Time: 30 minutes

Standard Solution: A known concentration of USP Prednisone RS in Medium.

Note: An amount of alcohol not to exceed 5% of the total volume of the standard solution may be used to bring the prednisone reference standard into solution.


Sample solution: Laboratory can choose either Single-Stage Test or Optional Two-Stage Test scheme to obtain Sample Solutions.

A filtered portion of the solution under test, suitably diluted, if necessary, with Medium to obtain a concentration similar to that of the Standard solution.

Note 1: The filtering method must not cause adsorptive loss of drug

Note 2: Bias introduced by automated methods is to be avoided

Analysis: UV at maximum absorbance of about 242 nm

GLOBAL QUALITY
REVISADO POR : 
FECHA : 04/12/2023

Copyright 2018 The United States Pharmacopeial Convention. All rights reserved.

USP Certificate

USP Template No.: CERT1-07

Template Effective Date: August 31, 2021

Page 1 of 6



Dissolution <711>

Procedure: Determine the quantity of prednisone, $C_{21}H_{26}O_5$, dissolved at 30 minutes in each vessel expressed as percent of the labeled amount.

Single-Stage Test Instructions and Acceptance Criteria

1. For each position in the assembly, test one USP Dissolution Performance Verification Standard – Prednisone (DPVS – Prednisone) RS tablet, and record the percent dissolved at the sampling time point specified. Transform the percent dissolved results to the natural log scale, determine the mean and variance. For assemblies with 12 or 14 dissolution vessels, no further testing is required
2. For assemblies with fewer than 12 positions, repeat Step 1 with an additional set of tablets. Transform the percent dissolved results to the natural log scale, determine the mean and variance.
3. Calculate the average of the two means and of the two variances obtained in Steps 1 and 2. Use the results from Step 1 alone for assemblies that have 12 or 14 positions.
4. Convert the results of Step 3 to a geometric mean (GM) and percent coefficient of variation (%CV). See Calculation Example for details.
5. Compare the results of Step 4 to the Single-Stage acceptance criteria in Table 1. The GM must not fall outside the limits, and the %CV must not be greater than the limit. If both meet the criteria, the assembly has passed the PVT

Table 1. Performance Verification Test Acceptance Criteria for Single-Stage Test

Apparatus	No. of vessels per run	Geometric Mean, % Prednisone Dissolved	%CV
1 (Basket)	6	81-92	4.6
	7	81-92	4.5
	8	82-92	4.4
	12	81-92	4.5
	14	81-92	4.5
2 (Paddle)	6	46-59	6.2
	7	46-59	6.1
	8	46-59	6.0
	12	46-59	6.1
	14	46-59	6.0

Copyright 2018 The United States Pharmacopeial Convention. All rights reserved.

USP Certificate

USP Template No.: CERT1-07

Template Effective Date: August 31, 2021

Page 2 of 6



Optional Two-Stage Test Instructions and Acceptance Criteria

A laboratory may choose to implement the PVT as a Two-Stage test in case of assemblies with less than 12 positions. The Two-Stage test is a statistically valid means of allowing the possibility of stopping the test at the first stage using more stringent acceptance criteria. The following are step-by-step instructions for the two-stage test

1. For each position in the assembly, test one USP DPVS – Prednisone RS tablet, and record the percent dissolved at the sampling time point specified. Transform the percent dissolved results to the natural log scale, determine the mean and variance
2. Convert the results of Step 1 to a GM and %CV and compare to the 1st Stage of Two Stages acceptance ranges in Table 2. The GM must not fall outside the limits, and the %CV must not be greater than the limit. For calculation of the GM and %CV, see Calculation Example for details
3. If results of Step 2 satisfy both acceptance criteria, the assembly has passed the PVT. Otherwise continue to Step 4. Prior to proceeding to Step 4, see Futility Factor section.
4. Repeat Step 1 with an additional set of tablets. Transform the percent dissolved results to the natural log scale determine the mean and variance for the data obtained at this step
5. Average the two means and two variances obtained in Steps 1 and 4
6. Convert the results of Step 5 to a geometric mean (GM) and percent coefficient of variation (%CV). For calculation of the GM and %CV, see Calculation Example for details
7. Compare the results of Step 6 to the 2nd Stage of Two Stages acceptance ranges in Table 2. The GM must not fall outside the limits, and the %CV must not be greater than the limit. If both meet the acceptance criteria, the assembly has passed the PVT

Table 2. Performance Verification Test Acceptance Criteria for Two-Stage Test

Apparatus	No. of vessels per run	First Stage of Two-Stage Test		Second Stage of Two-Stage Test	
		Geometric Mean, % Prednisone Dissolved	%CV	Geometric Mean, % Prednisone Dissolved	%CV
1 (Basket)	6	83-90	3.4	81-92	4.5
	7	83-90	3.4	81-92	4.4
	8	83-90	3.4	82-92	4.3
2 (Paddle)	6	48-57	4.6	46-59	6.1
	7	48-57	4.6	46-59	6.0
	8	48-57	4.6	46-59	5.9

Copyright 2018 The United States Pharmacopeial Convention. All rights reserved.

USP Certificate

USP Template No.: CERT1-07

Template Effective Date: August 31, 2021

Page 3 of 6



Futility Factor

If optional Stage-Two test is chosen, there are circumstances when the %CV after the First Stage of Two-Stage test equals or exceeds the value in the Futility Factor table (without rounding). In such cases it is impossible to meet the %CV criterion after the Second Stage of the Two-Stage test. The lab can stop after the First Stage run. However, after any adjustments to equipment, test procedure, and so on, the PVT must be restarted with a new first run (Step 1 of the two-stage test instructions).

Futility Factor, %CV at or above value given, second stage testing will not produce passing result

Apparatus	Number of Vessels		
	6	7	8
1	6.4	6.2	6.1
2	8.6	8.5	8.4

Refer to this website for the USP Calculation Tool: <https://apps.usp.org/app/USPNF/pvtCalculationTool/>

Calculation Example (expressed as Microsoft Excel® worksheet functions):

Run 1: x_1, x_2, \dots, x_n in natural log scale: $\text{Ln } x_1, \text{Ln } x_2, \dots, \text{Ln } x_n$

Run 2: $x_{n+1}, x_{n+2}, \dots, x_{2n}$ in natural log scale: $\text{Ln } x_{n+1}, \text{Ln } x_{n+2}, \dots, \text{Ln } x_{2n}$

1st Stage of Two-Stage for n=6, 7, 8 and Single-Stage for n=12, 14:

$$\text{GM1} = \exp(\text{average}(\text{Ln } x_1:\text{Ln } x_n))$$

$$\%CV1 = 100 * \text{sqrt}(\exp(\text{var}(\text{Ln } x_1:\text{Ln } x_n)) - 1)$$

Single-Stage or 2nd Stage of Two-Stage for n= 6, 7, 8:

$$\text{GM} = \exp(\text{average}(\text{average}(\text{Ln } x_1:\text{Ln } x_n), \text{average}(\text{Ln } x_{n+1}:\text{Ln } x_{2n}))) = \exp(\text{average}(\text{Ln } x_1:\text{Ln } x_{2n}))$$

$$\%CV = 100 * \text{sqrt}(\exp(\text{average}(\text{var}(\text{Ln } x_1:\text{Ln } x_n), \text{var}(\text{Ln } x_{n+1}:\text{Ln } x_{2n}))) - 1)$$

exp: exponential (e^x)

var: variance

sqrt: square root

*: multiply

100: conversion factor to percentage

For more information and guidelines about how to complete the performance verification test refer to the following website: <https://www.usp.org/small-molecules/pvt>

Copyright 2018 The United States Pharmacopeial Convention. All rights reserved.

USP Certificate

USP Template No.: CERT1-07

Template Effective Date: August 31, 2021

Page 4 of 6



LABEL TEXT

REFERENCE STANDARD

DISSOLUTION PERFORMANCE VERIFICATION STANDARD - PREDNISON 30 Tablets

The nominal weight of prednisone in each tablet is 10 mg. At the time of use, open the aluminum sachet, remove the blister card, and push the tablets through the foil backing of the blister card. Use only whole tablets. Store at controlled room temperature. Keep unused or unopened blister strips 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/fume/gas/mist/vapors/spray. 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. Store locked up. Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

See certificate for any additional information.

USP, 12601 Twinbrook Pkwy, Rockville, MD,
#1-800-881-0866
Cat. No. 1222815

LOT#161Y0

For use with specified USP compendia. Not for use as a drug. See SCS prior to use at www.usp.org/usp

Quality Assurance

Certificate Version History

Version Number	Date	Reasons for Change
00	17-JAN-2023	First issue
01 (Current)	25-APR-2023	Removed PF 48(2) in the Uses section as <711> containing the USP Dissolution Performance Verification Standard – Prednisone RS is official as of 01-MAY-2023. Added USP PVT calculation tool weblink above the Calculation Example on page 4.

**Assigned Value**

Please refer to the USP Reference Standard label and/or USP Certificate for the assigned value of the specific lot. If an assigned value is not included on the label or Certificate, the lot was developed for qualitative USP compendial use and an assigned value will not be provided.

Valid Use Date

It is the responsibility of the user to ascertain that a particular lot of a USP Reference Standard has official status either as a "Current Lot" or as a "Previous Lot" within the assigned valid use date. The online USP Reference Standards Catalog and the online USP Store at www.usp.org are updated daily. USP recommends referring to one of these sources prior to using a USP RS to make sure the lot is valid for use.

Storage

Storage conditions are lot-specific and may change from one lot to another. The storage condition for an unopened USP Reference Standard is provided on the container label only, not on the Safety Data Sheet. If no specific directions or limitations are on the label, conditions of storage include storage at room temperature and protection from moisture, light, freezing, and excessive heat. See General Chapter <659> in the USP-NF Online for storage and handling definitions.

Instructions for Use

Follow the instructions provided on this Certificate, on the label of the USP Reference Standard, and in the associated USP documentary standard(s). Please refer to General Chapter <11> for additional information.

Non-USP Compendial Use

USP Reference Standards are intended only for use in analytical or laboratory applications generally as specified in USP compendia. They are not for use in humans or animals as drugs or medical devices. It may be possible to use a USP RS outside of its associated USP compendial applications; however, it is the responsibility of the user to determine the suitability of the USP RS for a non-USP use.


