

# **UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA**

**FACULTAD DE CIENCIAS Y HUMANIDADES**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA**



**CUALIFICACIÓN DE EQUIPO PARA EL ENSAYO DE DISOLUCIÓN EN  
EL LABORATORIO DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA  
DE LA UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA**

Andrea Sofía Aldana Molina

**Guatemala**

**2009**



**CUALIFICACIÓN DE EQUIPO PARA EL ENSAYO DE DISOLUCIÓN EN  
EL LABORATORIO DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA  
DE LA UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA**

# **UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA**

**FACULTAD DE CIENCIAS Y HUMANIDADES**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA**



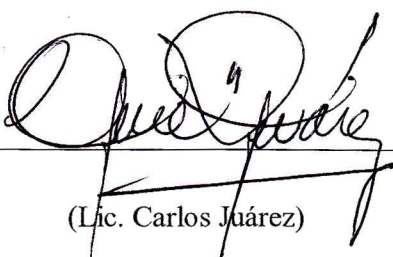
## **CUALIFICACIÓN DE EQUIPO PARA EL ENSAYO DE DISOLUCIÓN EN EL LABORATORIO DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA DE LA UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA**

Trabajo de investigación presentado por Andrea Sofía Aldana Molina para optar por el grado académico de Licenciatura en Química Farmacéutica

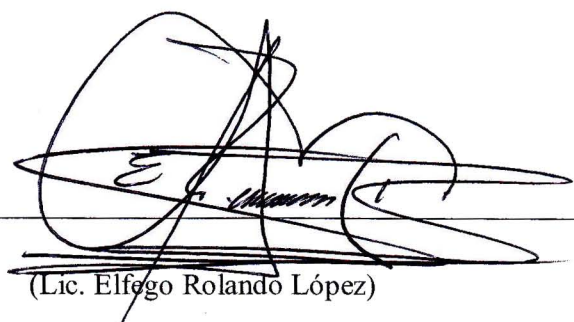
**Guatemala**

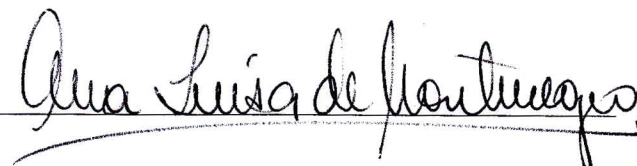
**2009**

Vo. Bo. :

(f) \_\_\_\_\_  
  
(Lic. Carlos Juárez)

Tribunal Examinador:

(f) \_\_\_\_\_  
  
(Lic. Elfege Rolando López)

(f) \_\_\_\_\_  
  
(Lda. Ana Luisa de Montenegro)

**Fecha** de aprobación: Guatemala, 29 de enero del 2010

# CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS .....	viii
RESUMEN .....	x
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO CONCEPTUAL .....	3
A. Antecedentes del problema. ....	3
B. Justificaciones.....	4
C. Planteamiento del problema. ....	5
D. Alcance y limitantes del problema.....	6
III. MARCO TEÓRICO .....	7
A. Disolución. ....	7
B. Disolutor.....	7
C. Aspectos generales del ensayo de disolución.....	9
D. Técnica analítica. ....	10
E. Interpretación de resultados en ensayo de disolución.....	12
F. Validación. ....	13
G. Cualificación del disolutor. ....	15
IV. MARCO METODOLÓGICO.....	18
A. Objetivos. ....	18
B. Hipótesis.....	18
C. Variables.....	19
D. Población y muestra.....	20
E. Procedimiento.....	20
F. Diseño de investigación. ....	26
G. Análisis estadístico.....	26

V.	MARCO OPERATIVO.....	27
A.	Recabación y tratamiento de los datos.....	27
B.	Recursos. ....	27
C.	Aspectos económicos.....	29
VI.	RESULTADOS.....	30
VII.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	49
VIII.	CONCLUSIONES.....	54
IX.	RECOMENDACIONES.....	55
X.	BIBLIOGRAFÍA.....	56
XI.	ANEXOS.....	59

# ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Aceptación 1(USP 2009:270).....	12
Tabla 2: Aceptación para muestras colectivas (USP 2009:270).....	13
Tabla 3: Aceptación de medidas físicas.....	20
Tabla 4: Control de medidas físicas de los vasos del disolutor.....	21
Tabla 5: Control de medidas físicas del Aparato 1 con canastas de acero inoxidable del disolutor (Ver Figura 1).....	21
Tabla 6: Control de medidas físicas del Aparato 2 con propelas de acero inoxidable o recubiertas con teflón del disolutor (Ver Figura 2).....	23
Tabla 7: Precisión de temperatura.....	24
Tabla 8: Precisión de rotación del eje.....	25
Tabla 9: Instrumento de control de la idoneidad.....	25
Tabla 10: Control de Software / hardware.....	25
Tabla 11: Funciones de interfaz .....	25
Tabla 12: Control de medidas físicas de los vasos originales del disolutor .....	30
Tabla 13: Resumen del control de medidas físicas de los vasos originales del disolutor; promedio, F y F crítica.....	31
Tabla 14: Control de medidas físicas de los vasos de repuesto del disolutor.....	32
Tabla 15: Resumen del control de medidas físicas de los vasos de repuesto del disolutor; promedio, F y F crítica.....	33
Tabla 16: Control de medidas físicas del Aparato 1 ejes de las canastas del disolutor.....	34
Tabla 17: Resumen del control de medidas físicas del Aparato 1 ejes de las canastas del disolutor; promedio, F y F crítica .....	35
Tabla 18: Control de medidas físicas del Aparato 1, canastas originales del disolutor.....	36
Tabla 19: Resumen del control de medidas físicas del Aparato 1, canastas originales del disolutor; promedio, F y F crítica.....	37

Tabla 20: Control de medidas físicas del Aparato 1, canastas de repuesto del disolutor .....	38
Tabla 21: Resumen del control de medidas físicas del Aparato 1, canastas de repuesto del disolutor; promedio, F y F crítica .....	39
Tabla 22: Control de medidas físicas del Aparato 2 con propela de acero inoxidable del disolutor .....	40
Tabla 23: Resumen del control de medidas físicas del Aparato 2 con propela de acero inoxidable del disolutor; promedio, F y F crítica.....	41
Tabla 24: Control de medidas físicas del Aparato 2 con propela recubierta con teflón del disolutor.....	42
Tabla 25: Resumen del control de medidas físicas del Aparato 2 con propela recubierta con teflón del disolutor; promedio, F y F crítica .....	43
Tabla 26: Precisión de temperatura con 500mL y 900mL de agua.....	44
Tabla 27: Resumen de la precisión de temperatura con 500mL y 900mL de agua; promedio, F y F crítica .....	44
Tabla 28: Medición de la rotación del eje a 50 revoluciones por minuto sin agua y con 900mL de agua .....	45
Tabla 29: Resumen de la medición de la rotación del eje a 50 revoluciones por minuto sin agua y con 900mL de agua; promedio, F y F crítica.....	45
Tabla 30: Medición de la rotación del eje a 100 revoluciones por minuto sin agua y con 900mL de agua .....	46
Tabla 31: Resumen de la medición de la rotación del eje a 100 revoluciones por minuto sin agua y con 900mL de agua; promedio, F y F crítica.....	46
Tabla 32: Porcentaje de la cantidad de prednisona etiquetado disuelto en 30 minutos a 50 RPM y 37 ° C con Aparato 1 y 2.....	47
Tabla 33: Resumen del porcentaje de la cantidad de prednisona etiquetado disuelto en 30 minutos a 50 RPM y 37 ° C con Aparato 1 y 2; promedio, F y F crítica .....	47
Tabla 34: Control de Software / hardware.....	48
Tabla 35: Funciones de interfaz; promedio, F y F crítica.....	48

# RESUMEN

Este trabajo de investigación tiene como objetivo cualificar el equipo para la evaluación de disolución Electrolab modelo No. TDT-08L, de la Universidad del Valle de Guatemala.

Se entiende por cualificación la acción de documentar pruebas que el equipo funcione según lo previsto y es capaz de funcionar consistentemente con las especificaciones establecidas. (Averell 2004: 20).

Para ello se evaluaron los parámetros de temperatura, precisión de rotación del eje, control de medidas físicas, la idoneidad del instrumento mediante estándares específicos y el control de software y hardware; para poder cualificar el equipo de disolución de tabletas corroborando su precisión y exactitud. El procedimiento del trabajo práctico es una recopilación de información de la USP 32, Averell 2004 y Ludwing 2007. Los datos obtenidos fueron analizados mediante estadística descriptiva y anovas de un solo factor.

Ya que todos los parámetros evaluados se encuentran dentro de especificaciones, se puede afirmar que el equipo para la evaluación de disolución Electrolab modelo No. TDT-08L de la Universidad del Valle de Guatemala, está cualificado operacionalmente bajo las condiciones especificadas en este trabajo.

También se realizó la traducción de los manuales del equipo para la evaluación de disolución modelo No. TDT-08L.

# I. INTRODUCCIÓN

La validación es un requisito de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) de Estados Unidos de Norteamérica, al igual que de La Comisión de Comunidades Europeas (EEC), los cuales establecen que la validación, debe reforzar las Buenas Prácticas de Manufactura (Rojas 1995: 1).

El objetivo principal de la validación analítica es asegurar que un procedimiento analítico seleccionado dará resultados reproducibles y confiables que sean adecuados para el propósito previsto. De ahí que sea necesario definir debidamente tanto las condiciones en que el procedimiento ha de emplearse como el objetivo previsto para el mismo. Estos principios se aplican a todos los procedimientos descritos en la farmacopea y también a los procedimientos no incluidos en la farmacopea pero que se utilizan en una fábrica (OMS 1992: 30-31).

Entendiéndose por validación, el establecimiento de evidencia documentada que proporciona un alto grado de certeza de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumpla con sus especificaciones y alcanza una calidad predeterminada, al referirse a un equipo en lugar de a un proceso el término que se emplea es cualificación (Rojas 1995: 49).

Se entiende por cualificación la acción de documentar pruebas de que el equipo funcione según lo previsto y es capaz de funcionar consistentemente con las especificaciones establecidas. (Averell 2004: 20).

La cualificación de equipos es parte de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP), y del RTCA 11.03.42:07 (Reglamento Técnico Centroamericano) el cual indica que se deben realizar y documentar las cualificaciones y validaciones de equipos de producción y control de calidad (Guatemala 2006: 49).

Es importante cualificar el equipo disolutor de tabletas modelo No. TDT-08L de la Universidad del Valle de Guatemala, ya que los analistas que utilizan el mismo deben tener la certeza de que las lecturas de sus aparatos y resultados son fiables. Cuando el resultado obtenido se encuentra fuera de especificaciones o no es el correcto, la sospecha inicial siempre recae en la muestra, la técnica de preparación o el método analítico empleado. El equipo rara vez es cuestionado. Los disolutores proporcionan resultados *IN VITRO* importantes y predicen resultados *IN VIVO*, ya que de la disolución va a depender la absorción del activo y por ende su acción farmacológica. Es por eso que para asegurar que el error en los resultados no provenga del equipo este debe ser cualificado. Lo que va a asegurar que el equipo va a operar correctamente y que los resultados son confiables.

Por ello se evaluaron los parámetros de temperatura, precisión de rotación del eje, control de medidas físicas, la idoneidad del instrumento mediante estándares específicos y el control de software y hardware; para poder cualificar el equipo de disolución de tabletas corroborando su precisión y exactitud. El procedimiento del trabajo práctico es una recopilación de información de la USP 32, Averell 2004 y Ludwing 2007.

## **II. MARCO CONCEPTUAL**

### **A. Antecedentes del problema.**

La validación es un tema que se remonta a los años 70, durante los años 1972 a 1978, se consideró como una regulación para satisfacer las exigencias de la FDA (Food and Drug Administration). En la fase intermedia de su desarrollo (1978 a 1983) se consideraron los primeros esfuerzos para mejorar los procesos (Rojas 1995: 4).

La FDA considera desde 1987 dentro de lo que es la validación, la cualificación de instalaciones (equipos) y la cualificación del desempeño (procesos y productos). Instituye que los estudios de cualificación de instalaciones establecen la confianza de que el equipo para elaboración de procesos y sistemas auxiliares son capaces, de forma coherente, del funcionamiento dentro de los límites establecidos y tolerancias. Después que los equipos de proceso se seleccionan, deben ser evaluados y probados para verificar que son capaces de operar satisfactoriamente dentro de los límites de funcionamiento que exige el proceso (FDA 1987).

La Comisión Europea establece desde 1999 que se deben realizar distintos tipos de cualificación: cualificación de la instalación, cualificación del funcionamiento, cualificación de la ejecución del proceso, cualificación de las instalaciones, sistemas y equipos establecidos (en uso). Detalla cada uno de los tipos de cualificación y como deben llevarse a cabo (Europa 2001:3-4).

1. Cualificación en Guatemala. De acuerdo con el RTCA 11.03.42:07 (Reglamento Técnico Centroamericano), se deben de realizar y documentar las cualificaciones y validaciones de equipos de producción y control de calidad (Guatemala 2006: 49).

2. Estudios anteriores en Guatemala. La *Guía para la validación de procesos en la manufactura de productos farmacéuticos y alimentos*, por Paola Inés Marroquín Tello, 1997, como proyecto de tesis, en el cual se revisaron algunos conceptos y procedimientos sobre la validación aplicados a procesos de formas farmacéuticas y alimenticias, así como, mostrar una metodología sencilla para colaborar con las industrias guatemaltecas (Marroquín 1997).

*Aspectos teóricos y metodológicos para la validación de procesos de manufactura* por Manuela Etelvina Tzep, 2007, como proyecto de tesis, contiene una investigación de los aspectos teóricos y metodológicos de la validación de procesos de manufactura, en la cual se plantean los principios de las normas de calidad, diagramas, gráficas y ejemplos de la calificación de instalaciones, funcionamiento, equipos y operación de procesos (Tzep 2007).

*Validación de procesos en la industria farmacéutica nacional*, por Berta Carolina Rojas Menéndez, 1995, es una tesis en la cual se establece la situación de los laboratorios nacionales y propone un manual de validación de procesos, el cual incluye la parte de cualificación de equipo (Rojas 1995).

## **B. Justificaciones.**

El ensayo de disolución es una prueba físico-química que determina la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas (Aguilar 2007:2-3). Para que un principio activo se pueda absorber y actuar dentro del organismo, primero se debe liberar de su forma farmacéutica y disolver en el medio que lo rodea; el disolutor es el equipo que permite simular este proceso para luego cuantificar la cantidad del principio activo disuelta en un tiempo determinado bajo las condiciones establecidas, de manera que se pueda garantizar un comportamiento similar en el paciente.

Los analistas deben tener la certeza que las lecturas efectuadas en los equipos respectivos generan resultados fiables, ya que éstos son el respaldo para la aprobación o

rechazo de una forma farmacéutica. Además al provenir el resultado de un aparato se cree que es mucho más exacto y preciso que si fuera de un analista.

Cuando el resultado obtenido se encuentra fuera de especificaciones o no es el correcto, la sospecha inicial siempre recae en la muestra, la técnica de preparación o el método analítico empleado. El equipo rara vez es cuestionado, debido a que éste no incluye error humano. Sin embargo si un aparato no está calibrado éste puede dar resultados incorrectos. Es por eso que para asegurar que los resultados que provenga del equipo sean exactos y precisos éste debe ser cualificado. La cualificación se define como evidencia documentada que proporciona un alto grado de garantía de que un instrumento específico ejecuta sus operaciones de acuerdo a las especificaciones del fabricante y las necesidades del usuario (Averell 2004: 19). Lo que asegura que el equipo opere correctamente y que los resultados sean confiables.

Para ello se evaluaron los parámetros de control de medidas físicas, temperatura, precisión de rotación del eje, idoneidad del instrumento mediante estándares específicos y el control de software y hardware; comprobando que se encuentran dentro de las especificaciones.

El equipo del Departamento de Química Farmacéutica de la Universidad del Valle de Guatemala debe cualificarse y realizar un manual de uso que asegure a los usuarios el uso correcto del equipo. Para asegurar el buen funcionamiento del equipo y prolongarle su vida útil, ya que por falta de instrucciones de uso se podría deteriorar. Además se podrá utilizar la información de esta investigación para cualificar otro equipo similar.

## **C. Planteamiento del problema.**

¿Cumple el equipo para ensayo de disolución Electrolab modelo No. TDT-08L del Departamento de Química Farmacéutica de la Universidad del Valle de Guatemala con las especificaciones establecidas para su cualificación?

## **D. Alcance y limitantes del problema.**

- Alcance:

En este estudio se evaluaron los parámetros de temperatura, precisión de rotación del eje, medidas físicas, la idoneidad del instrumento mediante estándares específicos y el control de software y hardware; para poder cualificar el equipo de disolución de tabletas modelo No. TDT-08L, de la Universidad del Valle de Guatemala, por lo tanto los datos son validos únicamente para este equipo.

Al final se elaboró un manual de uso del disolutor modelo No. TDT-08L.

Se podrá utilizar la información para cualificar otro equipo similar.

- Límites:

El estudio sólo incluye al disolutor de tabletas modelo No. TDT-08L, de la Universidad del Valle de Guatemala, restringiéndose únicamente a la cualificación del mismo.

La cualificación debe ser periódica, por lo que debe repetirse cada seis meses, de acuerdo con la USP.

Este estudio sólo incluye la cualificación de operación del disolutor, ya que la cualificación de instalación fue realizada por Instrumentación y Procesamiento Electrónico S.A. (IPESA).

El equipo únicamente esta cualificado para usarse a 37°C de temperatura, 50 RPM y 100 RPM y con 500mL y 900mL de volumen del medio.

## **III. MARCO TEÓRICO**

### **A. Disolución.**

El ensayo de disolución es una prueba físico-química que determina la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de la interfase líquida/sólida, la temperatura y la composición del solvente, asimismo podríamos afirmar que el ensayo de disolución es básico e imprescindible para la liberación de cada lote de las formas farmacéuticas sólidas fabricadas, empleándose fundamentalmente las modalidades de ensayo correspondientes al uso del aparato de propelas Aparato 2 ó al uso del aparato de canastas Aparato 1(Aguilar 2007:2-3).

Este ensayo se emplea para determinar el comportamiento de la disolución de los principios activos contenidos en una forma farmacéutica sólida de uso oral, estableciendo un criterio de evaluación de las propiedades físicas y biofarmacéuticas del producto. Los métodos descritos se aplican en las monografías que establecen un límite de principio activo disuelto bajo las especificaciones en las monografías individuales de cada producto. A menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente, este ensayo no se aplica a comprimidos cuyo rótulo indica que deben masticarse antes de ingerirse. Cuando se declara que un producto posee cubierta entérica y la monografía correspondiente incluye un ensayo de disolución o de disgregación que no es específico para productos con cubierta entérica, se aplica el ensayo para Productos de liberación retardada (ANMAT 2003: 1).