LEGAL NOTICE

USP WARRANTS GOOD TITLE TO USP REFERENCE STANDARDS ON DISPATCH FROM USP. THE FOREGOING WARRANTY IS IN LIEU OF ANY OTHER WARRANTIES, EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION ANY WARRANTY OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, OR ANY WARRANTY THAT THE PRODUCTS, INCLUDING THIS CERTIFICATE, ARE OF MERCHANTABILITY QUALITY. USP'S LIABILITY ARISING OUT OF OR RELATING TO THE SUPPLY OF USP REFERENCE STANDARDS AND THIS CERTIFICATE SHALL IN NO EVENT INCLUDE LOSS OF PROFITS, COST OF PROCURING SUBSTITUTE GOODS OR SERVICES, OR ANY INCIDENTAL, INDIRECT, OR CONSEQUENTIAL DAMAGES OF ANY KIND, EVEN IF USP IS AWARE OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. WITHOUT LIMITING THE GENERALITY OF THE FOREGOING, USP DOES NOT WARRANT THAT THE USE OR RESALE OF USP REFERENCE STANDARDS, INCLUDING THEIR USE TO PERFORM TESTS AND ASSAYS PUBLISHED BY USP, WILL NOT INFRINGE UNITED STATES OR ANY OTHER PATENTS.


USP Reference Standards are not intended for use as drugs, dietary supplements, or as medical devices.

This certificate may not be reproduced without the express written permission of USP.

F. Certificado de Calificación de Desempeño de Disolutor Tianjin Guoming RC-8DS de Aparato 1 y Aparato 2

	Resultados	RE-L-LQ-009
	Calificación de desempeño - Aparato 1 Canastas	16/05/2019
	Desintegrables - Prednisona 10mg USP	Versión 1

Laboratorio	Global Quality, S.A.		
Marca Disolutor	Tianjin Guoming		
Modelo	RC-8DS	No. Serie	201801231

Fecha de Verificación	9/04/2024
Fecha de Vencimiento	Abril 2025
Realizado por	César Cruz
Firma	

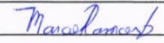
Condiciones:	
Medio de Disolución	Agua Destilada Desgasificada
Peso Medio	499 g
Temperatura	37 °C ± 0.5
Velocidad RPM	50
Tiempo	30 minutos
Longitud de onda	242 λ
Aparato 1	Canastas
Tabletas	Prednisona 10mg
Lote	F161Y0

Vasos	Absorbancia Muestra	Absorbancia Estándar	Peso STD mg	Contenido Teórico Tableta mg	Volumen STD mL	Peso Medio (g)	Factor Disolución STD	Factor Disolución Muestra	% Disuelto	In X	
Vaso 1	0.7820	0.8938	25.10	10	100	499	0.08	100	87.67	4.4735	
Vaso 2	0.7822	0.8938	25.10	10	100	499	0.08	100	87.69	4.4738	
Vaso 3	0.7844	0.8938	25.10	10	100	499	0.08	100	87.93	4.4766	
Vaso 4	0.7847	0.8938	25.10	10	100	499	0.08	100	87.97	4.4770	
Vaso 5	0.8149	0.8938	25.10	10	100	499	0.08	100	91.35	4.5147	
Vaso 6	0.8136	0.8938	25.10	10	100	499	0.08	100	91.21	4.5131	
Vaso 7	0.8033	0.8938	25.10	10	100	499	0.08	100	90.05	4.5004	
Vaso 8	0.8031	0.8938	25.10	10	100	499	0.08	100	90.03	4.5002	
									PROMEDIO	89.24	4.4912
									VARIANZA		0.0003

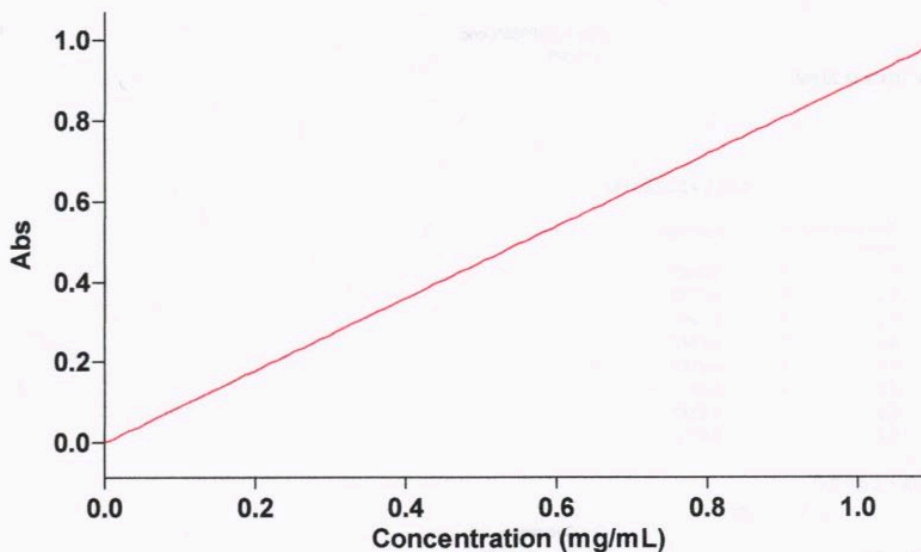
Observaciones: LQ 011 VERIFICADO
De acuerdo a los resultados obtenidos en las actividades de verificación e indicados en este informe, el **Disolutor** cumple satisfactoriamente las especificaciones y es: **"Apto para su uso"**.

LÍMITES	
Media Geométrica	82 - 92
% CV	4.4

RESULTADOS	
GM	89.23
CV	1.79

REVISADO POR	
FECHA	11 / 04 / 2024

DICTAMEN APROBADO



Global Quality

Concentration Analysis Report

Report time 4/9/2024 3:31:11 PM
 Method C:\ProgramData\Agilent\Cary WinUV\Agilent\Cary WinUV\Prednisona Verificacion.MCN
 Batch name C:\ProgramData\Agilent\Cary WinUV\Agilent\Cary WinUV\Temp.bcn
 Application Concentration 5.2.2.1064
 Operator Global Quality

Instrument Settings

Instrument Cary 60
 Instrument version no. 2.00
 Wavelength (nm) 242.0
 Ordinate Mode Abs
 Ave Time (sec) 0.1000
 Replicates 1
 Standard/Sample averaging OFF
 Weight and volume corrections OFF
 Fit type Linear Direct
 Min R² 0.99000
 Concentration units mg/mL
 Cell changer ON

Zero Report

Read Abs (242.0 nm)
 Zero 0.1553

Calibration

Collection time 4/9/2024 3:32:19 PM

Standard	Concentration F mg/mL	Readings

4/9/2024 3:38:18 PM

Std 1 1.0 R 0.8938

Calibration eqn Abs = 0.89380*Conc
 Correlation Coefficient 1.00000
 Calibration time 4/9/2024 3:32:20 PM


Analysis

Collection time 4/9/2024 3:32:20 PM


Sample	Concentration mg/mL	F	Readings
Sample 1	0.9	R	0.7820
Sample 2	0.9	R	0.7822
Sample 3	0.9	R	0.7844
Sample 4	0.9	R	0.7847
Sample 5	0.9	R	0.8149
Sample 6	0.9	R	0.8136
Sample 7	0.9	R	0.8033
Sample 8	0.9	R	0.8031

Results Flags Legend

U = Uncalibrated O = Overrange
 N = Not used in calibration R = Repeat reading

	Resultados	RE-LQ-009
	Verificación de desempeño - Aparato 2 Paletas Desintegrables - Prednisona 10mg USP	16/05/2019
		Versión 1

Laboratorio	Global Quality, S.A.		
Marca Disolutor	Tianjin Guoming		
Modelo	RC-8DS	No. Serie	201801231

Fecha de Verificación	10/04/2024
Fecha de Vencimiento	Abril 2025
Realizado por	César Cruz
Firma	

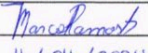
Condiciones:	
Medio de Disolución	Agua Destilada Desgasificada
Peso de Medio	499 g
Temperatura	37 °C ± 0.5
Velocidad RPM	50
Tiempo	30 minutos
Longitud de onda	242 λ
Aparato 2	Paletas
Tabletas	Prednisona 10mg
Lote	F161Y0

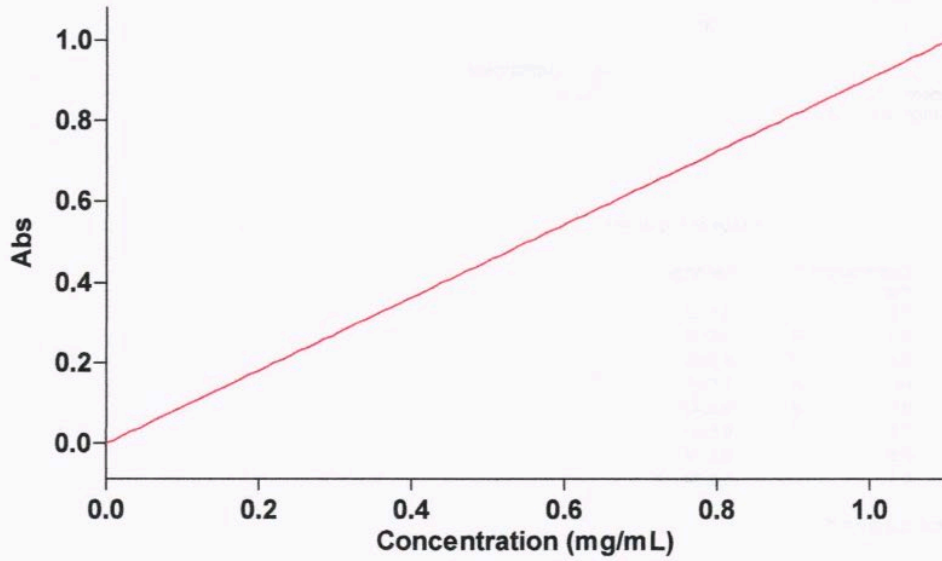
Vasos	Absorbancia Muestra	Absorbancia Estándar	Peso STD mg	Contenido Teórico Tableta mg	Volumen STD mL	Peso Medio (g)	Factor Disolución STD	Factor Disolución Muestra	% Disuelto	In.X	
Vaso 1	0.5852	0.9025	25.05	10	100	500	0.08	100	64.97	4.1740	
Vaso 2	0.5113	0.9025	25.05	10	100	500	0.08	100	56.77	4.0390	
Vaso 3	0.5057	0.9025	25.05	10	100	500	0.08	100	56.15	4.0279	
Vaso 4	0.5088	0.9025	25.05	10	100	500	0.08	100	56.49	4.0341	
Vaso 5	0.5040	0.9025	25.05	10	100	500	0.08	100	55.96	4.0246	
Vaso 6	0.5087	0.9025	25.05	10	100	500	0.08	100	56.48	4.0339	
Vaso 7	0.5134	0.9025	25.05	10	100	500	0.08	100	57.00	4.0431	
Vaso 8	0.5074	0.9025	25.05	10	100	500	0.08	100	56.33	4.0313	
									PROMEDIO	57.52	4.0510
									VARIANZA		0.0025

Observaciones: LQ 011 VERIFICADO
 De acuerdo a los resultados obtenidos en las actividades de verificación e indicados en este informe, el Disolutor cumple satisfactoriamente las especificaciones y es: "Apto para su uso".