### **B. Disolutor.**

Estos constan generalmente de: 1 baño de disolución controlado por un termostato y una sonda de temperatura que controla que no existan fluctuaciones mayores a 0.5 °C en la temperatura del medio de disolución; disponen generalmente de 6 vasos de disolución normalmente de 1 litro de capacidad los cuales se recomienda que sean de vidrio, pero

existen también de plástico una vez el material sea inerte; 1 juego de 6 vasos (según corresponda) conteniendo al final cada uno 1 canasta si se trata de un equipo de disolución Aparato 1 ó propela si se trata de un equipo de disolución Aparato 2; tanto las canastas como las propelas deben cumplir ciertas especificaciones que se describen ampliamente en las diferentes farmacopeas y el material con el que se confeccionan no debe desprender partículas, ni reaccionar, ni absorber, ni adsorber la sustancia activa. Cada vástago gira a una velocidad predeterminada, regulada por un instrumento que controla las revoluciones por minuto (Aguilar 2007:6).

El aparato 1 (ver Figura 1) consta de: un vaso transparente provisto de una tapa, construido de vidrio u otro material inerte, un eje metálico y una canasta cilíndrica. El vaso debe estar parcialmente sumergido en un baño de agua que permita mantener la temperatura dentro del vaso a  $37,0 \pm 0,5$  °C durante el ensayo. Ninguna parte del equipo, ni el área donde está instalado, debe producir movimiento significativo, agitación o vibración más allá de la debida al elemento de agitación. El vaso es cilíndrico con fondo semiesférico y capacidad nominal de 1 litro. El vaso puede tener una tapa para retardar la evaporación. El equipo posee además, un dispositivo que permite seleccionar la velocidad de rotación de los ejes de acuerdo a lo especificado en la monografía correspondiente y mantenerla dentro de  $\pm 4$  % (ANMAT 2003: 1).

El comprimido o la cápsula se coloca en la canasta seca al comienzo de cada ensayo. Cuando la unidad de dosificación tiende a flotar se le puede enrollar unas pocas vueltas de un alambre inerte, para evitar que esto ocurra. En estos casos se debe evitar que el alambre sea colocado en forma ajustada lo que podría interferir con los resultados. Se pueden emplear otros dispositivos para evitar la flotación, siempre y cuando hayan sido debidamente validados. A menos que en la monografía correspondiente se especifique otro valor, la distancia entre el fondo del vaso y el canastillo se debe mantener a  $25.00 \pm 2.00$  mm durante el ensayo (ANMAT 2003: 1).

El aparato 2 es básicamente igual que el Aparato 1, pero en este caso el elemento de agitación es una propela que se ajusta a las especificaciones dadas en la Figura 2. La propela se coloca de tal modo que su eje vertical no se separe más de 2 mm, en cualquier

punto, del eje vertical del vaso y rote sin desviarse significativamente. A menos que en la monografía correspondiente se especifique otro valor, la distancia entre el borde inferior de la paleta y el fondo del vaso se debe mantener a  $25 \pm 2$  mm durante el ensayo. La propela puede recubrirse con un material inerte apropiado. El comprimido o la cápsula se coloca en el vaso, de modo que se deposite en el fondo, antes de que comience la rotación de la paleta. Cuando la unidad de dosificación tiende a flotar se le puede enrollar unas pocas vueltas de un alambre inerte, para evitar que esto ocurra. En estos casos se debe evitar que el alambre sea colocado en forma ajustada lo que podría interferir con los resultados. Se pueden emplear otros dispositivos para evitar la flotación, siempre y cuando hayan sido debidamente validados (ANMAT 2003: 1-2).

Los ensayos de disolución se han empleado desde el comienzo del desarrollo de la formulación y en fases posteriores a ésta, porque permite el estudio de los mecanismos de liberación del principio activo en las formulaciones de liberación controlada y no controlada y permite la obtención de un perfil de disolución predeterminado y reproducible. También es utilizado para evaluar los procesos de fabricación e identificar la influencia de las variables críticas en el proceso, permite la comparación y estudio de la calidad intralotes e interlotes, es un indicador de estabilidad del preparado farmacéutico y predice la biodisponibilidad y bioequivalencia in vitro de productos sólidos orales, ya que el ensayo de disolución debe corresponder con el de los lotes pilotos y con los que se hizo el ensayo clínico (Aguilar 2007:2-3).

Los objetivos de los ensayos de disolución son que la forma farmacéutica libere la máxima cantidad de fármaco vehiculizado, lo más cerca del 100% o del porcentaje especificado en cada caso y que la velocidad de liberación del lote sea uniforme para que todos sean clínicamente efectivos (Aguilar 2007:2-3).

### **C.Aspectos generales del ensayo de disolución.**

Las principales funciones del ensayo de disolución son: verificar la liberación del principio activo de la forma farmacéutica en el tiempo estipulado durante el desarrollo de un producto y en la evaluación de su estabilidad; verificación rutinaria de la calidad de la producción para asegurar la uniformidad entre los lotes producidos; verificación de la

bioequivalencia, es decir producción de medicamentos con la misma biodisponibilidad desde que se fabricaron los lotes pilotos así como los que se fabrican a lo largo de toda la existencia del producto; guía para el desarrollo de nuevas formulaciones en las diferentes etapas y procesos de fabricación; ayuda a seleccionar excipientes; asiste en cumplir los requisitos legales; ayuda a controlar parámetros de manufactura (presión de compresión, solvente residual, nivel de humedad); ayuda a evaluar e interpretar posible riesgos *IN VIVO* debido a cambios en el lugar de fabricación, cambios en formulación, cambios en proceso, nuevas potencias (diferentes concentraciones); para productos de liberación controlada provee evidencia de características de liberación retardada en productos con cubierta entérica, provee evidencia de un perfil de liberación que es lento y controlado, provee información necesaria para poder establecer correlaciones *IN VITRO-IN VIVO* (Aguilar 2007:2-3).

El ensayo de disolución se desarrolló inicialmente para las formas farmacéuticas orales, pero ahora el rol del ensayo de disolución se ha extendido a los estudios de liberación de los principios activos en otras formas farmacéuticas como sistemas semisólidos tópicos, transdérmicos y supositorios. El ensayo de disolución se realizó principalmente debido a que el ensayo de desintegración no garantizaba que la formulación libere el fármaco, ya que los comprimidos deben primero disolverse (después de desintegrarse) en el tracto gastrointestinal para absorberse (Aguilar 2007:2-3).

## **D. Técnica analítica.**

Cada muestra extraída del medio de disolución deberá analizarse para cuantificar el fármaco disuelto, debiéndose emplear el método analítico que la farmacopea vigente indique para ello. Durante el desarrollo de la técnica analítica, la FDA recomienda que la disolución se evalúe en condiciones fisiológicas, si es posible. Esto permitirá relacionar los resultados de disolución con el comportamiento del producto *in vivo* (Aguilar 2007:8).

Según Aguilar 2007, normalmente en la industria farmacéutica interesa obtener 2 tipos de datos:

1. Porcentaje disuelto. Cantidad de principio activo disuelto en un determinado tiempo. Generalmente se utiliza para productos de liberación inmediata. También es un análisis rutinario de control de calidad sobre producto acabado que realizan los laboratorios de control de calidad (Aguilar 2007:8).

2. Perfil de disolución. Es el caso particular del ensayo de disolución que consiste en tomar muestras intermedias durante toda la duración del mismo, con el fin de obtener una curva de disolución del principio activo. Se puede realizar un cálculo logarítmico para efectuar estudios comparativos entre curvas. Generalmente se utilizan los perfiles de disolución para productos de liberación prolongada que requieren por lo menos 3 puntos de muestreo cubriendo el perfil de disolución. El ensayo con toma de muestra en dos tiempos puede requerirse para fármacos de liberación inmediata de índice terapéutico estrecho. Los perfiles de disolución también se utilizan para aceptar la similitud de dos o más productos después de cambios basados en SUPAC (Scale Up and Post-Approval Changes). También son utilizados para realizar estudios de bioequivalencia (Aguilar 2007:8).

Los estudios de bioequivalencia pretenden demostrar que dos formulaciones del mismo principio activo son terapéuticamente equivalentes y, por tanto, intercambiables. Constituyen la base para la autorización de la comercialización de los fármacos genéricos, que son formulaciones del mismo principio activo con un precio bastante inferior a los fármacos de marca, siendo ésta la principal justificación de su existencia. Su precio es inferior ya que la inversión económica realizada por el laboratorio farmacéutico para su desarrollo y comercialización es menor que en el caso de los medicamentos innovadores, ya que no es necesario demostrar la eficacia y la relación beneficio/riesgo del producto, ni se descubren las indicaciones para las que se va a utilizar el medicamento. En la mayoría de los casos, basta con demostrar que las concentraciones plasmáticas alcanzadas son similares a las que se alcanzan con el producto original (Abad 2006:70).

Los estudios de bioequivalencia *IN VITRO* o perfiles de disolución se deben llevar a cabo en 12 unidades individuales de la forma farmacéutica innovadora y 12 unidades

individuales de la forma farmacéutica genérica. Se deben utilizar los lotes de más reciente fabricación. Y se deben obtener por lo menos de 3 a 4 puntos en la curva, se recomienda muestrear a los 15, 30, 45 y 60 minutos, pero esto puede variar dependiendo del principio activo. Utilizando las medias en cada punto de la curva se calcula el factor de similitud y factor de diferencia. De ser posible las condiciones de la prueba de disolución deben ser condiciones fisiológicas (FDA 1997: 9).

## **E. Interpretación de resultados en ensayo de disolución.**

1. Formas de liberación inmediata. A menos que se especifique de otra manera en la monografía individual, se cumplen los requerimientos si las cantidades de ingrediente activo disuelto de la unidad de dosificación en el ensayo están de acuerdo con la tabla de Aceptación 1. Continuar con las pruebas a través de las tres etapas a menos que los resultados se ajustan a S1 o S2. La cantidad Q es la cantidad de ingrediente activo disuelta especificada en la monografía individual, expresada como un porcentaje del contenido etiquetado en la unidad de dosificación; el 5%, 15% y 25% valores en la tabla de Aceptación 1, son porcentajes del contenido etiquetado; para que estos valores y Q estén en los mismos términos(USP 2009:270).

**Tabla 1: Aceptación 1(USP 2009:270)**

Etapas	Número de pruebas	Criterios de aceptación
S1	6	Cada unidad no es menor de $Q+5\%$
S2	6	El promedio de las 12 unidades (S1+S2) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor que $Q-15\%$
S3	12	El promedio de las 24 unidades (S1+S2+S3) es igual o mayor que Q, no más de dos unidades son menores que $Q-15\%$ y ninguna unidad es menor que $Q-25\%$

2. Formas de liberación inmediata muestras colectivas. A menos que se especifique de otra manera en la monografía individual, se cumplen los requerimientos si las

cantidades de ingrediente activo disuelto de las muestras Colectivas en el ensayo están de acuerdo con la tabla de Aceptación para Muestras colectivas. Continuar con las pruebas a través de las tres etapas a menos que los resultados se ajustan a S1 o S2. La cantidad Q es la cantidad de ingrediente activo disuelta especificada en la monografía individual, expresaba como un porcentaje del contenido etiquetado en la unidad de dosificación (USP 2009:270).

**Tabla 2: Aceptación para muestras colectivas (USP 2009:270)**

Etapa	Número de pruebas	Criterios de aceptación
S1	6	El promedio de la cantidad disuelta no es menos que $Q+10\%$
S2	6	El promedio de la cantidad disuelta ( $S1+S2$ ) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor que $Q+5\%$
S3	12	El promedio de la cantidad disuelta ( $S1+S2+S3$ ) es igual o mayor que Q.

## F. Validación.

Validación es el establecimiento de evidencia documentada que proporciona un alto grado de certeza de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumpla con sus especificaciones y alcanza una calidad predeterminada (Rojas 1995: 49).

El control analítico de un producto farmacéutico, o de los ingredientes específicos del producto, es necesario para asegurar la inocuidad y eficacia del producto durante todas las fases de su período de actividad, incluyendo el almacenamiento, la distribución y el uso. Idealmente, esta vigilancia debe efectuarse de conformidad con especificaciones establecidas y comprobadas durante la elaboración del producto. Con esto se asegura que las especificaciones de calidad sean aplicables al material farmacéutico usado para establecer las características biológicas de las sustancias activas, como también a las formas farmacéuticas comercializadas. Cuando se completa la evaluación biomédica del

producto, la aceptabilidad de todos los lotes subsiguientes será juzgada exclusivamente sobre la base de esas especificaciones (OMS 1992: 30-31).

El objetivo principal de la validación analítica es asegurar que un procedimiento analítico seleccionado dará resultados reproducibles y confiables que sean adecuados para el propósito previsto. De ahí que sea necesario definir debidamente tanto las condiciones en que el procedimiento ha de emplearse como el objetivo previsto para el mismo. Estos principios se aplican a todos los procedimientos descritos en la farmacopea y también a los procedimientos no incluidos en la farmacopea pero que se utilizan en una fábrica (OMS 1992: 30-31).

1. Validación prospectiva. Es el establecimiento de documentación para evidenciar que un proceso o sistema hace lo que pretende hacer, basado en el análisis de datos recopilados al desarrollar un plan experimental o protocolo de validación. Este método de validación, se emplea en la formulación de un producto nuevo (Rojas 1995: 49).

2. Validación retrospectiva. Es el establecimiento de documentación, para evidenciar que un proceso o sistema, hace lo que pretende hacer, basado en la recopilación y análisis de información o datos históricos. Es el estudio de productos que han sido manufacturados por un tiempo considerable mediante un proceso bien establecido, utilizando solamente los datos recopilados de manera rutinaria de los productos (Rojas 1995: 49-50).

3. Cualificación. Es una acción para demostrar que un sistema o equipo hace lo que pretende hacer (Rojas 1995: 50).

a. Cualificación de instalaciones (IQ). Es la verificación documentada de que todos los puntos clave o críticos de la instalación, cumplen con las recomendaciones, límites establecidos y tolerancias del fabricante (Rojas 1995: 50).

b. Cualificación operacional (OQ). Es la verificación documentada de que el sistema o subsistema opera según lo preestablecido a lo largo de los rangos de operación especificados (Rojas 1995).

c. Cualificación de desempeño (PQ). Es la demostración de que un equipo de medición produce resultados dentro de los límites especificados por un estándar de referencia dentro de un rango de medición (Rojas 1995: 50-51).

## **G.Cualificación del disolutor.**

Con el fin de tener un alto grado de certeza de que el equipo de disolución es consistente y preciso en su rendimiento, se requiere la validación del mismo. La validación se define como evidencia documentada que proporciona un alto grado de garantía de que un instrumento específico realiza de acuerdo a las especificaciones del fabricante y las necesidades del usuario. La validación se logra mediante la realización de una serie de actividades, para un equipo de disolución, se obtiene a través de la cualificación de instalación y cualificación operativa antes mencionadas, en este trabajo nos centraremos en la cualificación operacional (Averell 2004: 19).

1. Cualificación operacional. La cualificación operacional consiste en documentar pruebas de que el equipo funcione según lo previsto y es capaz de funcionar consistentemente con las especificaciones establecidas (Averell 2004: 20).

La cualificación operativa de un equipo de disolución debe incluir las siguientes comprobaciones (Averell 2004: 20):

a. Adecuación del sistema (calibración). Una prueba de la idoneidad del sistema utilizando calibradores USP debe llevarse a cabo durante las pruebas de cualificación operativa. Los calibradores utilizados para la prueba son tabletas desintegrables (prednisona) y tabletas no disintegrables (ácido salicílico). La prueba se considera exitosa si el porcentaje de fármaco liberado a 30 minutos cae dentro de un rango preestablecido. Los rangos para cada combinación de aparatos y calibradores a 50 ó 100 RPM son establecidos por la USP y son diferentes para cada lote de calibradores. Esta prueba debe ser realizada para cada uno de los vasos contenidos en el equipo de disolución. Para que la calibración del vaso sea aceptable, este debe proporcionar, individualmente, la liberación del fármaco aceptable. Las alícuotas de la muestra retirada de los vasos, son analizados según procedimientos analíticos como

espectrofotometría UV / Vis, HPLC, etc. (en función de la monografía) (Averell, 2004: 20). Idealmente esta prueba debería realizarse cada seis meses (USP 2009).

El 20 de noviembre del 2009 se publicaron en la USP cambios en el ensayo de verificación de adecuación de disolución. A partir de 1 de diciembre del 2009, ya no se requiere el uso de estándares de ácido salicílico para los Aparatos 1 y 2 (USP 2009).

b. Validación automatizado versus procedimientos manuales

- 1) Comunicación software / hardware. Compruebe que el software permite controlar con precisión el hardware (Averell 2004: 21).
- 2) Funciones de interfaz del operador. Compruebe que el sistema puede ser controlado con precisión a través de funciones pre-definidas por el fabricante. Por ejemplo, pruebas de interfaz de operador, puede incluir confirmar que todas las opciones de menú están disponibles y de que un archivo puede ser creado con éxito y modificados (Averell 2004: 21). Esta prueba puede realizarse una vez al año.

c. Validación de métodos analíticos empleados en análisis cuantitativo de muestras de disolución. Los métodos de análisis utilizados para realizar el análisis de la disolución deben ser validados. En general, este método de validación no es parte de la calificación operativa del equipo de disolución. Sin embargo, los métodos validados deben ser empleados para analizar las muestras retiradas como parte de las pruebas de idoneidad del sistema realizado durante la calificación operativa (Averell 2004: 21).

d. Estudio de distribución de temperatura. Un estudio de la distribución de la temperatura debe ser llevado a cabo durante la calificación operativa. El estudio deberá incluir el mapeo de la temperatura de cada vaso que figura dentro del equipo de disolución. Ya que existen distintos tipos de equipo de disolución, la temperatura del Aparato 1, 2, 3 y 4 deben permanecer a  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; de la temperatura de los aparatos que 5 y 6 deberán permanecer en  $32\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Averell 2004: 21). Se debe utilizar un termómetro calibrado y trazable hacia un estándar nacional, esta prueba debe realizarse cada seis meses (Ludwing 2007:254-255).

e. Estudio de velocidad de rotación. Un estudio de la velocidad de rotación debe realizarse durante la cualificación operativa. El estudio debe incluir una medición de la velocidad de la rotación del eje para cada vaso que figura en el equipo de disolución. La velocidad debe medirse utilizando un tacómetro durante 30 minutos o el tiempo especificado en la monografía individual, el que sea mayor. La velocidad de la rotación del eje debe ser verificado para ser  $\pm 4\%$  de la velocidad especificada en la monografía (Averell 2004: 21). Esta prueba debe realizarse cada seis meses y los instrumentos utilizados para realizarla deben ser calibrados y trazables hacia un estándar nacional (Ludwing 2007:254-255).

f. Control de medidas físicas del disolutor. También se pueden realizar otros estudios como el control de medidas físicas que se detalla dentro del procedimiento, éstas deben cumplir con las especificaciones USP. Únicamente la medida del control de centrado debe realizarse antes de cada ensayo, las demás pueden realizarse una vez al año (Ludwing 2007:254-255).