LIMITES	
GM	46 - 59
% CV	6.0
DICTAMEN	
APROBADO	

RESULTADOS	
GM	57.45
CV	5.01

REVISADO POR	
FECHA	11 / 04 / 2024



Zero Report

Read	Abs (242.0 nm)
Zero	0.0487

Global Quality

Concentration Analysis Report

Report time	4/10/2024 1:22:40 PM
Method	C:\ProgramData\Agilent\Cary WinUV\Agilent\Cary WinUV\Prednisona Verificacion.MCN
Batch name	C:\ProgramData\Agilent\Cary WinUV\Agilent\Cary WinUV\Temp.bcn
Application	Concentration 5.2.2.1064
Operator	

Instrument Settings

Instrument	Cary 60
Instrument version no.	2.00
Wavelength (nm)	242.0
Ordinate Mode	Abs
Ave Time (sec)	0.1000
Replicates	1
Standard/Sample averaging	OFF
Weight and volume corrections	OFF
Fit type	Linear Direct
Min R ²	0.99000
Concentration units	mg/mL
Cell changer	ON

Zero Report

Read	Abs (242.0 nm)
Zero	0.0487

Calibration

Collection time 4/10/2024 1:22:48 PM



Certificate

DISSOLUTION PERFORMANCE VERIFICATION STANDARD - PREDNISONO

(10 mg nominal prednisone content per tablet)

USP Catalog No.: 1222818
USP Lot No.: F161Y0

Valid Use Date	14-NOV-2024
Storage/Handling	As per the label.
Uses	General Chapter <711> Dissolution, Performance Verification Test (PVT), Apparatus 1 and Apparatus 2

Dissolution <711>

Medium: 499 g of degassed purified water maintained at $37^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$

Medium degassing: Recommended degassing procedure: Heat a suitable amount of water, while stirring gently to about $41-45^{\circ}$. Filter under vacuum through a $0.45\text{-}\mu\text{m}$ -porosity filter into a suitable filtering flask equipped with a stirring device. Seal the flask and continue to apply vacuum while stirring for an additional five minutes. Measured vacuum should be less than 100 mbar.

Note: Other validated degassing methods that reduce the total dissolved gas in the media can also be used

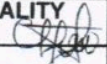
Apparatus: Apparatus 1 (Basket) or Apparatus 2 (Paddle) at 50 RPM
Note: If equipment is dedicated for use with only one apparatus (basket or paddle), then performance verification is only required for that apparatus

Time: 30 minutes

Standard Solution: A known concentration of USP Prednisone RS in Medium.
Note: An amount of alcohol not to exceed 5% of the total volume of the standard solution may be used to bring the prednisone reference standard into solution.

Sample solution: Laboratory can choose either Single-Stage Test or Optional Two-Stage Test scheme to obtain Sample Solutions.
A filtered portion of the solution under test, suitably diluted, if necessary, with Medium to obtain a concentration similar to that of the Standard solution.
Note 1: The filtering method must not cause adsorptive loss of drug
Note 2: Bias introduced by automated methods is to be avoided

Analysis: UV at maximum absorbance of about 242 nm

GLOBAL QUALITY
REVISADO POR : 
FECHA : 04/12/2023

Copyright 2018 The United States Pharmacopeial Convention. All rights reserved.

USP Certificate

USP Template No.: CERT1-07

Template Effective Date: August 31, 2021

Page 1 of 6



Dissolution <711>

Procedure: Determine the quantity of prednisone, $C_{21}H_{26}O_5$, dissolved at 30 minutes in each vessel expressed as percent of the labeled amount.

Single-Stage Test Instructions and Acceptance Criteria

1. For each position in the assembly, test one USP Dissolution Performance Verification Standard – Prednisone (DPVS – Prednisone) RS tablet, and record the percent dissolved at the sampling time point specified. Transform the percent dissolved results to the natural log scale, determine the mean and variance. For assemblies with 12 or 14 dissolution vessels, no further testing is required
2. For assemblies with fewer than 12 positions, repeat Step 1 with an additional set of tablets. Transform the percent dissolved results to the natural log scale, determine the mean and variance.
3. Calculate the average of the two means and of the two variances obtained in Steps 1 and 2. Use the results from Step 1 alone for assemblies that have 12 or 14 positions.
4. Convert the results of Step 3 to a geometric mean (GM) and percent coefficient of variation (%CV). See Calculation Example for details.
5. Compare the results of Step 4 to the Single-Stage acceptance criteria in Table 1. The GM must not fall outside the limits, and the %CV must not be greater than the limit. If both meet the criteria, the assembly has passed the PVT

Table 1. Performance Verification Test Acceptance Criteria for Single-Stage Test

Apparatus	No. of vessels per run	Geometric Mean, % Prednisone Dissolved	%CV
1 (Basket)	6	81-92	4.6
	7	81-92	4.5
	8	82-92	4.4
	12	81-92	4.5
	14	81-92	4.5
2 (Paddle)	6	46-59	6.2
	7	46-59	6.1
	8	46-59	6.0
	12	46-59	6.1
	14	46-59	6.0



Optional Two-Stage Test Instructions and Acceptance Criteria

A laboratory may choose to implement the PVT as a Two-Stage test in case of assemblies with less than 12 positions. The Two-Stage test is a statistically valid means of allowing the possibility of stopping the test at the first stage using more stringent acceptance criteria. The following are step-by-step instructions for the two-stage test

1. For each position in the assembly, test one USP DPVS – Prednisone RS tablet, and record the percent dissolved at the sampling time point specified. Transform the percent dissolved results to the natural log scale, determine the mean and variance
2. Convert the results of Step 1 to a GM and %CV and compare to the 1st Stage of Two Stages acceptance ranges in Table 2. The GM must not fall outside the limits, and the %CV must not be greater than the limit. For calculation of the GM and %CV, see Calculation Example for details
3. If results of Step 2 satisfy both acceptance criteria, the assembly has passed the PVT. Otherwise continue to Step 4. Prior to proceeding to Step 4, see Futility Factor section.
4. Repeat Step 1 with an additional set of tablets. Transform the percent dissolved results to the natural log scale determine the mean and variance for the data obtained at this step
5. Average the two means and two variances obtained in Steps 1 and 4
6. Convert the results of Step 5 to a geometric mean (GM) and percent coefficient of variation (%CV). For calculation of the GM and %CV, see Calculation Example for details
7. Compare the results of Step 6 to the 2nd Stage of Two Stages acceptance ranges in Table 2. The GM must not fall outside the limits, and the %CV must not be greater than the limit. If both meet the acceptance criteria, the assembly has passed the PVT

Table 2. Performance Verification Test Acceptance Criteria for Two-Stage Test

Apparatus	No. of vessels per run	First Stage of Two-Stage Test		Second Stage of Two-Stage Test	
		Geometric Mean, % Prednisone Dissolved	%CV	Geometric Mean, % Prednisone Dissolved	%CV
1 (Basket)	6	83-90	3.4	81-92	4.5
	7	83-90	3.4	81-92	4.4
	8	83-90	3.4	82-92	4.3
2 (Paddle)	6	48-57	4.6	46-59	6.1
	7	48-57	4.6	46-59	6.0
	8	48-57	4.6	46-59	5.9



Futility Factor

If optional Stage-Two test is chosen, there are circumstances when the %CV after the First Stage of Two-Stage test equals or exceeds the value in the Futility Factor table (without rounding). In such cases it is impossible to meet the %CV criterion after the Second Stage of the Two-Stage test. The lab can stop after the First Stage run. However, after any adjustments to equipment, test procedure, and so on, the PVT must be restarted with a new first run (Step 1 of the two-stage test instructions).

Futility Factor, %CV at or above value given, second stage testing will not produce passing result

Apparatus	Number of Vessels		
	6	7	8
1	6.4	6.2	6.1
2	8.6	8.5	8.4

Refer to this website for the USP Calculation Tool: <https://apps.usp.org/app/USPNF/pvtCalculationTool/>

Calculation Example (expressed as Microsoft Excel® worksheet functions):

Run 1: x_1, x_2, \dots, x_n in natural log scale: $\ln x_1, \ln x_2, \dots, \ln x_n$

Run 2: $x_{n+1}, x_{n+2}, \dots, x_{2n}$ in natural log scale: $\ln x_{n+1}, \ln x_{n+2}, \dots, \ln x_{2n}$

1st Stage of Two-Stage for n=6, 7, 8 and Single-Stage for n=12, 14:

$$GM1 = \exp(\text{average}(\ln x_1:\ln x_n))$$

$$\%CV1 = 100 * \sqrt{\exp(\text{var}(\ln x_1:\ln x_n)) - 1}$$

Single-Stage or 2nd Stage of Two-Stage for n= 6, 7, 8:

$$GM = \exp(\text{average}(\text{average}(\ln x_1:\ln x_n), \text{average}(\ln x_{n+1}:\ln x_{2n}))) = \exp(\text{average}(\ln x_1:\ln x_{2n}))$$

$$\%CV = 100 * \sqrt{\exp(\text{average}(\text{var}(\ln x_1:\ln x_n), \text{var}(\ln x_{n+1}:\ln x_{2n}))) - 1}$$

exp: exponential (e^x) var: variance sqrt: square root *: multiply 100: conversion factor to percentage

For more information and guidelines about how to complete the performance verification test refer to the following website: <https://www.usp.org/small-molecules/pvt>



LABEL TEXT



REFERENCE STANDARD

DISSOLUTION PERFORMANCE VERIFICATION STANDARD - PREDNISON 30 Tablets

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



The nominal weight of prednisone in each tablet is 10 mg. At the time of use, open the aluminum sachet, remove the blister card, and push the tablets through the foil backing of the blister card. Use only whole tablets. Store at controlled room temperature. Keep unused or unopened blister strips 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/fume/gas/mist/vapors/spray. 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. Store locked up. Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

See certificate for any additional information. USP, 12601 Twinbrook Pkwy, Rockville, MD, +1-301-881-0666, Cat. No. 1222818, Material mfd. in Spain

LOT F161Y0



Signature

Quality Assurance

Certificate Version History

Table with 3 columns: Version Number, Date, Reasons for Change. Row 1: 00, 17-JAN-2023, First issue. Row 2: 01 (Current), 25-APR-2023, Removed PF 48(2) in the Uses section as <711> containing the USP Dissolution Performance Verification Standard - Prednisone RS is official as of 01-MAY-2023. Added USP PVT calculation tool weblink above the Calculation Example on page 4.

Copyright 2018 The United States Pharmacopeial Convention. All rights reserved.

USP Certificate

USP Template No.: CERT1-07

Template Effective Date: August 31, 2021

**Assigned Value**

Please refer to the USP Reference Standard label and/or USP Certificate for the assigned value of the specific lot. If an assigned value is not included on the label or Certificate, the lot was developed for qualitative USP compendial use and an assigned value will not be provided.

Valid Use Date

It is the responsibility of the user to ascertain that a particular lot of a USP Reference Standard has official status either as a "Current Lot" or as a "Previous Lot" within the assigned valid use date. The online USP Reference Standards Catalog and the online USP Store at www.usp.org are updated daily. USP recommends referring to one of these sources prior to using a USP RS to make sure the lot is valid for use.

Storage

Storage conditions are lot-specific and may change from one lot to another. The storage condition for an unopened USP Reference Standard is provided on the container label only, not on the Safety Data Sheet. If no specific directions or limitations are on the label, conditions of storage include storage at room temperature and protection from moisture, light, freezing, and excessive heat. See General Chapter <659> in the USP-NF Online for storage and handling definitions.

Instructions for Use

Follow the instructions provided on this Certificate, on the label of the USP Reference Standard, and in the associated USP documentary standard(s). Please refer to General Chapter <11> for additional information.

Non-USP Compendial Use

USP Reference Standards are intended only for use in analytical or laboratory applications generally as specified in USP compendia. They are not for use in humans or animals as drugs or medical devices. It may be possible to use a USP RS outside of its associated USP compendial applications; however, it is the responsibility of the user to determine the suitability of the USP RS for a non-USP use.

LEGAL NOTICE

USP WARRANTS GOOD TITLE TO USP REFERENCE STANDARDS ON DISPATCH FROM USP. THE FOREGOING WARRANTY IS IN LIEU OF ANY OTHER WARRANTIES, EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION ANY WARRANTY OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, OR ANY WARRANTY THAT THE PRODUCTS, INCLUDING THIS CERTIFICATE, ARE OF MERCHANTABILITY QUALITY. USP'S LIABILITY ARISING OUT OF OR RELATING TO THE SUPPLY OF USP REFERENCE STANDARDS AND THIS CERTIFICATE SHALL IN NO EVENT INCLUDE LOSS OF PROFITS, COST OF PROCURING SUBSTITUTE GOODS OR SERVICES, OR ANY INCIDENTAL, INDIRECT, OR CONSEQUENTIAL DAMAGES OF ANY KIND, EVEN IF USP IS AWARE OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. WITHOUT LIMITING THE GENERALITY OF THE FOREGOING, USP DOES NOT WARRANT THAT THE USE OR RESALE OF USP REFERENCE STANDARDS, INCLUDING THEIR USE TO PERFORM TESTS AND ASSAYS PUBLISHED BY USP, WILL NOT INFRINGE UNITED STATES OR ANY OTHER PATENTS.

USP Reference Standards are not intended for use as drugs, dietary supplements, or as medical devices.

This certificate may not be reproduced without the express written permission of USP.



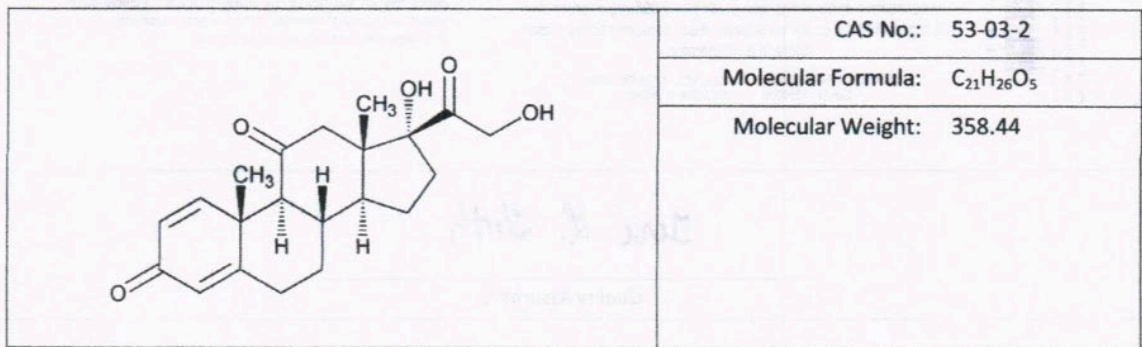
Certificate

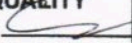
PREDNISONO

(17,21-Dihydroxypregna-1,4-diene-3,11,20-trione)

USP Catalog No.: 1559006

USP Lot No.: R083A0



GLOBAL QUALITY
REVISADO POR : 
FECHA : 04/03/2024



LABEL TEXT

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



Lot: R083A0

USP REFERENCE STANDARD

PREDNISON 250 mg



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

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, 12801 Twinbrook Pkwy, Rockville, MD, +1-301-881-0666
Cat. No. 1559006 Material mfd. in China

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.

Jeri L. Joth

Quality Assurance

**Assigned Value**

Please refer to the USP Reference Standard label for the assigned value of the specific lot. If the lot was developed for qualitative use, it will not have an assigned value.

Valid Use Date

It is the responsibility of the user to ascertain that a particular lot of a USP Reference Standard has official status either as a "Current lot" or as a "Previous lot" within the assigned valid use date. The online USP Reference Standards Catalog and the online USP Store at www.usp.org are updated daily. USP recommends referring to one of these sources prior to using a USP Reference Standard to make sure the lot is valid for use.

Storage

Storage conditions are lot-specific and may change from one lot to another. If no specific directions or limitations are provided on the USP Reference Standard label, the conditions of storage shall include storage at room temperature and protection from moisture, light, freezing, and excessive heat.

Instructions for Use

Follow the instructions provided on this Certificate, on the label of the USP Reference Standard, and in the associated USP documentary standard(s). Please refer to General Chapter <11> for additional information.

Non-USP Compendial Use

USP Reference Standards are for use in analytical or laboratory applications as specified in USP compendia. They are not for use in humans or animals as drugs or medical devices. It is the responsibility of the user to determine the suitability of the USP Reference Standard for non-USP compendial uses.

LEGAL NOTICE

USP WARRANTS GOOD TITLE TO USP REFERENCE STANDARDS ON DISPATCH FROM USP. THE FOREGOING WARRANTY IS IN LIEU OF ANY OTHER WARRANTIES, EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION ANY WARRANTY OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, OR ANY WARRANTY THAT THE PRODUCTS, INCLUDING THIS CERTIFICATE, ARE OF MERCHANTABILITY QUALITY. USP'S LIABILITY ARISING OUT OF OR RELATING TO THE SUPPLY OF USP REFERENCE STANDARDS AND THIS CERTIFICATE SHALL IN NO EVENT INCLUDE LOSS OF PROFITS, COST OF PROCURING SUBSTITUTE GOODS OR SERVICES, OR ANY INCIDENTAL, INDIRECT, OR CONSEQUENTIAL DAMAGES OF ANY KIND, EVEN IF USP IS AWARE OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. WITHOUT LIMITING THE GENERALITY OF THE FOREGOING, USP DOES NOT WARRANT THAT THE USE OR RESALE OF USP REFERENCE STANDARDS, INCLUDING THEIR USE TO PERFORM TESTS AND ASSAYS PUBLISHED BY USP, WILL NOT INFRINGE UNITED STATES OR ANY OTHER PATENTS.

USP Reference Standards are not intended for use as drugs, dietary supplements, or as medical devices.

This certificate may not be reproduced without the express written permission of USP.

G. Certificado de Materia Prima Estandarizada de Warfarina Sódica



WARFARINA SÓDICA, POLVO

Certificado de Materia Prima Estandarizada

Advertencias:

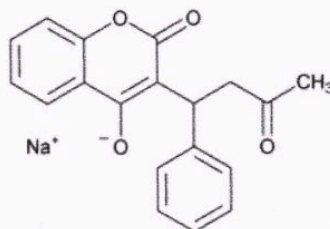
Evite respirar el polvo, debe lavarse las manos después del manejo de esta sustancia, usar en un área ventilada. Si se ingiere una gran cantidad, llamar inmediatamente al centro toxicológico y/o al médico. Enjuagar la boca. En caso de inhalación: si respirar se hace con dificultad, lleve a la persona a un área ventilada y asegúrese que respira adecuadamente. De ser necesario brindar respiración artificial. En caso de contacto con los ojos: enjuague cuidadosamente con agua durante unos minutos. Remover lentes de contacto. Si la irritación continua, volver a enjuagar o buscar ayuda o atención médica. En caso de contacto con la piel: lavar con suficiente agua. Quitar la ropa contaminada y lavarla antes de volver a usarse. Al descartar el contenido del contenedor debe realizarse de acuerdo con las regulaciones locales, regionales, nacionales, internacionales.

Instrucciones de Uso:

No secar, usar tal como se presenta. Para aplicaciones cuantitativas, utilizar un valor de 0.9800 mg de Warfarina Sódica por mg del material como se encuentra.

Almacenamiento:

Almacenar en refrigeración a una temperatura entre 2°C a 8°C. Mantener un recipiente bien cerrado, protegido de la luz.