Los instrumentos para realizar las mediciones deben ser calibrados y trazables hacia un estándar nacional (Ludwing 2007:254-255).

## IV. MARCO METODOLÓGICO

### A. Objetivos.

1. Objetivos generales:

- Cualificar el equipo para la evaluación de disolución modelo No. TDT-08L, de la Universidad del Valle de Guatemala.
- Traducir el manual de procedimientos para el uso del disolutor modelo No. TDT-08L.
- Generar información válida y confiable que permita utilizar el equipo disolutor modelo No. TDT-08L de acuerdo a los requerimientos de GMP.

2. Objetivos específicos:

- Elaborar mediciones de la precisión de la temperatura en los vasos.
- Determinar que la precisión de rotación del eje, no exceda un  $\pm 4\%$  de error.
- Determinar la idoneidad del instrumento mediante estándares de Prednisona.
- Demostrar que el software controla con precisión el hardware.
- Comprobar que el sistema puede ser controlado con precisión a través de las funciones definidas por el fabricante.

### B. Hipótesis.

Los parámetros de cualificación para el equipo disolutor de tabletas modelo No. TDT-08L, de la Universidad del Valle de Guatemala, que serán evaluados se encuentran dentro de los límites especificados para que el equipo sea cualificado.

## C. Variables.

- Apariencia física del vaso
- Altura del vaso de un litro de capacidad
- Diámetro interior del vaso de un litro de capacidad
- Medición de la distancia de la canasta al fondo del vaso
- Centrado del eje de la canasta (diferencia entre el eje de la varilla y el eje del vaso)
- Diámetro del eje de la canasta
- Diámetro externo de la canasta
- Diámetro interno de la canasta
- Altura de la tapa de la canasta
- Apertura de la canasta
- Altura de la canasta
- Altura de la apertura de la pantalla de la canasta
- Medición de la distancia del agitador al fondo del vaso
- Centrado del agitador (diferencia entre el eje de la varilla y el eje del vaso)
- Diámetro del eje del agitador
- Grosor de la propela del agitador
- Largo de la propela del agitador
- Altura de la propela del agitador
- Base de la propela del agitador
- Precisión de temperatura
- Precisión de rotación del eje
- Tasa de disolución del STD de tabletas desintegrantes de Prednisona
- Control de Software / hardware
- Funciones de interfaz

## D. Población y muestra.

El equipo para ensayo de disolución del laboratorio del Departamento de Química Farmacéutica de la Universidad del Valle de Guatemala, modelo No. TDT-08L.

## E. Procedimiento

1. Se realizó una revisión de literatura en cuanto a validación y cualificación de equipos para ensayo de disolución.
2. Se seleccionó y ordenó la información obtenida sobre la validación y cualificación de los equipos para ensayo de disolución.
3. Se elaboró un plan de trabajo, en el que se describen las actividades a realizar y el tiempo aproximado en semanas que tomara el trabajo.
4. Se seleccionaron las variables a evaluar con base en la información obtenida de la revisión bibliográfica.
5. Trabajo práctico: el procedimiento del trabajo práctico es una recopilación de información de la USP 32, Averell 2004 y Ludwing 2007.

Medidas físicas: el control de medidas físicas de los vasos del disolutor, control de medidas físicas del Aparato 1 con canastas del disolutor y control de medidas físicas del Aparato 2 con propelas del disolutor se realizaron de acuerdo a la Tabla 3 Aceptación de medidas físicas. Continuar con las pruebas a través de las tres etapas a menos que los resultados se ajusten a E2.

**Tabla 3: Aceptación de medidas físicas.**

Etapa	Pruebas	Criterios de aceptación
E1	Se realizarán todas las medidas físicas.	Se debe volver a realizar las medidas físicas para obtener datos en duplicado.
E2	Se volverán a realizar todas las medidas físicas por segunda vez.	Todas las medidas físicas (E1 y E2) se encuentran dentro de los límites de especificación.
E3	Se volverán a realizar las medidas físicas que se encuentren fuera de	El promedio de las medidas físicas (E1, E2 y E3) se encuentra dentro de los límites

**Continuación de Tabla 3**

Etapa	Pruebas	Criterios de aceptación
E3	especificación.	de especificación.

**Tabla 4: Control de medidas físicas de los vasos del disolutor**

Prueba	Especificaciones
Apariencia física del vaso	Debe ser cilíndrico, con fondo hemisférico de vidrio u otro material inerte. El material debe ser transparente, no debe absorber, reaccionar o interferir con el espécimen de ensayo.
Altura del vaso de un litro de capacidad	160mm-210mm
Diámetro interior del vaso de un litro de capacidad	98mm-106mm

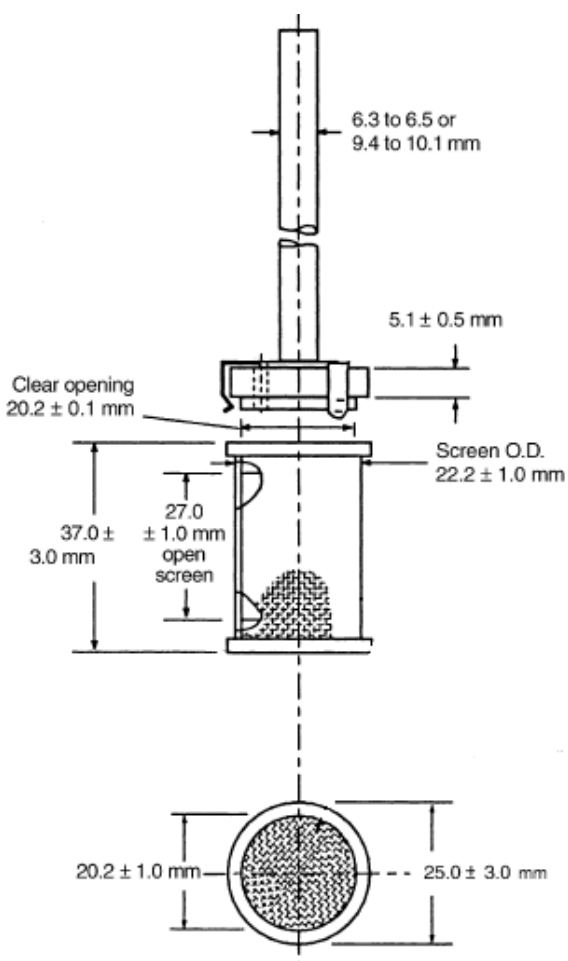
**Tabla 5: Control de medidas físicas del Aparato 1 con canastas de acero inoxidable del disolutor (Ver Figura 1)**

Prueba	Especificaciones
Medición de la distancia de la canasta al fondo del vaso	25.0mm ± 2.0mm
Centrado del eje (diferencia entre el eje de la varilla y el eje del vaso)	<2.0mm
Eje debe guardar máximo 2mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso de manera que rote suavemente sin fluctuaciones significativas	<2.0mm
Diámetro del eje de la canasta	6.3mm-6.5mm ó 9.4mm-10.1mm

## Continuación de Tabla 5

Prueba	Especificaciones
Diámetro externo de la canasta	25.0mm±3.0mm
Diámetro interno de la canasta	20.2mm±1.0mm
Altura de la tapa de la canasta	5.1mm±0.5mm
Apertura de la canasta	20.2mm±1.0mm
Altura de la canasta	37.0mm±3.0mm
Altura de la apertura de la pantalla de la canasta	27.0mm±1.0mm

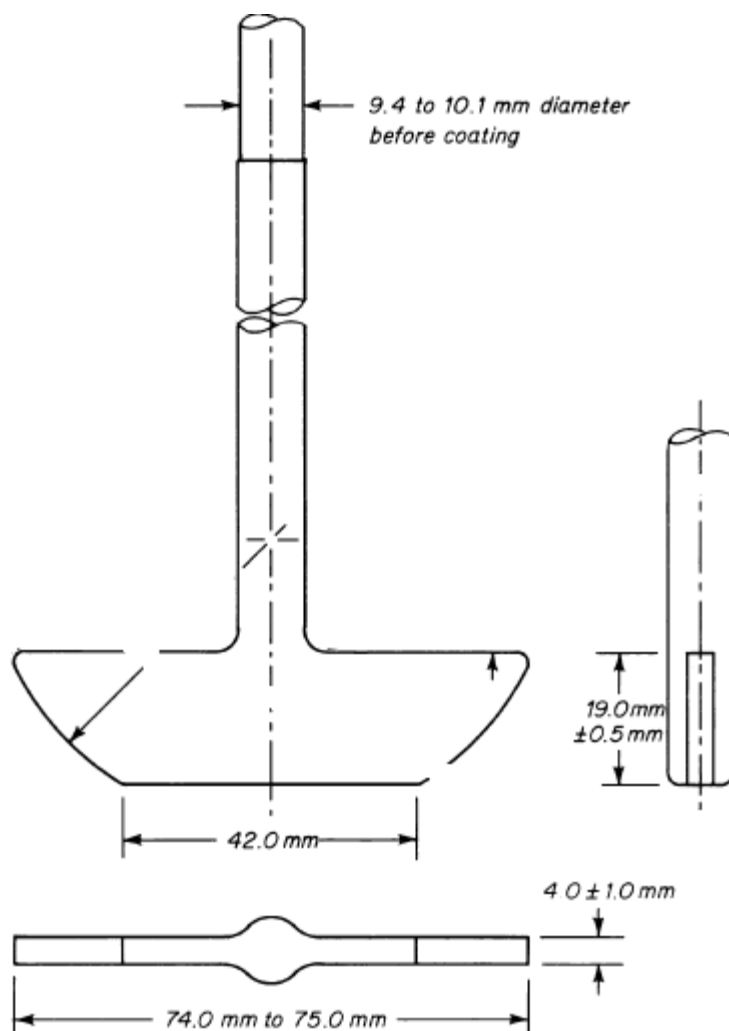
Figura 1: Medidas físicas de las canastas, Aparato 1



**Tabla 6: Control de medidas físicas del Aparato 2 con propelas de acero inoxidable o recubiertas con teflón del disolutor (Ver Figura 2)**

<b>Prueba</b>	<b>Especificaciones</b>
Medición de la distancia del agitador al fondo del vaso	25.0mm ± 2.0mm
Centrado del agitador (diferencia entre el eje de la varilla y el eje del vaso)	<2.0mm
Eje debe guardar máximo 2mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso de manera que rote suavemente sin fluctuaciones significativas	<2.0mm
Diámetro del eje del agitador	9.4mm-10.1mm
Grosor de la propela del agitador	4.0mm±1.0mm
Largo de la propela del agitador	74.0mm-75.0mm
Altura de la propela del agitador	19.0mm±0.5mm
Base de la propela del agitador	42.0mm

**Figura 2: Medidas físicas de las propelas, Aparato 2**



**Tabla 7: Precisión de temperatura**

Procedimiento de ensayo	de	Medición de la temperatura en cada uno de los vasos, cambio de vaso cada 30 segundos. Se tomarán lecturas con 500mL y 900mL de agua. Se trabajará en triplicado.
Límites de aceptación		37 °C ± 0.5°C

**Tabla 8: Precisión de rotación del eje**

Procedimiento de ensayo	de	Medición de la rotación del eje a 50 y 100 revoluciones por minuto. Se tomaran lecturas sin agua y con 900mL de agua. Se trabajará en triplicado.
Límites de aceptación		±4%

**Tabla 9: Instrumento de control de la idoneidad**

Procedimiento de ensayo	de	Medición de la tasa de disolución mediante STD tabletas desintegrantes de Prednisona  30 minutos a 37 ° C.
Límites de aceptación		Especificación de estándares propias de cada lote (Ver Anexo)

**Tabla 10: Control de Software / hardware**

Procedimiento de ensayo	de	Compruebe que el software controla con precisión el hardware. Se comprobara que controla RPM, TIME Y TEMP.
-------------------------	----	--

**Tabla 11: Funciones de interfaz**

Procedimiento de ensayo	de	Compruebe que el sistema puede ser controlado con precisión a través de las funciones predefinidas por el fabricante. Se comprobara que funcionan F1, F2, dígitos de incremento y decremento, OPTN, START, STOP, LIFT y DOWN.
-------------------------	----	---

6. Se llevó a cabo el muestreo y se recolectaron todos los datos obtenidos de la fase experimental.
7. Se tabularon los datos, se realizó un análisis y se discutió los resultados.

## **F. Diseño de investigación.**

Este estudio es de tipo cuasi experimental ya que no se puede realizar una distribución aleatoria de las variables. Se realizará la comparación entre los resultados obtenidos de la fase experimental y los valores teóricos (Thompson 2000: 184). A manera de comprobar que todos los parámetros a evaluar se encuentran dentro de los límites especificados para que el equipo disolutor de tabletas modelo No. TDT-08L, de la Universidad del Valle de Guatemala sea cualificado.

## **G. Análisis estadístico.**

Los datos obtenidos, se presentan mediante tablas, se calcularon las medias, desviaciones estándar y se realizó una comparación de medias en cuanto a las variables temperatura, revoluciones por minuto y medidas físicas con una Anova de un solo factor. Para los cálculos de las Anovas y las desviaciones estándar se utilizó el programa de Excel con la ayuda de Analysis Toolpack.

## **V. MARCO OPERATIVO**

### **A. Recabación y tratamiento de los datos.**

Se ejecutarán pruebas al disolutor de tabletas modelo No. TDT-08L, de la Universidad del Valle de Guatemala, para comprobar que los siguientes parámetros a evaluar se encuentran dentro de los límites aceptables:

- Control de medidas físicas
- Precisión de temperatura
- Precisión de rotación del eje
- Instrumento de control de la idoneidad (cuantificación de la concentración de STD de Prednisona ver Anexo)
- Control de Software / hardware
- Funciones de interfaz

Los resultados se tabularon y fueron comparados con su especificación. Los datos obtenidos, se presentan mediante estadística descriptiva, para la cual se utilizaron tablas, se calcularon las medias, desviaciones estándar y se realizó una comparación de medias en cuanto a las variables temperatura, revoluciones por minuto y medidas físicas con una Anova. Para los cálculos de Anovas y las desviaciones estándar se utilizó el programa de Excel con la ayuda de Analysis Toolpack.

### **B. Recursos.**

1. Recursos humanos:

Autor                      Andrea Sofia Aldana Molina

Asesor                      Lic. Carlos Juárez

Asesor estadístico      Dr. Francisco Ureta

Colaboradores Lic. Elfego Rolando López

Lda. Ana Luisa de Montenegro

Lda. Ma. del Rosario Escobar de Cifuentes

Instrumentación y Procesamiento Electrónico S.A. (IPESA)

Ing. Annelisse Balsells de Martini

## 2. Recursos materiales:

### a. Equipo

- Balanza analítica
- Cronómetro
- Disolutor modelo No. TDT-08L
- Espectrofotómetro UV-VIS
- Potenciómetro
- Tacómetro
- Termómetro
- Vernier

### b. Materiales y cristalería de laboratorio

- Balones aforados de 50mL, 2000mL
- Beakers
- Papel filtro 0.45 $\mu$ m
- Pipetas volumétricas
- Probeta de 500mL

### c. Reactivos

- Fosfato monobásico de potasio
- Hidróxido de sodio
- STD Tabletas desintegrantes de Prednisona

La investigación se llevará a cabo en las instalaciones del laboratorio de Química Farmacéutica de la Universidad del Valle de Guatemala.