GLOBAL QUALITY
REVISADO POR:
FECHA: 13-03-2019

PUREZA: 98.00% (0.9800 mg por mg)

Fórmula química: C₁₉H₁₅NaO₄ Peso molecular: 330.31 g/mol

Descripción física: polvo blanco, en vial ámbar, Número de CAS: 129-06-6

Página 1 de 8



Km. 17.5 Carretera a San José Pinula, Empresarial San José
Bodega No. 6. Fraijanes, Guatemala



(502) 6645 9338
(502) 6634 0967



info@calidadglobal.net
www.calidadglobal.net

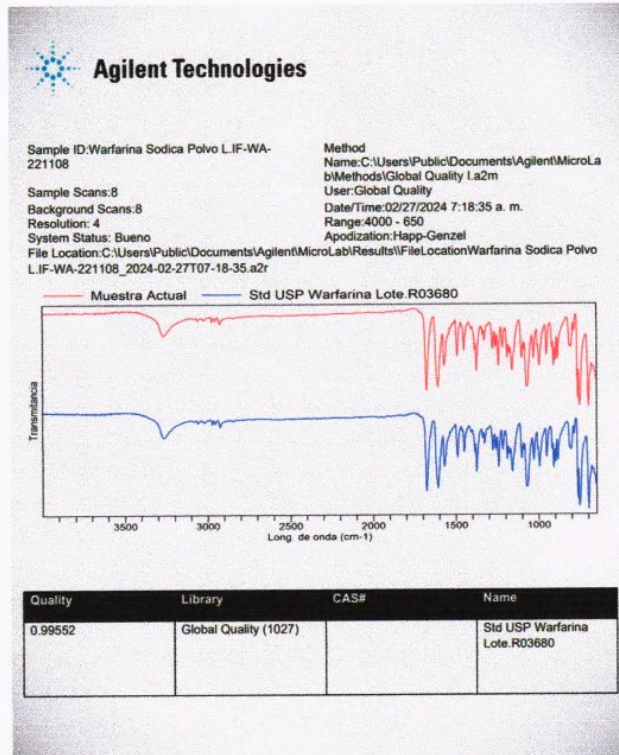


Globalquality

Lote	IF-WA-221108
Empaque	Vial de vidrio ámbar
Cantidad	200 mg
Fecha de manufactura	08/11/2022
Fecha de expiración	07/11/2025

I. Identificación: Cumple

- A. Absorción en el Infrarrojo <197K> Monografía Warfarina Sódica, USP Vigente
https://online.uspnf.com/uspnf/document/4_GUID-18157354-8352-4D39-9521-C4936DF0ADBE_4_es-ES?source=Search%20Results&highlight=Warfarina



Método: Reflexión Total Atenuada Transformada de Fourier (FTIR-ATR).

Espectro del estándar primario USP Lote R03680 Vs materia prima en estudio Lote IF-WA-221108





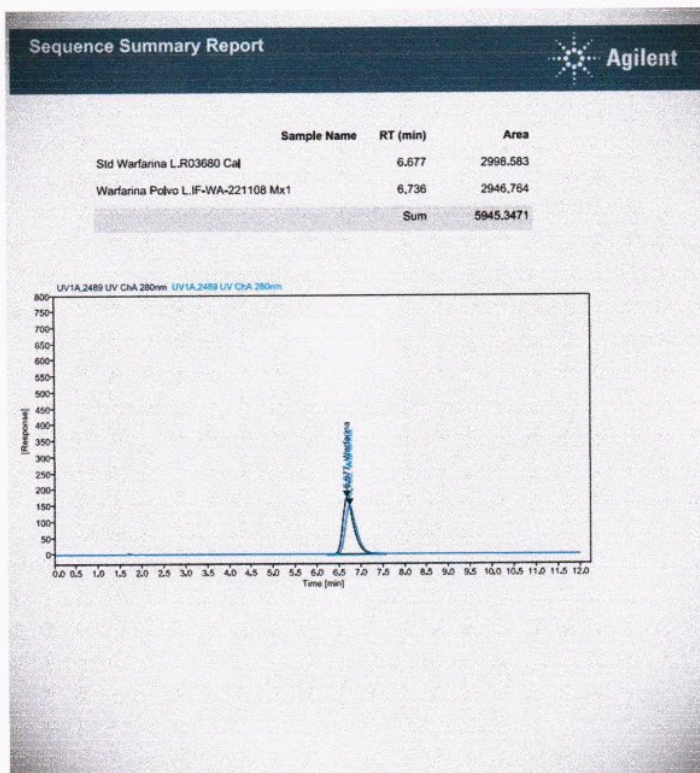
Globalquality

Conclusión: las señales del espectro de la materia prima en estudio concuerdan con las señales del espectro del estándar primario USP con una coincidencia de 0.99552 siendo la coincidencia completa.

Identificación materia prima en estudio Vs estándar primario USP

Coincidencia	Vs USP Lote R03680
0.99552	Pureza en etiqueta 0.999 mg por mg

B. Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) Monografía Warfarina, USP Vigente
https://online.uspnf.com/uspnf/document/4_GUID-18157354-8352-4D39-9521-C4936DF0ADBE_4_es-ES?source=Search%20Results&highlight=Warfarina



Cromatograma estándar primario USP Lote R03680 Vs materia prima en estudio Lote IF-WA-221108





Conclusión: el tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar, según se obtiene en valoración.

II. Valoración:

Ensayo comparativo que demuestra directamente la trazabilidad al estándar primario.
Especificación Warfarina Sódica (97.0% – 102.0%).

Condiciones analíticas: Método Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC).
Monografía Warfarina Sódica, USP Vigente

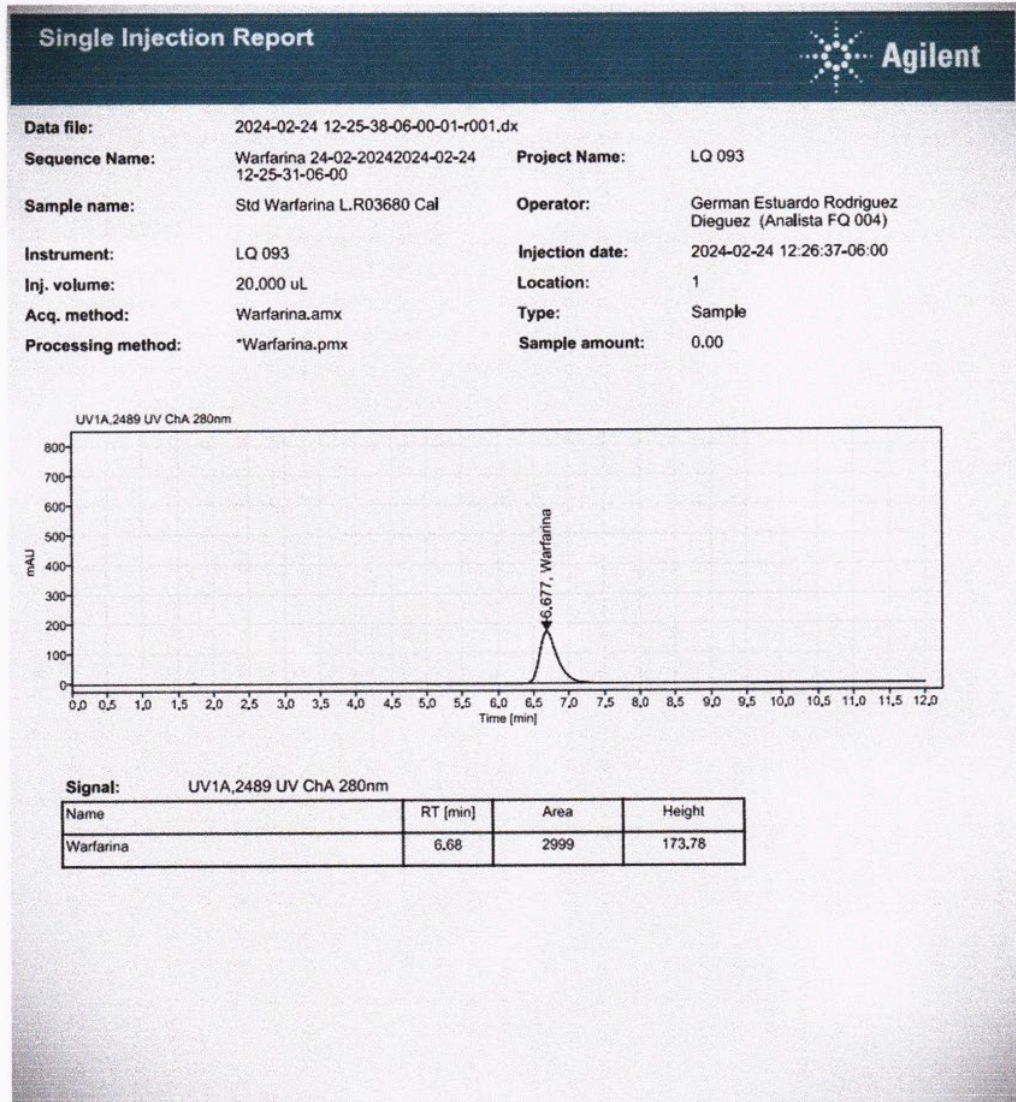
https://online.uspnf.com/uspnf/document/4_GUID-18157354-8352-4D39-9521-C4936DF0ADBE_4_es-ES?source=Search%20Results&highlight=Warfarina

- Detector: UV 280 nm
- Volumen de inyección: 20 µL
- Velocidad de flujo: 1.4 mL/min
- Columna: 4.6 mm × 25 cm; relleno L7
- Solución amortiguadora: Transferir 1,36 g de fosfato monobásico de potasio a un matraz volumétrico de 200 mL y disolver en 50 mL de agua. Agregar 39,1 mL de hidróxido de sodio 0,2 N y diluir con agua a volumen. Ajustar a un pH de 7,4.
- Fase móvil: Metanol, ácido acético glacial y agua (64:1:36).
- Solución madre del estándar: 0,376 mg/mL de ER Warfarina USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir ER Warfarina USP a un matraz volumétrico adecuado y disolver en un volumen de hidróxido de sodio 0,1 N equivalente al 39% del volumen final. Agregar un volumen de fosfato monobásico de potasio 0,2 M equivalente al 25% del volumen final y diluir con agua a volumen.
- Solución estándar: Transferir 5 mL de Solución madre del estándar y 15 mL de Solución amortiguadora a un matraz Erlenmeyer, y mezclar.
- Solución madre de la muestra: 0,4 mg/mL de Warfarina Sódica, que se prepara según se indica a continuación. Transferir 100 mg de Warfarina Sódica, pesados con exactitud, a un matraz volumétrico de 250 mL y disolver en 97,8 mL de hidróxido de sodio 0,1 N. Agregar 62,5 mL de fosfato monobásico de potasio 0,2 M y diluir con agua a volumen.
- Solución muestra: Transferir 5 mL de Solución madre de la muestra y 15 mL de Solución amortiguadora a un matraz Erlenmeyer, y mezclar.