### **C.Aspectos económicos.**

Estimación de los costos de servicios y materiales necesarios para el desarrollo del trabajo de investigación

<b>Servicios y materiales</b>	<b>Costo (Q.)</b>	<b>Financiamiento</b>
Impresora	500.00	Investigador
Materiales de oficina	500.00	Investigador
Reactivos y materiales de laboratorio	500.00	UVG
Transporte y gasoline	1,500.00	Investigador
Uso de computadora	500.00	Investigador
Uso de equipo	500.00	UVG
STD Tabletas desintegrantes de Prednisona	1,836.80	UVG
STD Tabletas no desintegrantes de Ácido Salicílico	1,590.80	UVG
<b>Total</b>	<b>7,427.60</b>	

## VI. RESULTADOS

**Tabla 12: Control de medidas físicas de los vasos originales del disolutor**

Medición	Ensayo	Especificaciones	Cumple								
			Vaso E 09118-1 ±0.01mm	Vaso E 09118-2 ±0.01mm	Vaso E 09118-3 ±0.01mm	Vaso E 09118-4 ±0.01mm	Vaso E 09118-5 ±0.01mm	Vaso E 09118-6 ±0.01mm	Vaso 7 (sin codificación) ±0.01mm	Vaso E 09118-8 ±0.01mm	
1	Vaso	Debe ser cilíndrico, con fondo hemisférico, de vidrio.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
1	Altura del vaso de un litro de capacidad	160mm-210mm	171.41 Cumple	171.77 Cumple	171.85 Cumple	171.86 Cumple	171.44 Cumple	171.55 Cumple	171.96 Cumple	171.98 Cumple	
2			171.39 Cumple	171.84 Cumple	171.84 Cumple	171.87 Cumple	171.45 Cumple	171.58 Cumple	171.99 Cumple	171.98 Cumple	
1	Diámetro interior del vaso de un litro de capacidad	98mm-106mm	101.65 Cumple	101.57 Cumple	101.25 Cumple	101.65 Cumple	102.64 Cumple	101.88 Cumple	102.54 Cumple	101.14 Cumple	
2			101.75 Cumple	101.60 Cumple	101.5 Cumple	101.46 Cumple	102.66 Cumple	101.38 Cumple	102.56 Cumple	101.18 Cumple	

**Tabla 13: Resumen del control de medidas físicas de los vasos originales del disolutor; promedio, F y F crítica**

Ensayo	Especificaciones	Cumple		
		Promedio	F	F crit
<b>Vaso</b>	Debe ser cilíndrico, con fondo hemisférico.	Cumple	N/A	N/A
<b>Altura del vaso de un litro de capacidad</b>	160mm-210mm	171.74 ±0.01mm Cumple	232.74	3.50
<b>Diámetro interior del vaso de un litro de capacidad</b>	98mm-106mm	101.78 ±0.01mm Cumple	25.46	3.50

**Tabla 14: Control de medidas físicas de los vasos de repuesto del disolutor**

Medición	Ensayo	Especificaciones	Cumple										
			Vaso 1 ±0.01mm	Vaso 2 ±0.01mm	Vaso 3 ±0.01mm	Vaso 4 ±0.01mm	Vaso 5 ±0.01mm	Vaso 6 ±0.01mm	Vaso 7 ±0.01mm	Vaso 8 ±0.01mm	Vaso 9 ±0.01mm	Vaso 10 ±0.01mm	Vaso 11 ±0.01mm
1	Vaso	Debe ser cilíndrico, con fondo hemisférico, de vidrio.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
1	Altura del vaso de un litro de capacidad	160mm-210mm	171.68 Cumple	171.90 Cumple	171.44 Cumple	171.70 Cumple	171.96 Cumple	171.72 Cumple	171.91 Cumple	171.72 Cumple	171.70 Cumple	171.79 Cumple	171.79 Cumple
2			171.70 Cumple	171.95 Cumple	171.52 Cumple	171.73 Cumple	171.97 Cumple	171.73 Cumple	171.94 Cumple	171.73 Cumple	171.71 Cumple	171.80 Cumple	171.82 Cumple
1	Diámetro interior del vaso de un litro de capacidad	98mm-106mm	101.90 Cumple	102.33 Cumple	102.47 Cumple	102.82 Cumple	101.74 Cumple	102.62 Cumple	102.02 Cumple	101.91 Cumple	101.99 Cumple	102.18 Cumple	102.04 Cumple
2			101.85 Cumple	102.53 Cumple	102.24 Cumple	102.68 Cumple	101.62 Cumple	102.70 Cumple	101.89 Cumple	101.88 Cumple	101.95 Cumple	102.12 Cumple	101.69 Cumple

**Tabla 15: Resumen del control de medidas físicas de los vasos de repuesto del disolutor; promedio, F y F crítica**

Ensayo	Especificaciones	Cumple		
		Promedio	F	F crit
<b>Vaso</b>	Debe ser cilíndrico, con fondo hemisférico.	Cumple	N/A	N/A
<b>Altura del vaso de un litro de capacidad</b>	160mm-210mm	171.77 ±0.01mm Cumple	66.78	2.85
<b>Diámetro interior del vaso de un litro de capacidad</b>	98mm-106mm	102.14 ±0.01mm Cumple	19.60	2.85

**Tabla 16: Control de medidas físicas del Aparato 1 ejes de las canastas del disolutor**

Medición	Ensayo	Especificaciones	Cumple							
			Eje E 09118-1 ±0.02mm	Eje E 09118-2 ±0.02mm	Eje E 09118-3 ±0.02mm	Eje E 09118-4 ±0.02mm	Eje E 09118-5 ±0.02mm	Eje E 09118-6 ±0.02mm	Eje E 09118-7 ±0.02mm	Eje E 09118-8 ±0.02mm
1	Centrado del agitador (diferencia entre el eje de la varilla y el eje del vaso)	<2.0mm	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2			Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
1	Eje debe guardar máximo de con respecto al vaso	<2.0mm	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2			Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
1	Diámetro del eje del agitador	9.4mm-10.1mm	10.01 Cumple	9.98 Cumple	9.98 Cumple	9.96 Cumple	9.95 Cumple	9.98 Cumple	10.01 Cumple	10.01 Cumple
2			10.01 Cumple	9.96 Cumple	9.96 Cumple	9.98 Cumple	9.93 Cumple	9.96 Cumple	10.01 Cumple	10.00 Cumple
1	Altura de la tapa de la canasta	4.6mm-5.6mm	5.01 Cumple	5.02 Cumple	5.00 Cumple	5.03 Cumple	5.00 Cumple	5.03 Cumple	5.02 Cumple	5.02 Cumple
2			5.01 Cumple	5.01 Cumple	5.03 Cumple	5.01 Cumple	4.99 Cumple	5.04 Cumple	5.01 Cumple	5.02 Cumple

**Tabla 17: Resumen del control de medidas físicas del Aparato 1 ejes de las canastas del disolutor; promedio, F y F crítica**

Ensayo	Especificaciones	Cumple		
		Promedio	F	F crit
Centrado del agitador (diferencia entre el eje de la varilla y el eje del vaso)	<2.0mm	Cumple	N/A	N/A
Eje debe guardar máximo de con respecto al vaso	<2.0mm	Cumple	N/A	N/A
Diámetro del eje del agitador	9.4mm-10.1mm	9.98 ±0.02mm Cumple	9.63	3.50
Altura de la tapa de la canasta	4.6mm-5.6mm	5.02 ±0.02mm Cumple	2.34	3.50

**Tabla 18: Control de medidas físicas del Aparato 1, canastas originales del disolutor**

Medición	Ensayo	Especificaciones	Cumple							
			Canasta E 091358 ±0.02mm	Canasta E 091335 ±0.02mm	Canasta E 091321 ±0.02mm	Canasta E 091313 ±0.02mm	Canasta E 901370 ±0.02mm	Canasta E 091388 ±0.02mm	Canasta E 901393 ±0.02mm	Canasta E 091395 ±0.02mm
1	Diámetro externo de la canasta	22.0mm-28.0mm	24.88 Cumple	24.90 Cumple	24.91 Cumple	24.89 Cumple	24.94 Cumple	24.95 Cumple	24.95 Cumple	24.94 Cumple
2			24.89 Cumple	24.90 Cumple	24.90 Cumple	24.91 Cumple	24.95 Cumple	24.94 Cumple	24.96 Cumple	24.95 Cumple
1	Diámetro interno de la canasta	19.2mm-21.2mm	21.03 Cumple	21.06 Cumple	21.07 Cumple	21.16 Cumple	21.13 Cumple	21.13 Cumple	21.13 Cumple	21.14 Cumple
2			21.06 Cumple	21.07 Cumple	21.07 Cumple	21.14 Cumple	21.14 Cumple	21.14 Cumple	21.11 Cumple	21.15 Cumple
1	Apertura de la canasta	19.2mm-21.2mm	19.97 Cumple	20.04 Cumple	19.91 Cumple	20.04 Cumple	20.03 Cumple	19.99 Cumple	20.10 Cumple	20.08 Cumple
2			19.95 Cumple	20.03 Cumple	19.89 Cumple	20.01 Cumple	20.05 Cumple	20.01 Cumple	20.11 Cumple	20.08 Cumple
1	Altura de la canasta	34.0mm-40.0mm	36.90 Cumple	37.04 Cumple	37.26 Cumple	37.13 Cumple	36.99 Cumple	37.15 Cumple	36.91 Cumple	37.02 Cumple
2			36.90 Cumple	37.04 Cumple	37.28 Cumple	37.15 Cumple	37.00 Cumple	37.16 Cumple	36.59 Cumple	37.04 Cumple
1	Altura de la apertura de la pantalla de la canasta	26.0mm-28.0mm	27.64 Cumple	27.74 Cumple	27.66 Cumple	27.88 Cumple	27.85 Cumple	27.64 Cumple	27.63 Cumple	27.08 Cumple
2			27.76 Cumple	27.91 Cumple	27.70 Cumple	27.85 Cumple	27.90 Cumple	27.63 Cumple	27.66 Cumple	27.05 Cumple
1	Medición de la distancia de la canasta al fondo del vaso	23.0mm -27.0mm	25.00 ±0.01mm Cumple	24.00 ±0.01mm Cumple	24.03 ±0.01mm Cumple	25.00 ±0.01mm Cumple	24.90 ±0.01mm Cumple	25.00 ±0.01mm Cumple	24.40 ±0.01mm Cumple	24.90 ±0.01mm Cumple
2			25.00 ±0.01mm Cumple	24.00 ±0.01mm Cumple	24.20 ±0.01mm Cumple	25.10 ±0.01mm Cumple	25.00 ±0.01mm Cumple	25.00 ±0.01mm Cumple	24.60 ±0.01mm Cumple	24.90 ±0.01mm Cumple

**Tabla 19: Resumen del control de medidas físicas del Aparato 1, canastas originales del disolutor; promedio, F y F crítica**

Ensayo	Especificaciones	Cumple		
		Promedio	F	F crit
<b>Diámetro externo de la canasta</b>	22.0mm-28.0mm	24.92 ±0.02mm Cumple	24.23	3.50
<b>Diámetro interno de la canasta</b>	19.2mm-21.2mm	21.11 ±0.02mm Cumple	26.12	3.50
<b>Apertura de la canasta</b>	19.2mm-21.2mm	20.02 ±0.02mm Cumple	50.53	3.50
<b>Altura de la canasta</b>	34.0mm-40.0mm	37.04 ±0.02mm Cumple	8.00	3.50
<b>Altura de la apertura de la pantalla de la canasta</b>	26.0mm-28.0mm	27.66 ±0.02mm Cumple	43.32	3.50
<b>Medición de la distancia de la canasta al fondo del vaso</b>	23.0mm -27.0mm	24.71 ±0.01mm Cumple	74.27	3.50

**Tabla 20: Control de medidas físicas del Aparato 1, canastas de repuesto del disolutor**

Medición	Ensayo	Especificaciones	Cumple							
			Canasta E 091311 ±0.02mm	Canasta E 091342 ±0.02mm	Canasta E 091346 ±0.02mm	Canasta E 091348 ±0.02mm	Canasta E 901372 ±0.02mm	Canasta E 091374 ±0.02mm	Canasta E 901387 ±0.02mm	Canasta E 091394 ±0.02mm
1	Diámetro externo de la canasta	22.0mm-28.0mm	24.99 Cumple	24.94 Cumple	24.90 Cumple	24.91 Cumple	24.96 Cumple	24.95 Cumple	24.82 Cumple	24.93 Cumple
2			24.96 Cumple	24.94 Cumple	24.91 Cumple	24.92 Cumple	24.97 Cumple	24.95 Cumple	24.83 Cumple	24.95 Cumple
1	Diámetro interno de la canasta	19.2mm-21.2mm	21.11 Cumple	21.08 Cumple	21.14 Cumple	21.15 Cumple	21.10 Cumple	21.16 Cumple	21.14 Cumple	21.16 Cumple
2			21.13 Cumple	21.11 Cumple	21.11 Cumple	21.15 Cumple	21.12 Cumple	21.15 Cumple	21.13 Cumple	21.17 Cumple
1	Apertura de la canasta	19.2mm-21.2mm	20.05 Cumple	19.96 Cumple	19.94 Cumple	20.00 Cumple	20.05 Cumple	20.06 Cumple	20.07 Cumple	20.11 Cumple
2			20.08 Cumple	19.95 Cumple	19.96 Cumple	20.03 Cumple	20.06 Cumple	20.05 Cumple	20.05 Cumple	20.09 Cumple
1	Altura de la canasta	34.0mm-40.0mm	36.83 Cumple	37.09 Cumple	37.00 Cumple	37.10 Cumple	37.14 Cumple	37.10 Cumple	37.21 Cumple	36.97 Cumple
2			36.80 Cumple	37.10 Cumple	37.00 Cumple	37.13 Cumple	37.15 Cumple	37.09 Cumple	37.20 Cumple	36.98 Cumple
1	Altura de la apertura de la pantalla de la canasta	26.0mm-28.0mm	27.23 Cumple	27.16 Cumple	27.28 Cumple	27.35 Cumple	27.50 Cumple	27.24 Cumple	27.38 Cumple	27.26 Cumple
2			27.20 Cumple	27.13 Cumple	27.32 Cumple	27.40 Cumple	27.56 Cumple	27.22 Cumple	27.36 Cumple	27.29 Cumple
1	Medición de la distancia de la canasta al fondo del vaso repuesto	23.0mm -27.0mm	24.90 ±0.01mm Cumple	24.40 ±0.01mm Cumple	24.50 ±0.01mm Cumple	25.00 ±0.01mm Cumple	25.30 ±0.01mm Cumple	25.00 ±0.01mm Cumple	24.50 ±0.01mm Cumple	25.00 ±0.01mm Cumple
2			25.00 ±0.01mm Cumple	24.30 ±0.01mm Cumple	24.50 ±0.01mm Cumple	25.00 ±0.01mm Cumple	25.20 ±0.01mm Cumple	25.90 ±0.01mm Cumple	24.50 ±0.01mm Cumple	25.00 ±0.01mm Cumple

**Tabla 21: Resumen del control de medidas físicas del Aparato 1, canastas de repuesto del disolutor; promedio, F y F crítica**

Ensayo	Especificaciones	Cumple		
		Promedio	F	F crit
<b>Diámetro externo de la canasta</b>	22.0mm-28.0mm	24.93 ±0.02mm Cumple	42.08	3.50
<b>Diámetro interno de la canasta</b>	19.2mm-21.2mm	21.13 ±0.02mm Cumple	6.30	3.50
<b>Apertura de la canasta</b>	19.2mm-21.2mm	20.03 ±0.02mm Cumple	28.39	3.50
<b>Altura de la canasta</b>	34.0mm-40.0mm	37.06 ±0.02mm Cumple	207.55	3.50
<b>Altura de la apertura de la pantalla de la canasta</b>	26.0mm-28.0mm	27.31 ±0.02mm Cumple	40.82	3.50
<b>Medición de la distancia de la canasta al fondo del vaso</b>	23.0mm -27.0mm	24.88 ±0.01mm Cumple	5.80	3.50

**Tabla 22: Control de medidas físicas del Aparato 2 con propela de acero inoxidable del disolutor**

Medición	Ensayo	Especificaciones	Cumple							
			Propela E 9118-1 ±0.02mm	Propela E 09118-2 ±0.02mm	Propela E 09118-3 ±0.02mm	Propela E 09118-4 ±0.02mm	Propela E 09118-5 ±0.02mm	Propela E 09118-6 ±0.02mm	Propela E 09118-7 ±0.02mm	Propela E 09118-8 ±0.02mm
1	Medición de la distancia del agitador al fondo del vaso	23.0mm -27.0mm	25.00 ±0.01mm Cumple	24.90 ±0.01mm Cumple	24.70 ±0.01mm Cumple	24.80 ±0.01mm Cumple	25.20 ±0.01mm Cumple	25.40 ±0.01mm Cumple	24.30 ±0.01mm Cumple	25.00 ±0.01mm Cumple
2			25.00 ±0.01mm Cumple	24.90 ±0.01mm Cumple	24.60 ±0.01mm Cumple	25.00 ±0.01mm Cumple	25.20 ±0.01mm Cumple	25.40 ±0.01mm Cumple	24.30 ±0.01mm Cumple	25.00 ±0.01mm Cumple
1	Centrado del agitador (diferencia entre el eje de la varilla y el eje del vaso)	<2.0mm	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2			Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
1	Eje debe guardar máximo de con respecto al vaso	<2.0mm	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2			Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
1	Diámetro del eje del agitador	9.4mm-10.1mm	10.01 Cumple	9.94 Cumple	9.93 Cumple	9.96 Cumple	9.95 Cumple	9.95 Cumple	9.95 Cumple	9.97 Cumple
2			9.97 Cumple	9.95 Cumple	9.94 Cumple	9.97 Cumple	9.95 Cumple	9.97 Cumple	9.96 Cumple	9.95 Cumple
1	Grosor de la propela del agitador	3.0mm-5.0mm	4.09 Cumple	4.15 Cumple	4.09 Cumple	4.09 Cumple	4.19 Cumple	4.12 Cumple	4.09 Cumple	4.10 Cumple
2			4.09 Cumple	4.14 Cumple	4.08 Cumple	4.09 Cumple	4.19 Cumple	4.11 Cumple	4.09 Cumple	4.10 Cumple
1	Largo de la propela del agitador	74.0mm-75.0mm	74.52 Cumple	74.53 Cumple	74.53 Cumple	74.45 Cumple	74.46 Cumple	74.53 Cumple	74.55 Cumple	74.56 Cumple
2			74.52 Cumple	74.53 Cumple	74.54 Cumple	74.45 Cumple	74.47 Cumple	74.54 Cumple	74.55 Cumple	74.55 Cumple
1	Altura de la propela del agitador	18.5mm-19.5mm	19.06 Cumple	19.03 Cumple	19.05 Cumple	19.08 Cumple	19.05 Cumple	19.05 Cumple	19.00 Cumple	19.09 Cumple
2			19.06 Cumple	19.02 Cumple	19.06 Cumple	19.08 Cumple	19.05 Cumple	19.05 Cumple	19.01 Cumple	19.10 Cumple
1	Base de la propela del agitador	42.0mm	42.98 Cumple	42.83 Cumple	42.75 Cumple	42.62 Cumple	42.78 Cumple	42.73 Cumple	42.82 Cumple	42.64 Cumple
2			42.96 Cumple	42.75 Cumple	42.70 Cumple	42.67 Cumple	42.76 Cumple	42.72 Cumple	42.87 Cumple	42.64 Cumple

**Tabla 23: Resumen del control de medidas físicas del Aparato 2 con propela de acero inoxidable del disolutor; promedio, F y F crítica**

Ensayo	Especificaciones	Cumple		
		Promedio	F	F crit
Medición de la distancia del agitador al fondo del vaso	23.0mm -27.0mm	24.92 ±0.01mm Cumple	71.29	3.50
Centrado del agitador (diferencia entre el eje de la varilla y el eje del vaso)	<2.0mm	Cumple	N/A	N/A
Eje debe guardar máximo de con respecto al vaso	<2.0mm	Cumple	N/A	N/A
Diámetro del eje del agitador	9.4mm-10.1mm	9.96 ±0.02mm Cumple	3.02	3.50
Grosor de la propela del agitador	3.0mm-5.0mm	4.11 ±0.02mm Cumple	144.71	3.50
Largo de la propela del agitador	74.0mm-75.0mm	74.52 ±0.02mm Cumple	120.57	3.50
Altura de la propela del agitador	18.5mm-19.5mm	19.05 ±0.02mm Cumple	64.57	3.50
Base de la propela del agitador	42.0mm	42.76 ±0.02mm Cumple	25.42	3.50

**Tabla 24: Control de medidas físicas del Aparato 2 con propela recubierta con teflón del disolutor**

Medición	Ensayo	Especificaciones	Cumple							
			Propela E 09118-1 ±0.02mm	Propela E 09118-2 ±0.02mm	Propela E 09118-3 ±0.02mm	Propela E 09118-4 ±0.02mm	Propela E 09118-5 ±0.02mm	Propela E 09118-6 ±0.02mm	Propela E 09118-7 ±0.02mm	Propela E 09118-8
1	Medición de la distancia del agitador al fondo del vaso	23.0mm -27.0mm	24.90 ±0.01mm Cumple	24.10 ±0.01mm Cumple	24.50 ±0.01mm Cumple	25.00 ±0.01mm Cumple	25.00 ±0.01mm Cumple	25.30 ±0.01mm Cumple	24.40 ±0.01mm Cumple	25.70 ±0.01mm Cumple
2			24.80 ±0.01mm Cumple	24.20 ±0.01mm Cumple	24.50 ±0.01mm Cumple	25.00 ±0.01mm Cumple	25.00 ±0.01mm Cumple	25.30 ±0.01mm Cumple	24.50 ±0.01mm Cumple	25.80 ±0.01mm Cumple
1	Centrado del agitador (diferencia entre el eje de la varilla y el eje del vaso)	<2.0mm	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2			Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
1	Eje debe guardar máximo de con respecto al vaso	<2.0mm	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2			Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
1	Diámetro del eje del agitador	9.4mm-10.1mm	9.98 Cumple	10.00 Cumple	9.99 Cumple	9.99 Cumple	10.01 Cumple	9.99 Cumple	9.99 Cumple	9.99 Cumple
2			9.97 Cumple	10.00 Cumple	10.00 Cumple	9.97 Cumple	10.00 Cumple	9.99 Cumple	9.99 Cumple	9.99 Cumple
1	Grosor de la propela del agitador	3.0mm-5.0mm	4.15 Cumple	4.15 Cumple	4.16 Cumple	4.16 Cumple	4.16 Cumple	4.17 Cumple	4.17 Cumple	4.16 Cumple
2			4.16 Cumple	4.16 Cumple	4.16 Cumple	4.16 Cumple	4.18 Cumple	4.19 Cumple	4.16 Cumple	4.15 Cumple
1	Largo de la propela del agitador	74.0mm-75.0mm	74.63 Cumple	74.62 Cumple	74.64 Cumple	74.64 Cumple	74.61 Cumple	74.59 Cumple	74.58 Cumple	74.58 Cumple
2			74.64 Cumple	74.62 Cumple	74.62 Cumple	74.63 Cumple	74.59 Cumple	74.59 Cumple	74.61 Cumple	74.59 Cumple
1	Altura de la propela del agitador	18.5mm-19.5mm	19.16 Cumple	19.21 Cumple	19.12 Cumple	19.12 Cumple	19.14 Cumple	19.10 Cumple	19.08 Cumple	19.09 Cumple
2			19.14 Cumple	19.19 Cumple	19.10 Cumple	19.14 Cumple	19.14 Cumple	19.10 Cumple	19.09 Cumple	19.09 Cumple
1	Base de la propela del agitador	42.0mm	42.70 Cumple	42.58 Cumple	42.62 Cumple	42.66 Cumple	42.53 Cumple	42.61 Cumple	42.60 Cumple	42.59 Cumple
2			42.63 Cumple	42.57 Cumple	42.59 Cumple	42.67 Cumple	42.52 Cumple	42.60 Cumple	42.66 Cumple	42.57 Cumple

**Tabla 25: Resumen del control de medidas físicas del Aparato 2 con propela recubierta con teflón del disolutor; promedio, F y F crítica**

Ensayo	Especificaciones	Cumple		
		Promedio	F	F crit
Medición de la distancia del agitador al fondo del vaso	23.0mm -27.0mm	24.88 ±0.01mm Cumple	208.57	3.50
Centrado del agitador (diferencia entre el eje de la varilla y el eje del vaso)	<2.0mm	Cumple	N/A	N/A
Eje debe guardar máximo de con respecto al vaso	<2.0mm	Cumple	N/A	N/A
Diámetro del eje del agitador	9.4mm-10.1mm	9.99 ±0.02mm Cumple	4.39	3.50
Grosor de la propela del agitador	3.0mm-5.0mm	4.16 ±0.02mm Cumple	2.10	3.50
Largo de la propela del agitador	74.0mm-75.0mm	74.61 ±0.02mm Cumple	7.06	3.50
Altura de la propela del agitador	18.5mm-19.5mm	19.13 ±0.02mm Cumple	27.35	3.50
Base de la propela del agitador	42.0mm	42.61 ±0.02mm Cumple	7.05	3.50

**Tabla 26: Precisión de temperatura con 500mL y 900mL de agua**

Medición	Ensayo	Especificaciones	Cumple							
			Vaso 1 ±0.01°C	Vaso 2 ±0.01°C	Vaso 3 ±0.01°C	Vaso 4 ±0.01°C	Vaso 5 ±0.01°C	Vaso 6 ±0.01°C	Vaso 7 ±0.01°C	Vaso 8 ±0.01°C
1	Medición de la temperatura con 500mL de agua	36.5 °C-37.5°C	36.90 Cumple	36.90 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple
2			37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple
3			36.90 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple
1	Medición de la temperatura con 900mL de agua	36.5 °C-37.5°C	36.90 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple
2			37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple
3			37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple	37.00 Cumple

**Tabla 27: Resumen de la precisión de temperatura con 500mL y 900mL de agua; promedio, F y F crítica**

Ensayo	Especificaciones	Cumple		
		Promedio	F	F crit
Medición de la temperatura con 500mL de agua	36.5 °C-37.5°C	36.99 ±0.01°C Cumple	2.21	2.66
Medición de la temperatura con 900mL de agua	36.5 °C-37.5°C	37.00 ±0.01°C Cumple	1.00	2.66

**Tabla 28: Medición de la rotación del eje a 50 revoluciones por minuto sin agua y con 900mL de agua**

Medición	Ensayo	Especificaciones	Cumple							
			Vaso 1 ±0.01RP M	Vaso 2 ±0.01RP M	Vaso 3 ±0.01RP M	Vaso 4 ±0.01RP M	Vaso 5 ±0.01RP M	Vaso 6 ±0.01RP M	Vaso 7 ±0.01RP M	Vaso 8 ±0.01RP M
1	Precisión de rotación del eje, sin agua	48.0-52.0RPM	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple
2			49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple
3			49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple
1	Precisión de rotación del eje, con 900mL de agua	48.0-52.0RPM	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple
2			49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple
3			49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple	49.90 Cumple

**Tabla 29: Resumen de la medición de la rotación del eje a 50 revoluciones por minuto sin agua y con 900mL de agua; promedio, F y F crítica**

Ensayo	Especificaciones	Cumple	
		Promedio	Varianza
Precisión de rotación del eje, sin agua	48.0-52.0 ±0.01RPM	49.9 Cumple	No hay varianza.
Precisión de rotación del eje, con 900mL de agua	48.0-52.0 ±0.01RPM	49.9 Cumple	No hay varianza.

**Tabla 30: Medición de la rotación del eje a 100 revoluciones por minuto sin agua y con 900mL de agua**

Medición	Ensayo	Especificaciones	Cumple							
			Vaso 1 ±0.01RP M	Vaso 2 ±0.01RP M	Vaso 3 ±0.01RP M	Vaso 4 ±0.01RP M	Vaso 5 ±0.01RP M	Vaso 6 ±0.01RP M	Vaso 7 ±0.01RP M	Vaso 8 ±0.01RP M
1	Precisión de rotación del eje, sin agua	96.0-104.0RPM	100.00 Cumple	99.90 Cumple	99.80 Cumple	100.20 Cumple	100.00 Cumple	100.10 Cumple	99.70 Cumple	99.90 Cumple
2			100.50 Cumple	99.80 Cumple	99.90 Cumple	99.90 Cumple	99.90 Cumple	99.80 Cumple	99.90 Cumple	100.00 Cumple
3			100.00 Cumple	99.90 Cumple	100.00 Cumple	99.90 Cumple	99.80 Cumple	99.90 Cumple	99.90 Cumple	99.70 Cumple
1	Precisión de rotación del eje, con 900mL de agua	96.0-104.0RPM	100.00 Cumple	99.90 Cumple	99.90 Cumple	99.90 Cumple	99.90 Cumple	99.90 Cumple	99.80 Cumple	100.00 Cumple
2			99.90 Cumple	99.90 Cumple	100.20 Cumple	100.00 Cumple	99.90 Cumple	99.90 Cumple	99.90 Cumple	99.90 Cumple
3			99.90 Cumple	100.00 Cumple	99.90 Cumple	99.80 Cumple	99.90 Cumple	99.90 Cumple	99.90 Cumple	99.90 Cumple

**Tabla 31: Resumen de la medición de la rotación del eje a 100 revoluciones por minuto sin agua y con 900mL de agua; promedio, F y F crítica**

Ensayo	Especificaciones	Cumple		
		Promedio	F	F crit
Precisión de rotación del eje, sin agua	96.0-104.0RPM	99.93 ±0.01RPM Cumple	1.39	2.66
Precisión de rotación del eje, con 900mL de agua	96.0-104.0RPM	99.920 ±0.01RPM Cumple	0.70	2.66

**Tabla 32: Porcentaje de la cantidad de prednisona etiquetado disuelto en 30 minutos a 50 RPM y 37 ° C con Aparato 1 y 2**

Ensayo	Especificaciones Porcentaje de la cantidad de prednisona etiquetado disuelto en 30 minutos a 50 RPM y 37 ° C	Cumple							
		Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 7	Vaso 8
STD tabletas desintegrantes de Prednisona con propelas	30-57%	49.68	52.00	40.64	46.68	56.14	41.31	49.14	43.92
STD tabletas desintegrantes de Prednisona con canastas	47-82%	62.04	57.97	65.98	60.84	69.28	53.21	59.82	65.47

**Tabla 33: Resumen del porcentaje de la cantidad de prednisona etiquetado disuelto en 30 minutos a 50 RPM y 37 ° C con Aparato 1 y 2; promedio, F y F crítica**

Ensayo	Especificaciones Porcentaje de la cantidad de prednisona etiquetado disuelto en 30 minutos a 50 RPM y 37 ° C	Cumple	
		Promedio	Desviación estándar
STD tabletas desintegrantes de Prednisona con propelas	30-57%	47.44	5.36
STD tabletas desintegrantes de Prednisona con canastas	47-82%	61.83	5.07

**Tabla 34: Control de Software / hardware**

<b>Ensayo</b>	<b>Especificaciones</b>	<b>Cumple</b>
<b>Compruebe que el software controla con precisión el hardware, RPM</b>	<b>Cambia las revoluciones por minuto</b>	<b>Cumple</b>
<b>Compruebe que el software controla con precisión el hardware, TIME</b>	<b>Cambia el cronómetro</b>	<b>Cumple</b>
<b>Compruebe que el software controla con precisión el hardware, TEMP</b>	<b>Cambia la temperatura</b>	<b>Cumple</b>

**Tabla 35: Funciones de interfaz; promedio, F y F crítica**

<b>Ensayo</b>	<b>Especificaciones</b>	<b>Cumple</b>
<b>Compruebe que el sistema puede ser controlado con precisión a través de las funciones predefinidas F1</b>	<b>Realiza la función desplegada en la pantalla en el texto arriba de el</b>	<b>Cumple</b>
<b>Compruebe que el sistema puede ser controlado con precisión a través de las funciones predefinidas F2</b>	<b>Realiza la función desplegada en la pantalla en el texto arriba de el</b>	<b>Cumple</b>
<b>Compruebe que el sistema puede ser controlado con precisión a través de las funciones predefinidas OPTN</b>	<b>Despliega las distintas funciones que pueden realizarse para el ensayo</b>	<b>Cumple</b>
<b>Compruebe que el sistema puede ser controlado con precisión a través de las funciones predefinidas START</b>	<b>Empieza en con el ensayo</b>	<b>Cumple</b>
<b>Compruebe que el sistema puede ser controlado con precisión a través de las funciones predefinidas STOP</b>	<b>Detiene el ensayo cuando está en el MODO RUN</b>	<b>Cumple</b>
<b>Compruebe que el sistema puede ser controlado con precisión a través de las funciones predefinidas LIFT</b>	<b>Levanta la unidad de agitador</b>	<b>Cumple</b>
<b>Compruebe que el sistema puede ser controlado con precisión a través de las funciones predefinidas DOWN</b>	<b>Baja la unidad de agitador</b>	<b>Cumple</b>

## VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Este trabajo de investigación tuvo como objetivo cualificar el equipo para la evaluación de disolución modelo No. TDT-08L, de la Universidad del Valle de Guatemala. Para ello se realizó una serie de ensayos de acuerdo a la recopilación de información de la USP 32, Averell 2004 y Ludwing 2007.

Todas las medidas físicas se llevaron a cabo de acuerdo a los criterios de la Tabla 3 (Aceptación de medidas físicas) y su especificación individual. Todos los datos se analizaron con anovas de un solo factor con un nivel de confianza del 95% (Ver Anexo). Muchas de las medidas físicas resultaron tener una varianza significativa, lo que indica que los datos son diferentes, ya que los valores F resultaron ser mayores que los valores de F crítica. Se debe tener en cuenta que la anova es una prueba más rigurosa que la desviación estándar y desviación estándar relativa que son las que sugiere la USP. Sin embargo esto se puede deber a error por parte del experimentador; ya que aunque se tuvo el cuidado de tomar las medidas en el mismo lugar ambas veces y aplicarles la misma fuerza, los bordes son redondos y un ligero cambio en la posición del vernier produce variación en la lectura al igual que un cambio en la fuerza aplicada, provocando una varianza significativa entre los datos. Pero aún así se encontraron dentro de especificación demostrando que cumplen.

Primero se realizaron las medidas físicas de los vasos originales y los de repuesto del disolutor, se encontró que todas las medidas físicas de los mimos se encuentran dentro de los límites de especificación (Ver Tabla 4 y 6). Todos los datos se analizaron con anovas de un solo factor con un nivel de confianza del 95% (Ver Anexo), y se encontró que para estas medidas la F es mayor que la F crítica (Ver Tabla 5 y 7), lo que indica que sí hay varianza entre los datos. Sin embargo a pesar de que sí existe varianza entre los datos, todos ellos se encuentran dentro de los límites de especificación y consecuentemente cumplen con la especificación.

En el control de medidas físicas del Aparato 1, ejes de las canastas del disolutor; nuevamente se encontró que todos los datos cumplen con la especificación (Ver Tabla 8). Los resultados en cuanto al diámetro del eje del agitador demostraron que sí existe varianza entre los datos y probablemente se deba a lo antes mencionado, debido al error introducido por parte del experimentador; pero para la altura de la tapa de la canasta la F resultó menor que la F crítica lo que indica que no hay varianza entre los datos con 95% de nivel de confianza (Ver Tabla 9). Esto se puede deber a que la tapa tiene superficies planas y por lo tanto había menos margen de error al realizar las mediciones.

En cuanto al control de medidas físicas de las canastas originales y de repuesto (Ver Tabla 10 y 12), los valores F son mayores que la F crítica para todas las mediciones indicando que sí existe varianza entre los datos y que por lo tanto no son iguales (Ver Tabla 11 y 13). Pero todos los datos obtenidos se encontraron dentro de los rangos de especificación y por lo tanto cumplen con la especificación para ser cualificados.

Para el control de medidas físicas del Aparato 2 con propela de acero inoxidable y de teflón, se encontró que todas las mediciones realizadas cumplen con los límites de especificación (Ver Tabla 14 y 16). La mayoría de las mediciones realizadas obtuvieron una varianza significativa, excepto la medición del diámetro del eje del agitador con las propelas de acero inoxidable y grosor de la propela del agitador recubiertas con teflón que muestran una F menor a la F crítica (Ver Tabla 15 y 17), lo que indica que para estas mediciones no existe varianza significativa entre los datos, indicando su igualdad y por lo tanto que las propelas en cuanto a esta medición son todas iguales.

Para el ensayo de la precisión de la temperatura se trabajó en triplicado. Primero se realizaron las mediciones con 500mL de agua y luego con 900mL de agua. En ambos casos todas las lecturas cumplieron con las especificaciones establecidas. Únicamente en los vasos 1 y 2 se obtuvieron lecturas de  $36.9^{\circ}\text{C} \pm 0.01^{\circ}\text{C}$ , repitiéndose más en el vaso 1 que en el vaso 2, mientras que el resto de vasos obtuvo lecturas únicamente de  $37.0^{\circ}\text{C} \pm 0.01^{\circ}\text{C}$  (Ver Tabla 18). Esto se puede deber a que los vasos 1 y 2 son los más alejados de la salida de agua del baño, por lo que puede que el agua caliente llegue con una menor

temperatura. En cuanto al análisis de anova tanto para 500ml de agua como para 900mL se obtuvo un valor de F menor al valor de F crítica (Ver Tabla 19), demostrando que no existe diferencia significativa en cuanto a la temperatura en los distintos vasos y que todos pueden ser utilizados. Con esto el equipo queda cualificado para utilizarse a 37.0°C con 500mL y 900mL de agua, se infiere que cualquier volumen a utilizar que se encuentre entre los dos volúmenes del ensayo no debería de afectar a la temperatura ya que los valores mínimos y máximos no fueron afectados, pero si se desea trabajar con otro volumen se recomienda realizar los ensayos respectivos para su cualificación. Sin embargo debido a que el vaso 1 obtuvo repetidamente lecturas menores a la especificación, a pesar de que aún se encuentra dentro del rango permitido por la especificación, se recomienda verificar su temperatura antes de iniciar las pruebas.

En cuanto a la medición de la rotación del eje a 50 revoluciones por minuto sin agua y con 900 mL de agua, todos los valores obtenidos fueron de 49.9 RPM  $\pm$ 0.01RPM (Ver Tabla 20) por lo que no existe varianza y no es necesario realizar una anova (Ver Tabla 21), esto demuestra que todos los ejes giran a la misma velocidad y que esto no es fuente de error para el aparato. En este caso no se puede calcular una anova ya que ésta nos indica si existe o no diferencia entre las medias de los datos obtenidos y al no existir diferencia alguna no es posible calcular un valor F y F crítica para los valores. También se comprobó que para 50 RPM la resistencia al agua no afecta el desempeño ya que los valores obtenidos fueron los mismos tanto para los 900mL de agua como sin agua. El disolutor es bastante preciso en cuanto a revoluciones por minuto ya que la diferencia con el valor deseado es de 0.1 RPM, lo que no debería de afectar la disolución debido a que se encuentra dentro de los límites especificados por la USP.

Para las mediciones de la rotación del eje a 100 revoluciones por minuto sin agua y con 900 mL de agua, se trabajo en triplicado. En este caso no se obtuvo la misma lectura para todos los datos (Ver Tabla 22), eso podría deberse al tacómetro utilizado, ya que se observó dificultad para estabilizarse. Los cálculos demostraron que la varianza no es significativa con nivel de confianza del 95% (Ver Tabla 23). Todas las mediciones se encontraron dentro de la especificación para revoluciones por minuto.