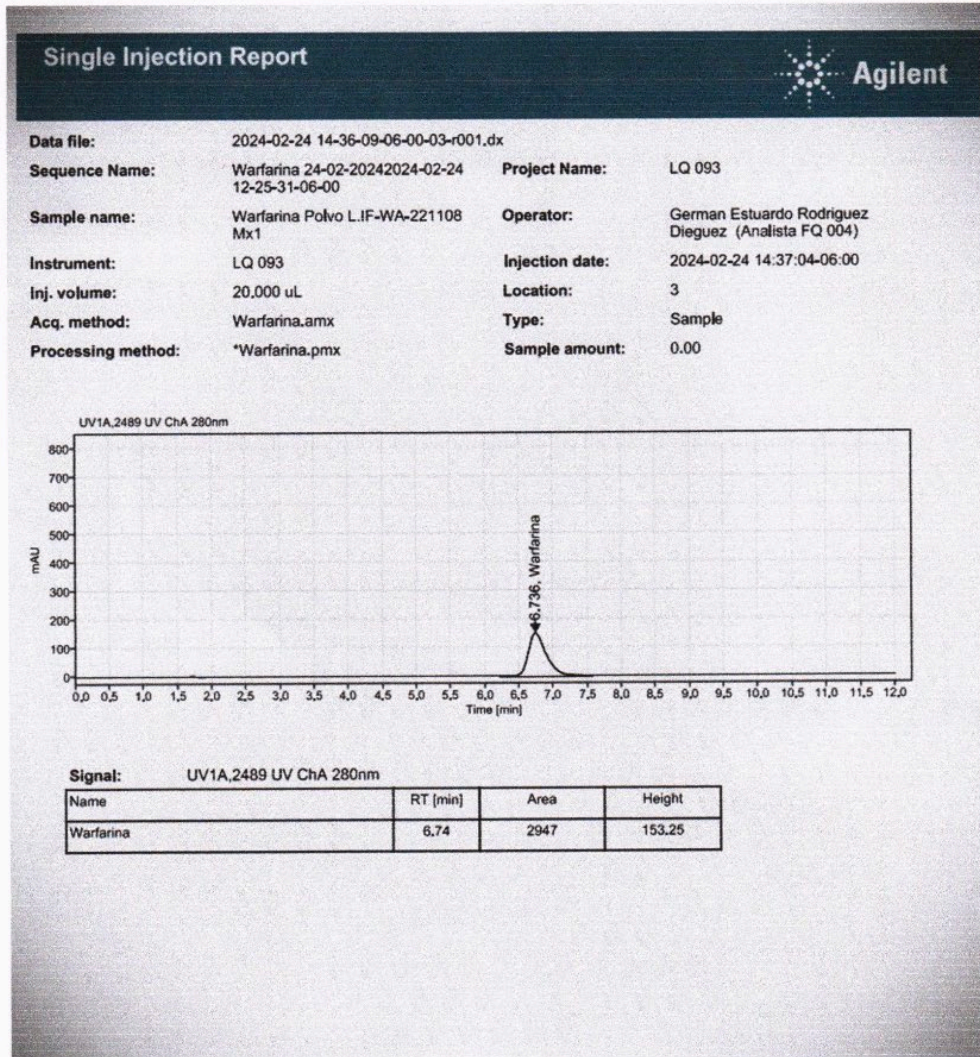




GlobalQuality



Cromatograma representativo del estándar R03680



Cromatograma de la materia prima en estudio Lote IF-WA-221108





Valoración de materia prima en estudio Vs estándar primario USP

VALOR DE ENSAYO	Vs USP LOTE R03680
98.26%	Pureza en etiqueta 0.999 mg por mg

III. Pruebas específicas

Apariencia: Polvo blanco, inodoro, amorfo o cristalino

Solubilidad: Muy soluble en agua; libremente soluble en alcohol; muy ligeramente soluble en cloroformo y en éter.

pH: 7.2-8.3

Determinación de agua: No más de 4.5%

Absorbancia en solución alcalina: No más de 0.1%

Prueba	Criterio de aceptación	Resultado
Apariencia	Polvo blanco, inodoro, amorfo o cristalino	Polvo blanco, inodoro, cristalino
Solubilidad	Muy soluble en agua; libremente soluble en alcohol; muy ligeramente soluble en cloroformo y en éter	Muy soluble en agua; libremente soluble en alcohol; muy ligeramente soluble en cloroformo y en éter
pH	7.2 - 8.3	7.96
Determinación de agua	No más de 4.5%	0.26%
Absorbancia en solución alcalina	No más de 0.1%	0.0431%

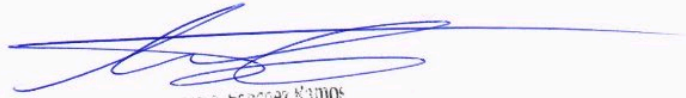


IV. Pureza por balance de masas: Valor del ensayo (98.26%) – pérdida por secado o humedad (0.26%)

98.00% (0.9800 mg por mg)

CERTIFICADO DE CONFORMIDAD:

Esta materia prima ha sido trazada a un estándar USP Lote R03680 utilizando la monografía de Warfarina Sódica según USP vigente y ha cumplido con todas las especificaciones indicadas en este certificado, por lo tanto, se considera una MATERIA PRIMA ESTANDARIZADA.



J.C. Sergio A. Sanchez Ramos
Químico Farmacéutico
Colegiado No. 5899

Director Técnico



H. Reporte de Proceso de Purga previo a prueba de disolución

Choose sidebar display

2024\05 Abril\Sofia\Purga Agosto 2024\Purga agosto 2024 2.BDT 8/30/2024 10:34:05 AM

Page 1 of 1

Global Quality

Agilent UV Dissolution Report

Active Component: Warfarina

Test Details

File Name	C:\Users\Disolutor LQ 130-132\Desktop\2024\05 Abril\Sofia\Purga Agosto 2024\Purga agosto 2024 2.BDT
Method File Name	C:\Users\Public\Documents\Agilent\20feb2024\Metodos\Warfarina.MDT
Configuration File Name	C:\Users\Public\Documents\Agilent\20feb2024\Configuracion\Configuration UVDissolution.SDT
Collection Time	8/30/2024 9:53:41 AM
Version	5.2.2.1064

Method Start Details

Sample Details

Sample Name	Agua
Tabletas	0
Tested By	Sofia
Date/Time	2/22/2024 8:35:52 AM
Approved By	German
Date/Time	2/22/2024 3:24:25 PM

Standards and Media Information

Media 1 Lot	Agua
Standards Lot	
Standard Weight (mg)	10.0000
Std Purity (%)	100.0000

Start Settings

Auto	ON
Instant Start	ON
DDM	ON

Method Parameters

Method Setup

Method Name	Warfarina
Use Fraction Collector	ON
Use Cary	ON
Setup By	Sofia
Date/Time	5/1/2024 8:24:43 AM
Approved By	German
Date/Time	5/1/2024 8:24:49 AM

Sampling Points

Cycle	Time(HH:MM:SS)
1	000:10:00
2	000:20:00
3	000:30:00

Product Information

Product Name	Warfarina
Notes	
Sample Label 1	Tabletas
Sample Label 2	
Sample Label 3	

Media Information

Media	Agua
Media Information	
Description	
Media Volume (ml)	900.0

Spindle

Apparatus Type	Paddles
Spindle (RPM)	50
Spin tolerance (%)	0.5

Temperature

Bath temperature (°C)	37.3
Vessel temperature (°C)	37.3
Temperature tolerance (± °C)	0.5
Stabilization Delay (sec)	12
Log intervals (min)	5.0
Evaporation Rate (ml/min)	0.0000
AutoTemp	ON

Sampling Parameters

Prime Volume (ml)	3.0
Pause Time (sec)	5
Purge Volume (ml)	5.0
Filter Type	0.45µ PVDF membrane filters
Waste Drop Vol (ml)	0.5
Sample Volume (ml)	2.0
Replacement Volume (ml)	0.0
Clean System	ON
Clean Cycles	1
Clean Volume (mL)	5.0
Rinse Port	ON
850-DS Sample pump flow rate	12mL/min
Aspiration Dwell (sec)	3

Standards Selection

Measure Blanks Online	ON
Measure Standards Online	ON
Calibrate using online stds	ON
Active Component	Label Content (mg)
Warfarina	5.0000

Standards Information

Standard	
Std Weight (mg)	10.0000
Std Volume (ml)	200.0
Dilution Factor	1.000
Std Media	Agua

Cell Match

Use Cell Match Limits	ON
A.U.	0.0100

Analysis

Measurement type	Single and Scan
Wavelength (nm)	308.0
Ave time (sec)	1.0000
Scan from (nm)	350.0
Scan to (nm)	250.0
Ave time (sec)	0.1000

Analysis

Interval (nm) 5.00

Print Options

User Data Form ON
 Parameters ON
 System Configuration ON
 Scan Graphs ON

Data

Temp/Stir Profile ON
 Decimal Places 1
 Vessel 1 ON
 Vessel 2 ON
 Vessel 3 ON
 Vessel 4 ON
 Vessel 5 ON
 Vessel 6 ON

Print Time Points

TimePoints
 000:10:00
 000:20:00
 000:30:00

Display

Pre-Test Scan Graph
 Auto Scale Y Min ON
 Auto Scale Y Max ON
 Scan Graphs
 Auto Scale Y Min ON
 Auto Scale Y Max ON
 %Dissolution Graph
 Auto Scale Y Min ON
 Auto Scale Y Max ON
 Temperature Graph
 Auto Scale Y Min ON
 Auto Scale Y Max ON
 Stir Rate Graph
 Auto Scale Y Min ON
 Auto Scale Y Max ON
 Statistics Graph
 Auto Scale Y Min ON
 Auto Scale Y Max ON

Instruments Configuration

System Name Dissolution LQ 130-132
 Location Global Quality
 Fraction Collector ON
 850-DS ON
 Syringe Pump ON
 Filter Changer ON
 Setup By Inbox
 Date 2/20/2024 9:39:35 AM
 Approved By Inbox
 Date 2/20/2024 9:39:38 AM

Tester Configuration

Model 850-DS
 Serial Number MY22460041

Tester Configuration

I.D. LQ-131
 Comm Address COM3:01
 AutoTemp ON
 DDM ON
 Calibrated 2/20/2024
 Calibration due 2/20/2024

Apparatus

Position	Vessel	Shaft	Paddle	Basket Shaft	Basket/ Rotating Cylinder
1	191968	G1321I0631	G0322J1466		
2	186217	G1321I0165	G0322J1017		
3	192018	G1321I0157	G0322D0269		
4	12-5147	G1321I0174	G0819L0203		
5	186223	G1322E1432	G0322J1012		
6	191964	G1318I0400	G0322J0997		
7	186227	G1321I0295	G0322J0996		
8	186284	G1321I0168	G0322J1016		

Fraction Collector

Model 708-DS
 Serial Number MY23478421
 I.D. LQ-130
 Comm Address COM3:01
 Calibration Count 19000
 Prime loss volume 3.2
 Replacement Media Pump ON

Spectrophotometer Configuration

Model Cary 60
 Serial Number G6860A MY23459223
 I.D. LQ-130
 Calibrated 2/20/2024
 Calibration due 2/20/2024