Esto indica que el equipo queda cualificado para utilizarse a 50 RPM y 100 RPM para volúmenes menores a 900mL de medio, ya que no se encontró variación significativa para ninguno de ellos y todos se encuentran dentro del rango especificado. Debido a que se estableció que el equipo funciona a 50 RPM y 100 RPM todos los valores dentro de este rango deberían de funcionar dentro de especificaciones, pero si se desea trabajar con otra velocidad deberían de realizarse los ensayos respectivos para su cualificación.

El porcentaje de la cantidad de prednisona etiquetado disuelto en 30 minutos a 50 RPM y 37 ° C con Aparato 2, obtuvo todos los resultados dentro de especificación (Ver Tabla 24), con un promedio de 47.44% y una desviación estándar de 5.36 (Ver Tabla 25). Los vasos 3, 5 y 6 se encuentran fuera de una desviación estándar, pero para que la diferencia sea estadísticamente significativa deben estar a dos desviaciones estándar, lo que indica que la diferencia no es estadísticamente significativa.

Para el porcentaje de la cantidad de prednisona etiquetado disuelto en 30 minutos a 50 RPM y 37 ° C con Aparato 1, se obtuvieron todos los resultados dentro del rango de especificación (Ver Tabla 24), con una promedio de 61.83% y una desviación estándar de 5.07 (Ver Tabla 25). En este caso los vasos que se encuentran fuera de una desviación estándar son el 5 y el 6 pero la diferencia todavía no es estadísticamente significativa.

Ya no se realizó el ensayo para evaluación de idoneidad del instrumento con STD de tabletas no desintegrables de Ácido Salicílico, ya que la USP publicó que a partir del 1 de diciembre del 2009, este ensayo ya no es necesario para la cualificación de disolutores Aparato 1 y 2 (USP 2009: Changes to the Dissolution Performance Verification Test).

Se comprobó que el software controla con precisión el hardware, en cuanto al cambio de las revoluciones por minuto, cambio del cronómetro y cambio de la temperatura; y por lo tanto cumple con las especificaciones. Todas las funciones de interfaz evaluadas en el ensayo cumplen con las especificaciones.

Ya que todos los parámetros evaluados se encuentran dentro de especificaciones, se puede afirmar que el equipo para la evaluación de disolución modelo No. TDT-08L de la Universidad del Valle de Guatemala, está cualificado operacionalmente bajo las condiciones especificadas en este ensayo.

## VIII. CONCLUSIONES

El ensayo de control de medidas físicas de los vasos originales y de repuesto del disolutor cumplen con las especificaciones de ser un vaso cilíndrico, de vidrio, con fondo hemisférico, altura del vaso 160mm-210mm y diámetro interior 98mm-106mm.

Todos los parámetros del control de medidas físicas del Aparato 1 con canastas del disolutor se encuentran dentro de especificaciones.

Los parámetros del control de medidas físicas del Aparato 2 con propela de acero inoxidable y propela recubierta con teflón del disolutor se encuentran dentro de especificaciones.

La precisión de la temperatura se encuentra dentro de especificaciones en el ensayo con 500mL de agua y con 900mL de agua.

La precisión de rotación del eje se encuentra dentro de especificaciones tanto para 50 revoluciones por minuto como para 100 revoluciones por minuto sin agua y con 900mL de agua.

El instrumento de control de la idoneidad muestra que las concentraciones del STD tabletas desintegrantes de Prednisona se encuentran dentro de especificaciones para el Aparato 1 y 2.

Se comprobó que el software controla con precisión el hardware, en cuanto al cambio de las revoluciones por minuto, cambio del cronómetro y cambio de la temperatura; y por lo tanto cumple con las especificaciones.

Todas las funciones de interfaz evaluadas en el ensayo cumplen con las especificaciones.

Por lo tanto se puede comprobar que el aparato funciona según especificaciones y que es cualificado para su operación.

## **IX. RECOMENDACIONES**

Se recomienda realizar la cualificación operacional al menos una vez al año.

Se recomienda calibrar el instrumento cada seis meses.

Se debe tener cuidado de aplicar la misma fuerza al utilizar el vernier y de tomar las medidas siempre en el mismo lugar.

Se recomienda utilizar desviación estándar y desviación estándar relativa para el análisis de las mediciones ya que esta es un prueba menos rigurosa que el análisis de varianza.

Se recomienda verificar que el vaso 1 haya alcanzado la temperatura deseada antes de iniciar la prueba.

Si se desea trabajar a un volumen, temperatura o revoluciones por minuto que no fueron incluidas en el ensayo se recomienda realizar los ensayos respectivos para su cualificación.

Todos los usuarios del equipo deben leer el manual antes de utilizarlo, especialmente las precauciones con el uso del equipo.

## X. BIBLIOGRAFÍA

Abad, Francisco, *et al.* 2006. *El ensayo clínico en España*. España. Editorial Comares. 327 págs.

Admisión Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). 2003. Farmacopea Argentina. Ensayo de disolución. Encontrado en: [http://www.anmat.gov.ar/FNA/ENSAYO\\_DISOLUCION.PDF](http://www.anmat.gov.ar/FNA/ENSAYO_DISOLUCION.PDF)

Aguilar, Johnny Edward. 2007. *Aspectos generales del ensayo de disolución usp I y usp II para formas farmacéuticas sólidas*. QFARP. QFARP200710n09.

Averell, Sharon. 2004. *Introduction to the Validation of a Dissolution Apparatus*. Sanford, NC, 27330.

Burgess, Christopher. 2000. *Valid analytical methods and procedures*. UK. Atheneum Press Ltd. 87 págs.

Europa. 2001. *Versión final del anexo 15 de la guía comunitaria de Normas de correcta fabricación*. Europa, COMISIÓN EUROPEA. 10 págs.

FDA (Food and Drug Administration). 1987. *Guideline on general principles of process validation*. Encontrado en: [http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124720.htm#a\\_equip\\_install](http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124720.htm#a_equip_install)

FDA (Food and Drug Administration). 2009. *Process Validation*. Encontrado en: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/PostmarketRe>

quirements/QualitySystemsRegulations/MedicalDeviceQualitySystemsManual/ucm122439.htm

Guatemala. 2006. *REGLAMENTO TÉCNICO CENTROAMERICANO. Productos farmaceuticos medicamentos de uso humano buenas prácticas de manufactura*. Guatemala, Ministerio de Salud y Asistencia Social. 69 págs.

*Guidance for Industry Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*. 1997. Food and Drug Administration. U.S. 11 págs.

*Informe 32, Anexo 5*. 1992. OMS (Organización Mundial de la Salud). Ginebra. 109 págs.

Ludwing, Huber. 2007. *Validation and qualification in Analytical laboratories*. 2<sup>nda</sup> ed. New York. Informa healthcare. 299 págs.

Marroquín, Paola. 1997. *Guía para la validación de procesos en la manufactura de productos farmacéuticos y alimentos*. Tesis Universidad San Carlos de Guatemala, Ingeniería Industrial. 83 págs.

Rojas, Berta. 1995. *Validación de procesos en la industria farmacéutica nacional*. Tesis Universidad del Valle de Guatemala. Guatemala. Facultad de Ciencias y Humanidades. 88 págs.

Thompson, Óscar. 2000. *Diseños de investigación en ciencias de la salud*. Thompson ChOC. Vol 3, No. 4

Tzep, Manuela. 2007. *Aspectos teóricos y metodológicos para la validación de procesos de manufactura*. Tesis Universidad de San Carlos de Guatemala. 120 págs.

USP (*United State Pharmacopeia*). 2005. USP Salicylic Acid Tablets RS. <http://www.usp.org/pdf/EN/referenceStandards/salicylicAcidTablets.pdf>

*USP (United State Pharmacopeia)*. 2007. USP Prednisone Tablets Reference Standard.  
Encontrado en: <http://www.usp.org/pdf/EN/referenceStandards/prednisoneLot-POE203Update.pdf>

*USP 32 (United State Pharmacopeia)*. 2009. General Chapters. <711> Dissolution.

*USP (United State Pharmacopeia)*. 2009. Changes to the Dissolution Performance  
Verification Test. Encontrado en:  
<http://www.usp.org/pdf/EN/referenceStandards/2009DissolutionChange.pdf>

# XI. ANEXOS

## Anexo 1: Anova de la altura de los vasos originales de un litro de capacidad

Anova: Single Factor

### SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
1	2	342.80	171.40	0.00
2	2	343.61	171.81	0.00
3	2	343.69	171.85	0.00
4	2	343.73	171.87	0.00
5	2	342.89	171.45	0.00
6	2	343.13	171.57	0.00
7	2	343.95	171.98	0.00
8	2	343.96	171.98	0.00

### ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.75	7.00	0.11	232.74	0.00	3.50
Within Groups	0.00	8.00	0.00			
Total	0.76	15.00				

## Anexo 2: Anova del diámetro interior del vaso original de un litro de capacidad

Anova: Single Factor

### SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
1	2	203.40	101.70	0.00
2	2	203.17	101.59	0.00
3	2	202.75	101.38	0.03
4	2	203.11	101.56	0.02
5	2	205.30	102.65	0.00
6	2	203.26	101.63	0.12
7	2	205.10	102.55	0.00
8	2	202.32	101.16	0.00

### ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	4.03	7.00	0.58	25.46	0.00	3.50
Within Groups	0.18	8.00	0.02			
Total	4.21	15.00				

### Anexo 3: Anova de la altura del vaso de repuesto de un litro de capacidad

Anova: Single Factor

#### SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
1	2	343.38	171.69	0.00
2	2	343.85	171.93	0.00
3	2	342.96	171.48	0.00
4	2	343.43	171.72	0.00
5	2	343.93	171.97	0.00
6	2	343.45	171.73	0.00
7	2	343.85	171.93	0.00
8	2	343.45	171.73	0.00
9	2	343.41	171.71	0.00
10	2	343.59	171.80	0.00
11	2	343.61	171.81	0.00

#### ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.38	10.00	0.04	66.78	0.00	2.85
Within Groups	0.01	11.00	0.00			
Total	0.39	21.00				

#### Anexo 4: Anova del diámetro interior de los vasos de repuesto de un litro de capacidad

Anova: Single Factor

##### SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
1	2	203.75	101.88	0.00
2	2	204.86	102.43	0.02
3	2	204.71	102.36	0.03
4	2	205.50	102.75	0.01
5	2	203.36	101.68	0.01
6	2	205.32	102.66	0.00
7	2	203.91	101.96	0.01
8	2	203.79	101.90	0.00
9	2	203.94	101.97	0.00
10	2	204.30	102.15	0.00
11	2	203.73	101.87	0.06

##### ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	2.51	10.00	0.25	19.60	0.00	2.85
Within Groups	0.14	11.00	0.01			
Total	2.65	21.00				

## Anexo 5: Anova del diámetro interior de los vasos de repuesto de un litro de capacidad

Anova: Single Factor

### SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Eje E 09118-1	2	20.02	10.01	0.00
Eje E 09118-2	2	19.94	9.97	0.00
Eje E 09118-3	2	19.94	9.97	0.00
Eje E 09118-4	2	19.94	9.97	0.00
Eje E 09118-5	2	19.88	9.94	0.00
Eje E 09118-6	2	19.94	9.97	0.00
Eje E 09118-7	2	20.02	10.01	0.00
Eje E 09118-8	2	20.01	10.01	0.00

### ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.01	7.00	0.00	9.63	0.00	3.50
Within Groups	0.00	8.00	0.00			
Total	0.01	15.00				

### Anexo 6: Anova de la altura de la tapa de la canasta, Aparato 1

Anova: Single Factor

#### SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Eje E 09118-1	2	10.02	5.01	0.00
Eje E 09118-2	2	10.03	5.02	0.00
Eje E 09118-3	2	10.03	5.02	0.00
Eje E 09118-4	2	10.04	5.02	0.00
Eje E 09118-5	2	9.99	5.00	0.00
Eje E 09118-6	2	10.07	5.04	0.00
Eje E 09118-7	2	10.03	5.02	0.00
Eje E 09118-8	2	10.04	5.02	0.00

#### ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.00	7.00	0.00	2.34	0.13	3.50
Within Groups	0.00	8.00	0.00			
Total	0.00	15.00				

### Anexo 7: Anova del diámetro interno de las canastas originales, Aparato 1

Anova: Single Factor

SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Canasta E 91358	2	49.77	24.89	0.00
Canasta E 91335	2	49.80	24.90	0.00
Canasta E 091321	2	49.81	24.91	0.00
Canasta E 91313	2	49.80	24.90	0.00
Canasta E 901370	2	49.89	24.95	0.00
Canasta E 091388	2	49.89	24.95	0.00
Canasta E 901393	2	49.91	24.96	0.00
Canasta E 091395	2	49.89	24.95	0.00

ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.01	7.00	0.00	24.23	0.00	3.50
Within Groups	0.00	8.00	0.00			
Total	0.01	15.00				

### Anexo 8: Anova del diámetro interno de las canastas originales, Aparato 1

Anova: Single Factor

SUMMARY				
<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Canasta E				
91358	2	42.09	21.05	0.00
Canasta E				
91335	2	42.13	21.07	0.00
Canasta E				
091321	2	42.14	21.07	0.00
Canasta E				
91313	2	42.30	21.15	0.00
Canasta E				
901370	2	42.27	21.14	0.00
Canasta E				
091388	2	42.27	21.14	0.00
Canasta E				
901393	2	42.24	21.12	0.00
Canasta E				
091395	2	42.29	21.15	0.00

ANOVA						
<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between						
Groups	0.02	7.00	0.00	26.12	0.00	3.50
Within Groups	0.00	8.00	0.00			
Total	0.03	15.00				

### Anexo 9: Anova de la apertura de las canastas originales, Aparato 1

Anova: Single Factor

SUMMARY				
<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Canasta E				
91358	2	39.92	19.96	0.00
Canasta E				
91335	2	40.07	20.04	0.00
Canasta E				
091321	2	39.80	19.90	0.00
Canasta E				
91313	2	40.05	20.03	0.00
Canasta E				
901370	2	40.08	20.04	0.00
Canasta E				
091388	2	40.00	20.00	0.00
Canasta E				
901393	2	40.21	20.11	0.00
Canasta E				
091395	2	40.16	20.08	0.00

ANOVA						
<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between						
Groups	0.06	7.00	0.01	50.53	0.00	3.50
Within Groups	0.00	8.00	0.00			
Total	0.06	15.00				

**Anexo 10: Anova de la altura de las canastas originales, Aparato 1**

Anova: Single Factor

**SUMMARY**

<i>Groups</i>	<i>Coun t</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Canasta E 91358	2	73.80	36.90	0.00
Canasta E 91335	2	74.08	37.04	0.00
Canasta E 091321	2	74.54	37.27	0.00
Canasta E 91313	2	74.28	37.14	0.00
Canasta E 901370	2	73.99	37.00	0.00
Canasta E 091388	2	74.31	37.16	0.00
Canasta E 901393	2	73.50	36.75	0.05
Canasta E 091395	2	74.06	37.03	0.00

**ANOVA**

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.36	7.00	0.05	8.00	0.00	3.50
Within Groups	0.05	8.00	0.01			
Total	0.42	15.00				

**Anexo 11: Anova de la altura de la apertura de la pantalla de las canastas originales, Aparato 1**

Anova: Single Factor

SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Cou nt</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Canasta E 91358	2	55.40	27.70	0.01
Canasta E 91335	2	55.65	27.83	0.01
Canasta E 091321	2	55.36	27.68	0.00
Canasta E 91313	2	55.73	27.87	0.00
Canasta E 901370	2	55.75	27.88	0.00
Canasta E 091388	2	55.27	27.64	0.00
Canasta E 901393	2	55.29	27.65	0.00
Canasta E 091395	2	54.13	27.07	0.00

ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.95	7.00	0.14	43.32	0.00	3.50
Within Groups	0.02	8.00	0.00			
Total	0.97	15.00				

**Anexo 12: Anova de la medición de la distancia de las canastas originales, Aparato 1 al fondo del vaso**

Anova: Single Factor

SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Coun t</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Canasta E 91358	2	50.00	25.00	0.00
Canasta E 91335	2	48.00	24.00	0.00
Canasta E 091321	2	48.50	24.25	0.01
Canasta E 91313	2	50.10	25.05	0.01
Canasta E 901370	2	49.90	24.95	0.01
Canasta E 091388	2	50.00	25.00	0.00
Canasta E 901393	2	49.00	24.50	0.02
Canasta E 091395	2	49.80	24.90	0.00

ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	2.27	7.00	0.32	74.27	0.00	3.50
Within Groups	0.04	8.00	0.00			
Total	2.31	15.00				

### Anexo 13: Anova del diámetro externo de las canastas de repuesto, Aparato 1

Anova: Single Factor

#### SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Coun t</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Canasta E91311	2	49.95	24.98	0.00
Canasta E91342	2	49.88	24.94	0.00
Canasta E 91346	2	49.81	24.91	0.00
Canasta E91348	2	49.83	24.92	0.00
Canasta E 901372	2	49.93	24.97	0.00
Canasta E 091374	2	49.90	24.95	0.00
Canasta E 901387	2	49.65	24.83	0.00
Canasta E 091394	2	49.88	24.94	0.00

#### ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.03	7.00	0.00	42.08	0.00	3.50
Within Groups	0.00	8.00	0.00			
Total	0.03	15.00				

### Anexo 14: Anova del diámetro interno de las canastas de repuesto, Aparato 1

Anova: Single Factor

#### SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Canasta E91311	2	42.24	21.12	0.00
Canasta E91342	2	42.19	21.10	0.00
Canasta E 91346	2	42.25	21.13	0.00
Canasta E91348	2	42.30	21.15	0.00
Canasta E 901372	2	42.22	21.11	0.00
Canasta E 091374	2	42.31	21.16	0.00
Canasta E 901387	2	42.27	21.14	0.00
Canasta E 091394	2	42.33	21.17	0.00

#### ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.01	7.00	0.00	6.30	0.01	3.50
Within Groups	0.00	8.00	0.00			
Total	0.01	15.00				

### Anexo 15: Anova de la apertura de las canastas de repuesto, Aparato 1

Anova: Single Factor

#### SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Canasta E91311	2	40.13	20.07	0.00
Canasta E91342	2	39.91	19.96	0.00
Canasta E 91346	2	39.90	19.95	0.00
Canasta E91348	2	40.03	20.02	0.00
Canasta E 901372	2	40.11	20.06	0.00
Canasta E 091374	2	40.11	20.06	0.00
Canasta E 901387	2	40.12	20.06	0.00
Canasta E 091394	2	40.20	20.10	0.00

#### ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.04	7.00	0.01	28.39	0.00	3.50
Within Groups	0.00	8.00	0.00			
Total	0.04	15.00				

**Anexo 16: Anova de la altura de la canasta de las canastas de repuesto, Aparato 1**

Anova: Single Factor

**SUMMARY**

<i>Groups</i>	<i>Coun t</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Canasta E 91311	2	73.63	36.82	0.00
Canasta E 91342	2	74.19	37.10	0.00
Canasta E 91346	2	74.00	37.00	0.00
Canasta E 91348	2	74.23	37.12	0.00
Canasta E 901372	2	74.29	37.15	0.00
Canasta E 091374	2	74.19	37.10	0.00
Canasta E 901387	2	74.41	37.21	0.00
Canasta E 091394	2	73.95	36.98	0.00

**ANOVA**

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.21	7.00	0.03	207.55	0.00	3.50
Within Groups	0.00	8.00	0.00			
Total	0.21	15.00				

**Anexo 17: Anova de la altura de la apertura de la pantalla de las canastas de repuesto, Aparato 1**

Anova: Single Factor

SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Canasta E 91311	2	54.43	27.22	0.00
Canasta E 91342	2	54.29	27.15	0.00
Canasta E 91346	2	54.60	27.30	0.00
Canasta E 91348	2	54.75	27.38	0.00
Canasta E 901372	2	55.06	27.53	0.00
Canasta E 091374	2	54.46	27.23	0.00
Canasta E 901387	2	54.74	27.37	0.00
Canasta E 091394	2	54.55	27.28	0.00

ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.20	7.00	0.03	40.82	0.00	3.50
Within Groups	0.01	8.00	0.00			
Total	0.21	15.00				

**Anexo 18: Medición de la distancia de las canastas de repuesto, Aparato 1 al fondo del vaso**

Anova: Single Factor

SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Canasta E 91311	2	49.90	24.95	0.01
Canasta E 91342	2	48.70	24.35	0.00
Canasta E 91346	2	49.00	24.50	0.00
Canasta E 91348	2	50.00	25.00	0.00
Canasta E 901372	2	50.50	25.25	0.01
Canasta E 091374	2	50.90	25.45	0.40
Canasta E 901387	2	49.00	24.50	0.00
Canasta E 091394	2	50.00	25.00	0.00

ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	2.13	7.00	0.30	5.80	0.01	3.50
Within Groups	0.42	8.00	0.05			
Total	2.55	15.00				

**Anexo 19: Anova de la medición de la distancia del agitador Aparato 2, propelas, al fondo del vaso**

Anova: Single Factor

SUMMARY				
<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Propela E 09118-1	2	50.00	25.00	0.00
Propela E 09118-2	2	49.80	24.90	0.00
Propela E 09118-3	2	49.30	24.65	0.00
Propela E 09118-4	2	49.80	24.90	0.02
Propela E 09118-5	2	50.40	25.20	0.00
Propela E 09118-6	2	50.80	25.40	0.00
Propela E 09118-7	2	48.60	24.30	0.00
Propela E 09118-8	2	50.00	25.00	0.00

ANOVA						
<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	1.56	7.00	0.22	71.29	0.00	3.50
Within Groups	0.02	8.00	0.00			
Total	1.58	15.00				

**Anexo 20: Anova del diámetro del eje del agitador Aparato 2, propelas.**

Anova: Single Factor

**SUMMARY**

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Propela E 09118-1	2	19.98	9.99	0.00
Propela E 09118-2	2	19.89	9.95	0.00
Propela E 09118-3	2	19.87	9.94	0.00
Propela E 09118-4	2	19.93	9.97	0.00
Propela E 09118-5	2	19.90	9.95	0.00
Propela E 09118-6	2	19.92	9.96	0.00
Propela E 09118-7	2	19.91	9.96	0.00
Propela E 09118-8	2	19.92	9.96	0.00

**ANOVA**

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.00	7.00	0.00	3.02	0.07	3.50
Within Groups	0.00	8.00	0.00			
Total	0.01	15.00				

**Anexo 21: Anova del grosor de la propela del agitador Aparato 2, propelas.**

Anova: Single Factor

**SUMMARY**

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Propela E 09118-1	2	8.18	4.09	0.00
Propela E 09118-2	2	8.29	4.15	0.00
Propela E 09118-3	2	8.17	4.09	0.00
Propela E 09118-4	2	8.18	4.09	0.00
Propela E 09118-5	2	8.38	4.19	0.00
Propela E 09118-6	2	8.23	4.12	0.00
Propela E 09118-7	2	8.18	4.09	0.00
Propela E 09118-8	2	8.20	4.10	0.00

**ANOVA**

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.02	7.00	0.00	144.71	0.00	3.50
Within Groups	0.00	8.00	0.00			
Total	0.02	15.00				

**Anexo 22: Anova largo de la propela del agitador Aparato 2, propelas.**

Anova: Single Factor

**SUMMARY**

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Propela E 09118-1	2	149.04	74.52	0.00
Propela E 09118-2	2	149.06	74.53	0.00
Propela E 09118-3	2	149.07	74.54	0.00
Propela E 09118-4	2	148.90	74.45	0.00
Propela E 09118-5	2	148.93	74.47	0.00
Propela E 09118-6	2	149.07	74.54	0.00
Propela E 09118-7	2	149.10	74.55	0.00
Propela E 09118-8	2	149.11	74.56	0.00

**ANOVA**

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.02	7.00	0.00	120.57	0.00	3.50
Within Groups	0.00	8.00	0.00			
Total	0.02	15.00				

**Anexo 23: Anova de la altura de la propela del agitador, Aparato 2.**

Anova: Single Factor

## SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Propela E 09118-1	2	38.12	19.06	0.00
Propela E 09118-2	2	38.05	19.03	0.00
Propela E 09118-3	2	38.11	19.06	0.00
Propela E 09118-4	2	38.16	19.08	0.00
Propela E 09118-5	2	38.10	19.05	0.00
Propela E 09118-6	2	38.10	19.05	0.00
Propela E 09118-7	2	38.01	19.01	0.00
Propela E 09118-8	2	38.19	19.10	0.00

## ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.01	7.00	0.00	64.57	0.00	3.50
Within Groups	0.00	8.00	0.00			
Total	0.01	15.00				

**Anexo 24: Anova de la base de la propela del agitador, Aparato 2.**

Anova: Single Factor

## SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Propela E 09118-1	2	85.94	42.97	0.00
Propela E 09118-2	2	85.58	42.79	0.00
Propela E 09118-3	2	85.45	42.73	0.00
Propela E 09118-4	2	85.29	42.65	0.00
Propela E 09118-5	2	85.54	42.77	0.00
Propela E 09118-6	2	85.45	42.73	0.00
Propela E 09118-7	2	85.69	42.85	0.00
Propela E 09118-8	2	85.28	42.64	0.00

## ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.16	7.00	0.02	25.42	0.00	3.50
Within Groups	0.01	8.00	0.00			
Total	0.17	15.00				

**Anexo 25: Anova de la medición de la distancia del agitador al fondo del vaso  
Aparato 2, propela recubierta con teflón.**

Anova: Single Factor

SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Propela E 09118-1	2	49.70	24.85	0.00
Propela E 09118-2	2	48.30	24.15	0.00
Propela E 09118-3	2	49.00	24.50	0.00
Propela E 09118-4	2	50.00	25.00	0.00
Propela E 09118-5	2	50.00	25.00	0.00
Propela E 09118-6	2	50.60	25.30	0.00
Propela E 09118-7	2	48.90	24.45	0.01
Propela E 09118-8	2	51.50	25.75	0.01

ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	3.65	7.00	0.52	208.57	0.00	3.50
Within Groups	0.02	8.00	0.00			
Total	3.67	15.00				

**Anexo 26: Anova del diámetro del eje del agitador Aparato 2, propela recubierta con teflón.**

Anova: Single Factor

SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Propela E 09118-1	2	19.95	9.98	0.00
Propela E 09118-2	2	20.00	10.00	0.00
Propela E 09118-3	2	19.99	10.00	0.00
Propela E 09118-4	2	19.96	9.98	0.00
Propela E 09118-5	2	20.01	10.01	0.00
Propela E 09118-6	2	19.98	9.99	0.00
Propela E 09118-7	2	19.98	9.99	0.00
Propela E 09118-8	2	19.98	9.99	0.00

ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.00	7.00	0.00	4.39	0.03	3.50
Within Groups	0.00	8.00	0.00			
Total	0.00	15.00				

**Anexo 27: Anova del grosor de la propela recubierta del agitador, Aparato 2.**

Anova: Single Factor

SUMMARY				
<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Propela E 09118-1	2	8.31	4.16	0.00
Propela E 09118-2	2	8.31	4.16	0.00
Propela E 09118-3	2	8.32	4.16	0.00
Propela E 09118-4	2	8.32	4.16	0.00
Propela E 09118-5	2	8.34	4.17	0.00
Propela E 09118-6	2	8.36	4.18	0.00
Propela E 09118-7	2	8.33	4.17	0.00
Propela E 09118-8	2	8.31	4.16	0.00

ANOVA						
<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.00	7.00	0.00	2.10	0.16	3.50
Within Groups	0.00	8.00	0.00			
Total	0.00	15.00				

**Anexo 28: Anova diámetro del eje agitador Aparato 2, propela recubierta con teflón.**

Anova: Single Factor

SUMMARY				
<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Propela E 09118-1	2	149.27	74.64	0.00
Propela E 09118-2	2	149.24	74.62	0.00
Propela E 09118-3	2	149.26	74.63	0.00
Propela E 09118-4	2	149.27	74.64	0.00
Propela E 09118-5	2	149.20	74.60	0.00
Propela E 09118-6	2	149.18	74.59	0.00
Propela E 09118-7	2	149.19	74.60	0.00
Propela E 09118-8	2	149.17	74.59	0.00

ANOVA						
<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.01	7.00	0.00	7.06	0.01	3.50
Within Groups	0.00	8.00	0.00			
Total	0.01	15.00				

**Anexo 29: Anova de la altura de la propela recubierta con teflón del agitador,  
Aparato 2.**

Anova: Single Factor

SUMMARY				
<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Propela E 09118-1	2	38.30	19.15	0.00
Propela E 09118-2	2	38.40	19.20	0.00
Propela E 09118-3	2	38.22	19.11	0.00
Propela E 09118-4	2	38.26	19.13	0.00
Propela E 09118-5	2	38.28	19.14	0.00
Propela E 09118-6	2	38.20	19.10	0.00
Propela E 09118-7	2	38.17	19.09	0.00
Propela E 09118-8	2	38.18	19.09	0.00

ANOVA						
<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.02	7.00	0.00	27.35	0.00	3.50
Within Groups	0.00	8.00	0.00			
Total	0.02	15.00				

**Anexo 30: Anova de la base de la propela recubierta con teflón del agitador,  
Aparato 2.**

Anova: Single Factor

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Propela E 09118-1	2	85.33	42.67	0.00
Propela E 09118-2	2	85.15	42.58	0.00
Propela E 09118-3	2	85.21	42.61	0.00
Propela E 09118-4	2	85.33	42.67	0.00
Propela E 09118-5	2	85.05	42.53	0.00
Propela E 09118-6	2	85.21	42.61	0.00
Propela E 09118-7	2	85.26	42.63	0.00
Propela E 09118-8	2	85.16	42.58	0.00

ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.03	7.00	0.00	7.05	0.01	3.50
Within Groups	0.01	8.00	0.00			
Total	0.04	15.00				

### Anexo 31: Anova de la medición de la temperatura con 500ml de agua

Anova: Single Factor

#### SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Vaso 1	3	Q110.80	Q36.93	Q0.00
Vaso 2	3	Q110.90	Q36.97	Q0.00
Vaso 3	3	Q111.00	Q37.00	Q0.00
Vaso 4	3	Q111.00	Q37.00	Q0.00
Vaso 5	3	Q111.00	Q37.00	Q0.00
Vaso 6	3	Q111.00	Q37.00	Q0.00
Vaso 7	3	Q111.00	Q37.00	Q0.00
Vaso 8	3	Q111.00	Q37.00	Q0.00

#### ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.01	7.00	0.00	2.21	0.09	2.66
Within Groups	0.01	16.00	0.00			
Total	0.03	23.00				

### Anexo 32: Anova de la medición de la temperatura con 900ml de agua

Anova: Single Factor

#### SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Coun t</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Varianc e</i>
Vaso 1	3	110.90	36.97	0.00
Vaso 2	3	111.00	37.00	0.00
Vaso 3	3	111.00	37.00	0.00
Vaso 4	3	111.00	37.00	0.00
Vaso 5	3	111.00	37.00	0.00
Vaso 6	3	111.00	37.00	0.00
Vaso 7	3	111.00	37.00	0.00
Vaso 8	3	111.00	37.00	0.00

#### ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.00	7.00	0.00	1.00	0.47	2.66
Within Groups	0.01	16.00	0.00			
Total	0.01	23.00				

**Anexo 33: Anova de la medición de la rotación del eje a 50 revoluciones por minuto, sin agua.**

Anova: Single Factor

SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Vaso 1	3	149.70	49.90	0.00
Vaso 2	3	149.70	49.90	0.00
Vaso 3	3	149.70	49.90	0.00
Vaso 4	3	149.70	49.90	0.00
Vaso 5	3	149.70	49.90	0.00
Vaso 6	3	149.70	49.90	0.00
Vaso 7	3	149.70	49.90	0.00
Vaso 8	3	149.70	49.90	0.00

ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.00	7.00	0.00	65535.00	N/A	2.66
Within Groups	0.00	16.00	0.00			
Total	0.00	23.00				

**Anexo 34: Anova de la medición de la rotación del eje a 50 revoluciones por minuto, con 900ml de agua.**

Anova: Single Factor

SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Vaso 1	3	149.70	49.90	0.00
Vaso 2	3	149.70	49.90	0.00
Vaso 3	3	149.70	49.90	0.00
Vaso 4	3	149.70	49.90	0.00
Vaso 5	3	149.70	49.90	0.00
Vaso 6	3	149.70	49.90	0.00
Vaso 7	3	149.70	49.90	0.00
Vaso 8	3	149.70	49.90	0.00

ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.00	7.00	0.00	65535.00	N/A	2.66
Within Groups	0.00	16.00	0.00			
Total	0.00	23.00				

**Anexo 35: Anova de la medición de la rotación del eje a 100 revoluciones por minuto, sin agua.**

Anova: Single Factor

SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Vaso 1	3	300.50	100.17	0.08
Vaso 2	3	299.60	99.87	0.00
Vaso 3	3	299.70	99.90	0.01
Vaso 4	3	300.00	100.00	0.03
Vaso 5	3	299.70	99.90	0.01
Vaso 6	3	299.80	99.93	0.02
Vaso 7	3	299.50	99.83	0.01
Vaso 8	3	299.60	99.87	0.02

ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.24	7.00	0.03	1.39	0.27	2.66
Within Groups	0.39	16.00	0.02			
Total	0.63	23.00				

**Anexo 36: Anova de la medición de la rotación del eje a 100 revoluciones por minuto, con 900ml de agua.**

Anova: Single Factor

SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Vaso 1	3	299.80	99.93	0.00
Vaso 2	3	299.80	99.93	0.00
Vaso 3	3	300.00	100.00	0.03
Vaso 4	3	299.70	99.90	0.01
Vaso 5	3	299.70	99.90	0.00
Vaso 6	3	299.70	99.90	0.00
Vaso 7	3	299.60	99.87	0.00
Vaso 8	3	299.80	99.93	0.00

ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	0.03	7.00	0.00	0.71	0.67	2.66
Within Groups	0.11	16.00	0.01			
Total	0.14	23.00				



U.S. Pharmacopeia  
The Standard of Quality<sup>SM</sup>

## Anexo 37 Prodecimiento de Estándar de Prednisona

July 16, 2007

### Subject: USP Prednisone Tablets Reference Standard

Dear Valued USP Customer:

Please find enclosed an updated USP Certificate for the USP Prednisone Tablets Reference Standard (disintegrating tablets for dissolution performance verification test, Cat# 1559505, Lot P0E203). The acceptance range for Apparatus 2 has been revised based on a reevaluation of the lot. The acceptance range for Apparatus 1 remains unchanged.

This change must be applied to performance verification test results not later than July 30, 2007. The revised acceptance range should not be applied to tests performed prior to July 16, 2007.

Please contact USP's Reference Standards Technical Support at [RSTech@usp.org](mailto:RSTech@usp.org) if you have additional questions about this change.

Sincerely,

Director, Quality

Assurance

Enclosure: revised USP Certificate for Prednisone Tablets RS

#### Headquarters

12601 Twinbrook Parkway  
Rockville, Maryland 20852  
+1-301-881-0666

#### Europe/Middle East/Africa

Münchensteinerstrasse 41  
CH-4052 Basel, Switzerland  
+41 (0)61 316 30 10

#### USP-India Private Limited

ICICI Knowledge Park  
Genome Valley  
Labs 7-10, Phase III  
Turkapally, Shameerpet  
Ranga Reddy District  
Hyderabad 500 078, A.P., India  
+91-40-2348-0088

#### USP-China

Building 11  
Lane 67 Libing Road  
Zhangjiang Hi-Tech Park  
Shanghai, 201203, China  
+86-21-51370600



U.S. Pharmacopeia  
The Standard of Quality™

# USP Certificate

**Effective date: July 30, 2007** NOTE: The specified ranges in this sheet supersede the previous ranges issued for this lot.

## USP PREDNISONE TABLETS RS

**Lot P0E203 (10 mg nominal prednisone content per tablet)**

### DISINTEGRATING TABLETS FOR DISSOLUTION PERFORMANCE VERIFICATION TEST

The USP Prednisone Tablets RS is provided for use in the Apparatus Suitability Test for USP Apparatus 1 and 2 in the USP General Test Chapters on DISSOLUTION <711> and DRUG RELEASE <724>, and for Apparatus 5 in DRUG RELEASE <724>. Do not expose the tablets to excessive humidity.

**Dissolution Medium-** We recommend preparing the medium as follows:

Heat a suitable amount of water, while stirring gently, to about 41°. Filter under vacuum through a 0.45µm-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. Other deaeration techniques validated for 37° may be used. The temperature of the Dissolution medium does not fall below 37° prior to the initiation of the test.

**Procedure-**[See DISSOLUTION <711> and DRUG RELEASE <724> in the current USP.] Determine the quantity of prednisone, C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>, dissolved at thirty minutes, in each vessel, expressed as percent of the labeled amount. Use 500 mL of deaerated water as the Dissolution medium and conduct the test at 37°. Operate each apparatus at 50- rpm speed. Measure the amount of prednisone dissolved from filtered portions of the sample aliquots withdrawn at thirty minutes, at 242 nm (the approximate wavelength of maximum absorbance) in comparison with a solution of known concentration of USP Prednisone Reference Standard.