Cell Changer

Model G6867A
 Serial Number MY23480002
 Use positions 9 - 16
 Path Length (mm) 1.0
 Position Cell
 9 58550
 10 58594
 11 58572
 12 58595
 13 58549
 14 58596
 15 58597
 16 58598

Cell Match Report

	Blank	Std	Vessel 1	Vessel 2	Vessel 3	Vessel 4	Vessel 5	Vessel 6
Abs	0.0711	0.0787	3.3251	0.0737	0.0829	0.1104	0.0746	0.2126
Offset	0.0000	0.0076	3.2540*	0.0026	0.0118*	0.0393*	0.0035	0.1415*

*Result is outside the control limit

Standard Report

Standard	Abs								
Std	0.0754								
Time	Bath	Blank	Std	Vessel 1	Vessel 2	Vessel 3	Vessel 4	Vessel 5	Vessel 6
Start	37.3	37.1	37.1	37.1	37.0	37.1	36.9	37.0	37.0

Time	000:10:01
Bath Temperature °C	37.3
Stir Rate (rpm)	50.0

	Blank	Std	Vessel 1	Vessel 2	Vessel 3	Vessel 4	Vessel 5	Vessel 6
Abs	0.0369	0.0447	3.2621	0.0406	0.0475	0.0479	0.0395	0.0525
mg Diss	-	-	-6480.0	247.5	-270.0	-6367.5	-202.5	-28327.5
%Diss	-	-	-129600.0	4950.0	-5400.0	-127350.0	-4050.0	-566550.0
°C	37.2	37.2	37.2	37.1	37.2	37.2	37.1	37.1

Time	000:20:01
Bath Temperature °C	37.3
Stir Rate (rpm)	50.0

	Blank	Std	Vessel 1	Vessel 2	Vessel 3	Vessel 4	Vessel 5	Vessel 6
Abs	0.0350	0.0423	3.2201	0.0359	0.0431	0.0450	0.0363	0.0478
mg Diss	-	-	10288.3	255.0	552.7	4365.1	328.5	19172.7
%Diss	-	-	205765.8	5099.6	11054.2	87302.1	6570.4	383453.7
°C	37.2	37.2	37.2	37.1	37.2	37.2	37.1	37.1

Time	000:30:01
Bath Temperature °C	37.3
Stir Rate (rpm)	50.0

	Blank	Std	Vessel 1	Vessel 2	Vessel 3	Vessel 4	Vessel 5	Vessel 6
Abs	0.0346	0.0417	3.2081	0.0346	0.0420	0.0443	0.0355	0.0467
mg Diss	-	-	7215.5	234.1	394.6	2643.7	233.1	11556.2
%Diss	-	-	144309.2	4681.9	7891.8	52874.4	4661.1	231124.7
°C	37.2	37.2	37.2	37.1	37.2	37.2	37.1	37.1

Cell Match Report

	Blank	Std	Vessel 1	Vessel 2	Vessel 3	Vessel 4	Vessel 5	Vessel 6
Abs	0.0711	0.0787	3.3251	0.0737	0.0829	0.1104	0.0746	0.2126
Offset	0.0000	0.0076	3.2540*	0.0026	0.0118*	0.0393*	0.0035	0.1415*

*Result is outside the control limit

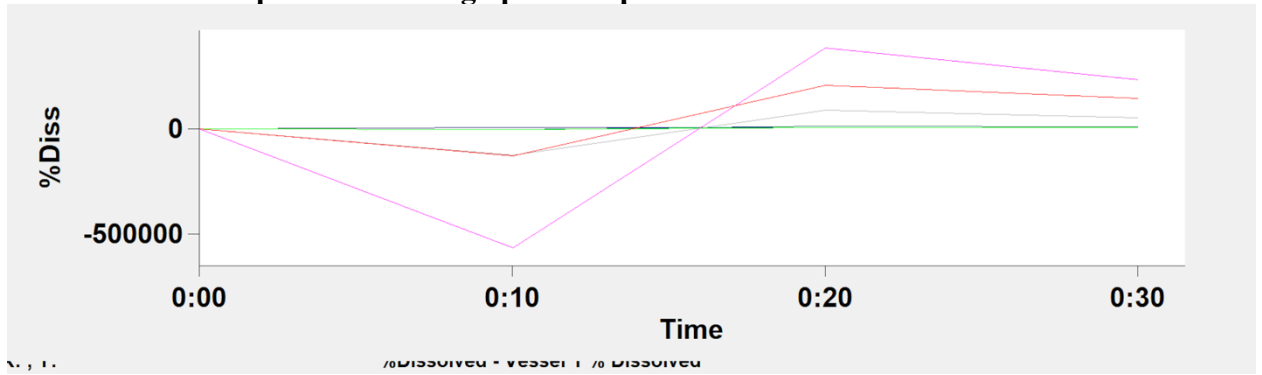
Standard Report

Standard	Abs
Std	0.0754

Temperature/Stir Profile Report

Time	Stir Speed	Bath	Blank	Std	Vessel 1	Vessel 2	Vessel 3	Vessel 4	Vessel 5	Vessel 6
Start	50.0	37.3	37.1	37.1	37.1	37.0	37.1	36.9	37.0	37.0
000:10:01	50.0	37.3	37.2	37.2	37.2	37.1	37.2	37.2	37.1	37.1
000:20:01	50.0	37.3	37.2	37.2	37.2	37.1	37.2	37.2	37.1	37.1
000:30:01	50.0	37.3	37.2	37.2	37.2	37.1	37.2	37.2	37.1	37.1

I. Gráfico de proceso de Purga previo a prueba de disolución automatizada



J. Reporte de resultados de Prueba de disolución automatizada en disolutor marca Agilent

C:\Users\Public\Documents\Agilent\20feb2024\Samples\Warfarina\Warfarina sodica final 30.BDT 8/30/2024 2:42:53 PM

Page 1 of 5

Global Quality

Agilent UV Dissolution Report Active Component: Warfarina

Test Details

File Name	C:\Users\Public\Documents\Agilent\20feb2024\Samples\Warfarina\Warfarina sodica final 30.BDT
Method File Name	C:\Users\Public\Documents\Agilent\20feb2024\Metodos\Warfarina.MDT
Configuration File Name	C:\Users\Public\Documents\Agilent\20feb2024\Configuracion\Configuración UVDissolution.SDT
Collection Time	8/30/2024 1:52:35 PM
Version	5.2.2.1064

Method Start Details

Sample Details

Sample Name	Agua
Tabletas	0
Tested By	Sofia
Date/Time	2/22/2024 8:35:52 AM
Approved By	German
Date/Time	2/22/2024 3:24:25 PM

Standards and Media Information

Media 1 Lot	Agua
Standards Lot	
Standard Weight (mg)	10.0000
Std Purity (%)	100.0000

Start Settings

Auto	ON
Instant Start	ON
DDM	ON

Method Parameters

Method Setup

Method Name	Warfarina
Use Fraction Collector	ON
Use Cary	ON
Setup By	Sofia
Date/Time	5/1/2024 8:24:43 AM
Approved By	German
Date/Time	5/1/2024 8:24:49 AM

Sampling Points

Cycle	Time(HHH:MM:SS)
1	000:30:00

Product Information

Product Name	Warfarina
Notes	
Sample Label 1	Tabletas
Sample Label 2	
Sample Label 3	

Media Information

Media	Agua
-------	------

Media Information

Media Information

Description

Media Volume (ml) 900.0

Spindle

Apparatus Type Paddles

Spindle (RPM) 50

Spin tolerance (%) 0.5

Temperature

Bath temperature (°C) 37.3

Vessel temperature (°C) 37.3

Temperature tolerance (± °C) 1.0

Stabilization Delay (sec) 12

Log intervals (min) 5.0

Evaporation Rate (ml/min) 0.0000

AutoTemp ON

Sampling Parameters

Prime Volume (ml) 3.0

Pause Time (sec) 5

Purge Volume (ml) 5.0

Filter Type 0.45µ PVDF membrane filters

Waste Drop Vol (ml) 0.2

Sample Volume (ml) 0.0

Replacement Volume (ml) 0.0

Clean System ON

Clean Cycles 1

Clean Volume (mL) 5.0

Rinse Port ON

850-DS Sample pump flow rate 12mL/min

Aspiration Dwell (sec) 3

Standards Selection

Measure Blanks Online ON

Measure Standards Online ON

Calibrate using online stds ON

Active Component Label Content (mg)

Warfarina 5.0000

Standards Information

Standard

Std Weight (mg) 10.0000

Std Volume (ml) 200.0

Dilution Factor 1.000

Std Media Agua

Cell Match

Use Cell Match Limits ON

A.U. 0.0100

Pre Test

Do Pre-Test Scan ON

Scan from (nm) 350.0

Scan to (nm) 250.0

Ave time (sec) 0.0125

Interval (nm) 5.00

Analysis

Measurement type	Single and Scan
Wavelength (nm)	308.0
Ave time (sec)	1.0000
Scan from (nm)	350.0
Scan to (nm)	250.0
Ave time (sec)	0.1000
Interval (nm)	5.00

Correction

Do Correction	ON
Measurement type	Scan
Scan from (nm)	250.0
Scan to (nm)	350.0
Ave time (sec)	1.0000

Print Options

User Data Form	ON
Parameters	ON
System Configuration	ON
Scan Graphs	ON

Data

Temp/Stir Profile	ON
Decimal Places	1
Vessel 1	ON
Vessel 2	ON
Vessel 3	ON
Vessel 4	ON
Vessel 5	ON
Vessel 6	ON

Print Time Points

TimePoints
000:30:00

Display

Pre-Test Scan Graph	
Auto Scale Y Min	ON
Auto Scale Y Max	ON
Scan Graphs	
Auto Scale Y Min	ON
Auto Scale Y Max	ON
%Dissolution Graph	
Auto Scale Y Min	ON
Auto Scale Y Max	ON
Temperature Graph	
Auto Scale Y Min	ON
Auto Scale Y Max	ON
Stir Rate Graph	
Auto Scale Y Min	ON
Auto Scale Y Max	ON
Statistics Graph	
Auto Scale Y Min	ON
Auto Scale Y Max	ON

Instruments Configuration

System Name	Dissolution LQ 130-132
Location	Global Quality
Fraction Collector	ON

System Name Dissolution LQ 130-132
 850-DS ON
 Syringe Pump ON
 Filter Changer ON
 Setup By Inbox
 Date 2/20/2024 9:39:35 AM
 Approved By Inbox
 Date 2/20/2024 9:39:38 AM

Tester Configuration

Model 850-DS
 Serial Number MY22460041
 I.D. LQ-131
 Comm Address COM3:01
 AutoTemp ON
 DDM ON
 Calibrated 2/20/2024
 Calibration due 2/20/2024

Apparatus

Position	Vessel	Shaft	Paddle	Basket Shaft	Basket/ Rotating Cylinder
1	191968	G1321I0631	G0322J1466		
2	186217	G1321I0165	G0322J1017		
3	192018	G1321I0157	G0322D0269		
4	12-5147	G1321I0174	G0819L0203		
5	186223	G1322E1432	G0322J1012		
6	191964	G1318I0400	G0322J0997		
7	186227	G1321I0295	G0322J0996		
8	186284	G1321I0168	G0322J1016		

Fraction Collector

Model 708-DS
 Serial Number MY23478421
 I.D. LQ-130
 Comm Address COM3:01
 Calibration Count 19000
 Prime loss volume 3.2
 Replacement Media Pump ON

Spectrophotometer Configuration

Model Cary 60
 Serial Number G6860A MY23459223
 I.D. LQ-130
 Calibrated 2/20/2024
 Calibration due 2/20/2024

Cell Changer

Model G6867A
 Serial Number MY23480002
 Use positions 9 - 16
 Path Length (mm) 1.0
 Position Cell
 9 58550
 10 58594
 11 58572
 12 58595

Cell Changer

13	58549
14	58596
15	58597
16	58598

Original Method wavelength was 308.0 nm
 Peak was found at wavelength 305.0 nm
 Method was not updated

Cell Match Report

	Blank	Std	Vessel 1	Vessel 2	Vessel 3	Vessel 4	Vessel 5	Vessel 6
Abs	0.0459	0.1008	0.1053	0.1107	0.1038	0.1052	0.1053	0.1038
Offset	0.0000	0.0549*	0.0594*	0.0648*	0.0579*	0.0593*	0.0594*	0.0579*

*Result is outside the control limit

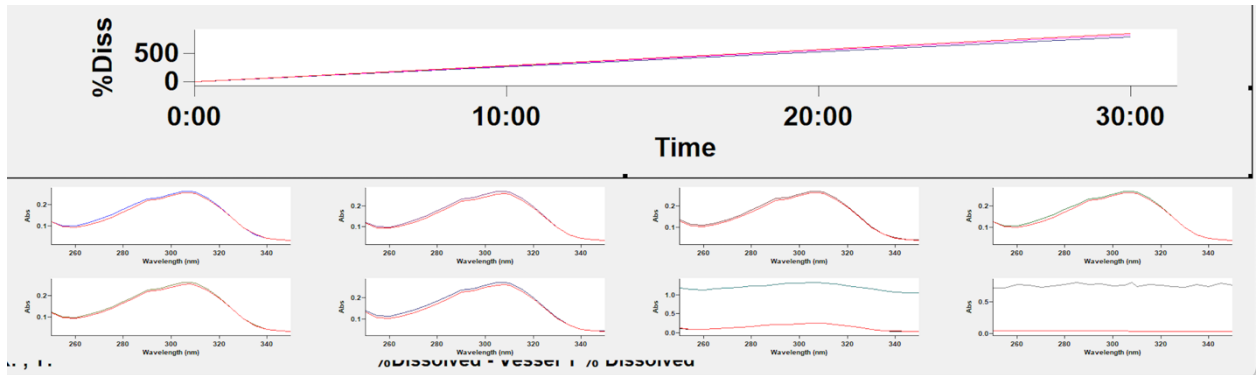
Standard Report

Standard	Abs								
Std	0.1152								
Time	Bath	Blank	Std	Vessel 1	Vessel 2	Vessel 3	Vessel 4	Vessel 5	Vessel 6
Start	37.3	37.0	37.0	37.0	36.8	36.9	36.8	36.8	37.0

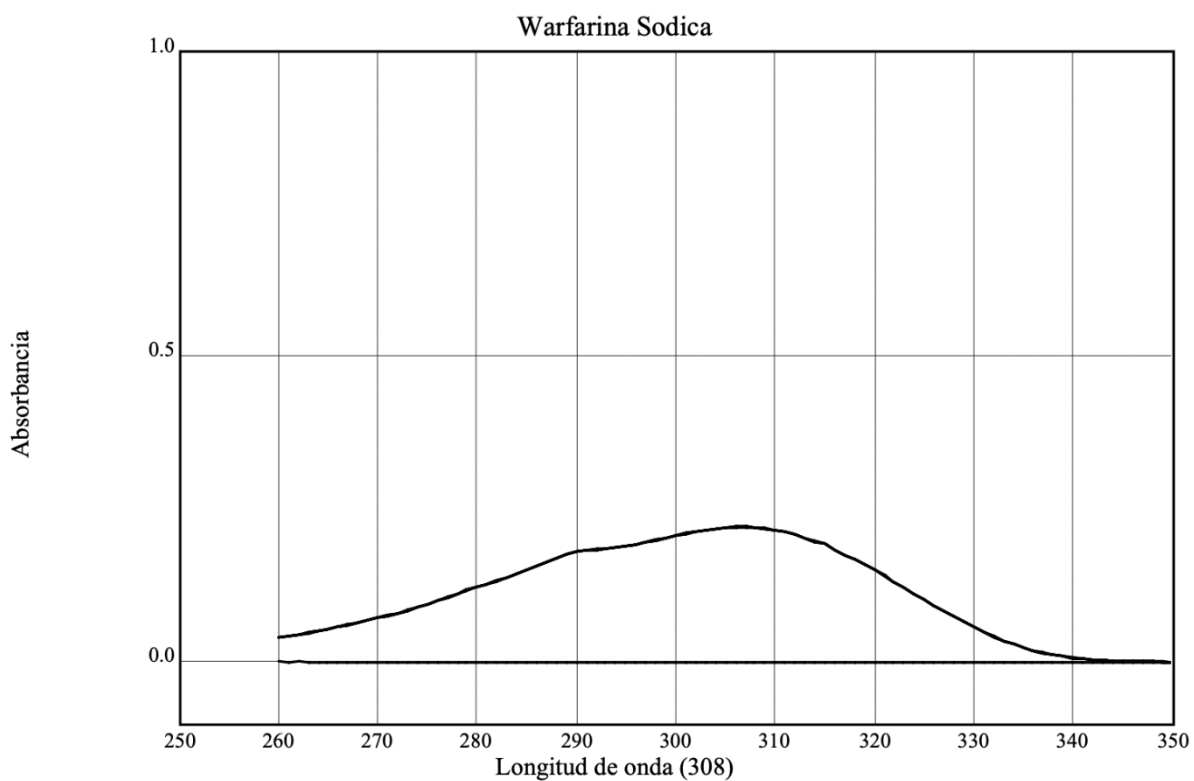
Time	000:30:00
Bath Temperature °C	37.3
Stir Rate (rpm)	50.0

	Blank	Std	Vessel 1	Vessel 2	Vessel 3	Vessel 4	Vessel 5	Vessel 6
Abs	-0.0021	0.1016	0.1037	0.1061	0.1025	0.1038	0.1028	0.1010
mg Diss	-	-	42.8	40.0	43.1	43.0	42.0	41.7
%Diss	-	-	855.7	800.4	861.3	859.4	839.1	833.6
°C	37.2	37.2	37.2	37.1	37.2	37.2	37.1	37.2

K. Gráficos de software para prueba de disolución de Warfarina sódica 5 mg en disolutor automatizado marca Agilent

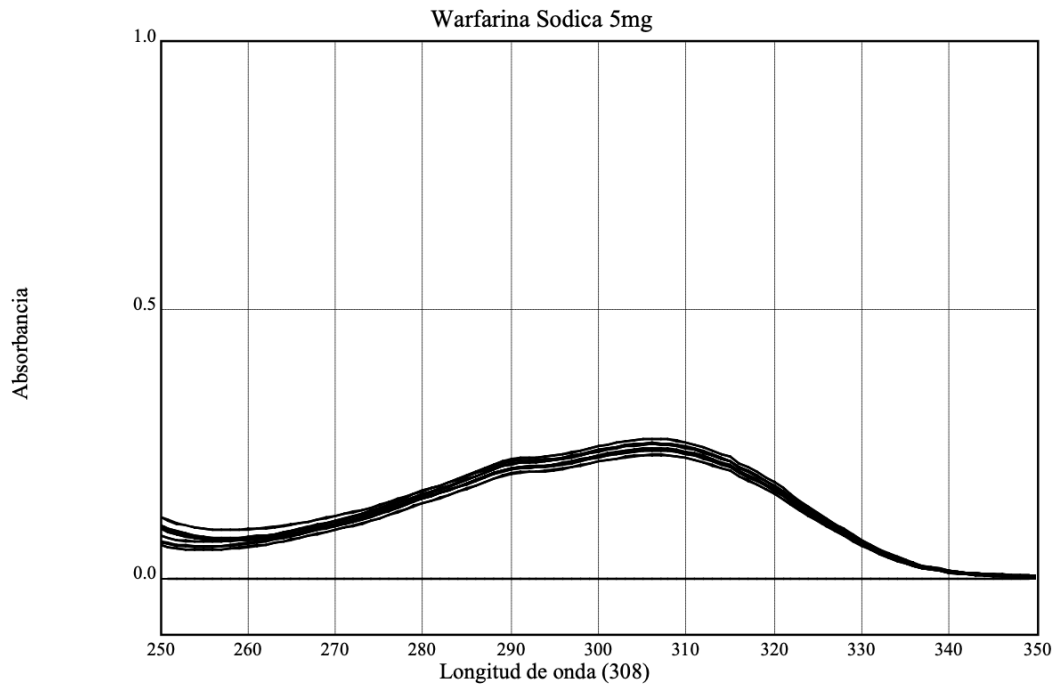


L. Gráfica para estándar de Warfarina sódica en espectrofotómetro marca Mapada



Scan Filter: 5
Scan Time: September 13 08:16:57 2024
Warfarina Sodica 5mg
STD precison
*Abs 1 = 0.2200 *Abs 2 = 0.2199
*Abs 3 = 0.2199 *Abs 4 = 0.2200
*Abs 5 = 0.2199 *Abs 6 = 0.2197

M. Gráfica para vasos de prueba de disolución de Warfarina Sódica 5 mg en disolutor marca Tianjin Guoming



Scan Filter: 5

Scan Time: September 13 11:16:56 2024

Warfarina Sodica 5mg

Muestras

*Abs 1 = 0.2492 *Abs 2 = 0.2415

*Abs 3 = 0.2381 *Abs 4 = 0.2301

*Abs 5 = 0.2424 *Abs 6 = 0.2401