**Test Interpretation** -- The apparatus is suitable if each of the individual calculated values for each apparatus is within the specified ranges shown in the Table.

**Notes:** An amount of alcohol not to exceed 5% of the total volume of the standard solution may be used to bring the prednisone standard into solution prior to dilution with Dissolution medium. The filtering method must not cause adsorptive loss of drug. Bias introduced by automated methods is to be avoided. If equipment is dedicated for use with only one apparatus (basket or paddle), then performance verification is only required for that apparatus.

**These values apply only to Lot P0E203**

Apparatus	Percentage of the labeled amount of prednisone dissolved at 30 minutes at 50-rpm
1	47 - 82
2	30 - 57

Founded in 1820, the United States Pharmacopeial Convention comprises representatives from colleges and national and state organizations of medicine and pharmacy. It revises and publishes The United States Pharmacopeia and The National Formulary, the legally recognized compendia of standards for drugs.

**Prednisone Tablets: Performance Verification Notes**

Dissolution equipment that has been routinely used for a number of years (three-five) should be serviced if out-of-range values are obtained. The performance of any dissolution equipment that is used routinely should be verified at regular intervals. Relocation of apparatus always requires recertification. Some USP Dissolution tests require 2-L vessels or speeds other than 50 and 100 rpm. The equipment is suitable for these other conditions if it passes the performance verification tests.

**Examples for Sources of Error in Performance Verification Testing**  
**Deaeration of medium. Improper deaeration is a common problem. This formulation has been demonstrated to be sensitive to dissolved gases in the medium.** One method of deaeration is as follows: Heat the medium, while stirring gently, to about 41°, and filter under vacuum through a 0.45-µm-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. Do not allow the temperature of the Dissolution Medium to fall below 37° prior to the initiation of the test. Gently transfer the medium directly to the vessel. Rotating the Apparatus 2 shafts to speed equilibration to 37° is discouraged. Use medium promptly after it is equilibrated.

**Vessels.** Vessels must be clean. Use of an unacceptable vessel is a systematic error.

**Vibration and mechanical problems.** When not properly examined and maintained, factors such as dissolution head coplanarity, shaft perpendicularity, tension on the drive chain or belt, centering, and operating condition of the gear plates can adversely affect dissolution. Digital rpm readings may not necessarily represent individual spindle speeds. Visual inspection may be needed to observe surging of the separate spindles. To minimize vibration

effects, the dissolution equipment should be on a stable bench top or table. Other mechanical equipment using fans, pumps, or other vibration sources should be removed from the area or isolated in some other way. Turbulence in the water bath caused by circulation patterns can affect results in one or more vessels.

**Automation.** Always validate the automated method, including the analytical method and sampling method, by performing a parallel manual analysis, withdrawing test samples at the same times, and comparing to the automated results. Filter probes may become clogged, absorb the active ingredient, or generate additional turbulence through the air-purging step. Be alert to the possibility of carryover among samplings. Automated systems may not account for dilution and the absorbance reading may be over 1.0 absorbance units. Linearity above 1.0 absorbance should be established with a standard curve.

**Tablets.** The Prednisone Tablets should be stored in the original containers in a dry place. Avoid excess humidity. When testing, take the tablets from the bottle and begin the dissolution test immediately.

**Reference Standard.** Use the current lot of USP Reference Standard and follow any handling instructions on the label. Prepare the standard solution on the day of use.

**Filtering.** Do not centrifuge sample. The sample aliquot should be filtered immediately after the sample is drawn. The filters should be tested for interference from leachables or by adsorption of the drug. A separate clean syringe and filter should be used for sampling each vessel.

**Paddles and baskets.** The shafts of both apparatuses should be straight. A simple test of this is to roll the shaft on the bench top with the paddle blade or prongs for the basket hanging over the edge. The shaft should roll evenly like an arrow shaft. Baskets should be straight and not frayed. Routine use in hydrochloric acid Medium causes deterioration of the stainless steel baskets. Baskets should attach firmly to the shaft prongs. Evaporation lids should be used. Inspect them for fit or warping.

For additional information, see [www.usp.org](http://www.usp.org).

## LABEL TEXT

For use with specified USP-NF Tests.  
Not for use as a drug. Read MSDS  
before using.

**USP** REFERENCE STANDARD

PREDNISONE TABLETS 30 tablets

CAUTION! Irritant

The nominal weight of prednisone in each tablet is 10 mg. Use only whole tablets. Remove any surface dust with a soft brush before using. Store in a dry place at room temperature.

CAT. NO. 1559505 USP ROCKVILLE, MD LOT P0E203

P0E203



USP certifies that the USP Reference Standards Committee, in accordance with their rules and procedures, determined that this USP Reference Standard lot is suitable to assess compliance with the monograph standards for which it is specified. The critical characteristics of this lot are usually determined independently in a large number of laboratories, including USP, government, academic, and industrial collaborators.

**Expiration**

Current lots are identified in the Official USP Reference Standards catalog. In some cases, the previous lot may still be considered official. If so, it is identified in the column marked "Previous Lot/Valid Use Date." Ordinarily, the previous lot is carried in official status for about one year after the current lot enters distribution.

It is the responsibility of each user to determine that this lot is current when used. To ensure up-to-date information, USP publishes the Official USP Reference Standards Catalog, which contains official lot designations. This information is also available on the USP web site, at [www.usp.org](http://www.usp.org), as well as in the bimonthly subscription publication, Pharmacopeial Forum.

**Instructions for Use**

Follow the instructions in the appropriate USP or NF Monographs and General Requirements for Tests and Assays of the current USP–NF. In the event that instructions on the label of this lot differ from those found in the current USP–NF, those on the label supersede any instructions listed in Chapter <11>.

**Non-Monograph Use**

The suitability of this Reference Standard for use in non-compendial applications is solely the responsibility of the user.

**LEGAL NOTICE**

USP MAKES NO REPRESENTATION OR WARRANTY WITH RESPECT TO THE ACCURACY, COMPLETENESS, OR CURRENTNESS OF THIS CERTIFICATE; AND USP SPECIFICALLY DISCLAIMS ANY OTHER WARRANTY, EXPRESS, IMPLIED, OR STATUTORY, INCLUDING BUT NOT LIMITED TO, THE IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY AND FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. USP DOES NOT WARRANT THAT THE INFORMATION CONTAINED HEREIN MEETS THE CUSTOMER'S REQUIREMENTS. USP SHALL NOT BE LIABLE ON ACCOUNT OF ANY SUCH ERRORS OR OMISSIONS.

USP Reference Standards are not intended for use as drugs, dietary supplements, or as medical devices. This document is not a Material Safety Data Sheet.

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

Copyright 2006 The United States Pharmacopeial Convention, Inc. All rights reserved.

騎碗嚇攀振瑤榮嚇□.....

.....

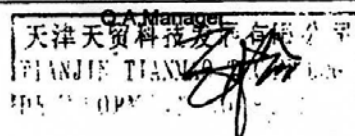
## Anexo 38: Certificado de análisis de STD de Prednisona

1343 2X5.00 Gr LF20191



## CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product	Prednisona	Manufacturing Date	2009.08.03
Batch No.	090802 ✓	Report Date	2009.08.05 ✓
Criteria	USP31	Retest Date	2012.08.02 ✓
Item	USP31	Results	
Characters	White or almost white crystalline powder	white crystalline powder	
Identification	(1) Complies by IR (2) Positive reaction	Conforms Conforms	
Specific Optical Rotation	+ 167 ° - + 175 °	+ 171.0°	
Assay	97.0% - 102.0%	98.7%	
Loss on drying	≤1.0%	0.30%	
Related Substances	Total impurity ≤ 2.0%	Conforms	
Residue On Ignition	Negligible from 100mg	Conforms	
Particle Size	100% < 20micro	Conforms	
Quantity:	10KGS		
Conclusion:	The above product conforms to USP31		



ADD: HI-TECH BUILDING A RM 507-511 HUATIAN ROAD, HUAYUAN INDUSTRY PARK 300384, CHINA  
Tel: 00862223709100, 23709200 Fax: 00862223709700, 23709779  
Email: [info@tianmao.biz](mailto:info@tianmao.biz) Web: [www.tianmao.biz](http://www.tianmao.biz)

## Anexo 39: Certificados de calibración

MW 0010135

CERTIFICATE OF CALIBRATION

LAWKIM MOTORS GROUP

B-302/303, Pratik Industrial Estate,  
 Mulund-Goregaon Link Rd.,  
 Near Wockhardt Hospital,  
 Bhandup (W), Mumbai 400 078.  
 Telefax: 91-22-2566 4575/ 76/ 77.  
 W.: www.godrej.com

FR-12-07-0

CERTIFICATE NO. LKM 028763  
 DATE OF CALIBRATION - 02/05/2009                      DATE OF ISSUE - 08/05/2009

CUSTOMER                      ELECTROLAB, GOREGAON  
 401, TIRUPATI UDYOG, I.B.PATEL ROAD,  
 GOREGAON (EAST)

LOCATION                      EVTK-0904099  
 CHALLAN NO.                      3839                      CHALLAN DT. 29/04/2009  
 RECEIPT NUMBER                      15174  
 DESCRIPTION                      CENTERING DEVICE  
 MAKE                      -----  
 COND. ON RECEIPT                      SATISFACTORY  
 RANGE & L.C                      100-0/0.00000mm  
 ALL DIMENSIONS ARE IN mm                      SR./ID NO -ELCD-122

-----  
CONCENTRICITY

## CONCENTRICITY FOR OUTER DIAMETER W.R.T. INTERNAL DIAMETER:

- 1) SMALL DIAMETER = 0.0432 mm
- 2) BIG DIAMETER = 0.0551 mm

-----  
 UNCERTAINTY OF MEASUREMENT (95% C.L) = +/-5.6000 MICRONS.  
 STANDARD TEMP. (20.3) DEG.C. & RELATIVE HUMIDITY = 53 % RH  
 MEASUREMENT TAKEN USING CERTIFIED MASTERS

Name	Sr. NO.	Valid Upto	Traceability
ELECTRONIC COMPARATOR-SYLVAC	LQM0594/28187;2917	24/07/2009	LAWKIM

CALIBRATION IS CARRIED OUT AS PER WORK INST. / IS NO WI-09-07-0/IS:3455&7859

CALIBRATED BY : *VBR*  
 VBR  
 NEXT DUE DATE OF CALIBRATION 01/05/2010

APPROVED BY : *BK*  
 BK

Page 1 Of 1



Godrej &amp; Boyce Mfg. Co. Ltd

MW 0010144



Certificate No.:  
C-042, C-050, C-065

## CERTIFICATE OF CALIBRATION

LAWKIM MOTORS GROUP

B-302/303, Pratik Industrial Estate,  
Mulund-Goregaon Link Rd.,  
Near Wockhardt Hospital,  
Bhandup (W), Mumbai 400 078.  
Telefax: 91-22-2566 4575/ 76/ 77.  
W.: www.godrej.com

FR-12-22-0

CERTIFICATE NO. LKM 028772  
DATE OF CALIBRATION - 02/05/2009      DATE OF ISSUE - 08/05/2009

CUSTOMER      ELECTROLAB, GOREGAON  
401, TIRUPATI UDYOG, I.B.PATEL ROAD,  
GOREGAON (EAST)  
LOCATION      EVTK-0904099  
CHALLAN NO.      3839      CHALLAN DT. 29/04/2009  
RECEIPT NUMBER      15174  
DESCRIPTION      SPIRIT LEVEL  
MAKE      FREEMANS  
COND. ON RECEIPT      SATISFACTORY  
RANGE & L.C      0-0/0.00000mm/mtr.  
ALL DIMENSIONS ARE IN mm/mtr.      SR./ID NO -ELSL-126

SR. NO.	PARAMETER	OBSERVATION
1.	ZERO POSITION	OK

SIZE: 200mm.

ABOVE INSTRUMENT DOES NOT HAVE GRADUATION OR MARKING OR ANY  
OTHER FACILITY TO READ OUT.

HENCE ONLY THE ZERO POSITION IS CALIBRTED.

UNCERTAINTY OF MEASUREMENT (95% C.L) = 14.5 MICRON/M

STANDARD TEMP. (20.4) DEG.C. &amp; RELATIVE HUMIDITY = 54 % RH

MEASUREMENT TAKEN USING CERTIFIED MASTERS

Name	Sr. NO.	Valid Upto	Traceability
SURFACE PLATE(GRANITE)-JAFUJI	LQM0444	07/11/2010	GODREJ & BOYCE MFG CO LTD

CALIBRATION IS CARRIED OUT AS PER WORK INST. / IS NO WI-09-22-0 / 5706

CALIBRATED BY : VBR  
VBR

APPROVED BY : [Signature]  
[Signature]

NEXT DUE DATE OF CALIBRATION 01/05/2010

Page 1 Of 1

Godrej &amp; Boyce Mfg Co. Ltd

MW 0010174



Certificate No.:  
C-042, C-050, C-065

## CERTIFICATE OF CALIBRATION

LAWKIM MOTORS GROUP

B-302/303, Pratik Industrial Estate,  
Mulund-Goregaon Link Rd.,  
Near Wockhardt Hospital,  
Bhandup (W), Mumbai 400 078.  
Telefax: 91-22-2566 4575/ 76/ 77.  
W.: www.godrej.com

FR-12-06-0

CERTIFICATE NO. LKM 028839  
DATE OF CALIBRATION - 02/05/2009

DATE OF ISSUE - 09/05/2009

CUSTOMER ELECTROLAB, GOREGAON  
401, TIRUPATI UDYOG, I.B.PATEL ROAD,  
GOREGAON (EAST)  
EVTK-0904099

LOCATION CHALLAN NO. 3839 CHALLAN DT. 29/04/2009

RECEIPT NUMBER 15174

DESCRIPTION DIAL INDICATOR ( PLUNGER TYPE )

MAKE BAKER

COND. ON RECEIPT SATISFACTORY

RANGE & L.C 0-10/0.01000mm

ALL DIMENSIONS ARE IN  $\mu\text{m}$  SR./ID NO -N4608

### UPWARD DIRECTION

Division of Dial	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
TURN 1	SET	+9	+10	+9	+8	+5	+5	+8	+5	+3
TURN 2	+2	+5	+5	+7	+8	+6	+3	+2	+3	+3
TURN 3	+5	+7								+7
TURN 4	+7									
TURN 5	+7	+10								+9
TURN 6	+10									
TURN 7	+10	+13								+10
TURN 8	+12									
TURN 9	+9	+12								+10
TURN 10	+8									

ERROR = 13.00  $\mu\text{m}$   
HYSTERSIS = 2.00  $\mu\text{m}$

SENSITIVITY = 2.00  $\mu\text{m}$   
REPEATABILITY = 2.00  $\mu\text{m}$

*VBK*

*[Signature]*

**Godrej**

Godrej & Boyce Mfg. Co. Ltd

NW 0010175

**CERTIFICATE OF CALIBRATION**

LAWKIM MOTORS GROUP

B-302/303, Pratik Industrial Estate,  
 Mulund-Goregaon Link Rd.,  
 Near Wockhardt Hospital,  
 Bhandup (W), Mumbai 400 078.  
 Telefax: 91-22-2566 4575/ 76/ 77.  
 W.: www.godrej.com

Certificate No.:  
**CERTIFICATE NO. LKM 28839**

**DOWNWARD DIRECTION**

Division of Dial		0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
TURN 1	SET	+9	+11	+9	+8	+6	+7	+8	+5	+4	
TURN 2	+3	+6	+5	+8	+7	+4	+3	+2	+3	+4	
TURN 3	+5	+7								+8	
TURN 4	+8										
TURN 5	+8	+11									+10
TURN 6	+12										
TURN 7	+12	+14									+12
TURN 8	+10										
TURN 9	+9	+10									+9
TURN 10	+9										



ERROR = 14.00  $\mu$ m  
 HYSTERSIS = 2.00  $\mu$ m

SENSITIVITY = 2.00  $\mu$ m  
 REPEATABILITY = 2.00  $\mu$ m

UNCERTAINTY OF MEASUREMENT (95% C.L.) = +/-6.3000 MICRONS.  
 STANDARD TEMP. (20.3) DEG.C. & RELATIVE HUMIDITY = 53 % RH  
 MEASUREMENT TAKEN USING CERTIFIED MASTERS

Name: DIAL CALIBRATION TESTER-MICROTECH  
 Sr. NO.: DCT-435/95;LQM497  
 Valid Upto: 25/02/2010  
 Traceability: GODREJ & BOYCE  
 CALIBRATION IS CARRIED OUT AS PER WORK INST. / IS NO WI-09-06-0/2092

CALIBRATED BY :   
 VBR  
 NEXT DUE DATE OF CALIBRATION 01/05/2010

APPROVED BY :   


Page 2 Of 2



Godrej &amp; Boyce Mfg. Co. Ltd

MW 0010153

Certificate No.:  
C-042, C-050, C-065**CERTIFICATE OF CALIBRATION**



LAWKIM MOTORS GROUP

B-302/303, Pratik Industrial Estate,  
Mulund-Goregaon Link Rd.,  
Near Wockhardt Hospital,  
Bhandup (W), Mumbai 400 078.  
Telefax: 91-22-2566 4575/ 76/ 77.  
W. : www.godrej.com

FR'-12-01-0	Page 1 Of 1		
Certificate No. : LKE 065570 Date of Calibration : 02/05/2009	Date of Issue : 09/05/2009 Recom. Due Date : 01/05/2010		
<b>Customer Details :</b> ELECTROLAB, GOREGAON 401, TIRUPATI UDYOG, I.B. PATEL ROAD, GOREGAON (EAST) Location : EVTK-0904099	Challan No : 3839 Challan Date : 29/04/2009 Date of Receipt : 04/05/2009 Cond. On Receipt : SATISFACTORY Receipt No. : 15174		
<b>Details of Under Calibration Instrument :</b>			
Name : GLASS TYPE THERMOMETER Range : 0 TO 50°C Make : JRM	Sr./ID.No : T798 L.C : 0.1°C Accuracy : N.S.		
<b>Details of Master Equipment :</b>			
Name	Sr.No	Valid Upto	Traceability
PLATINUM RESISTANCE THERMOMETER	24460/6, LQE010	09/01/2010	NPL, NEW DELHI
UNIVERSAL TEMPERATURE CALIBRATOR	991820133	30/11/2009	GODREJ, ETDC-PUNE
Work Instruction/IS No : WI-09-32/IS 6274 & ITS-90			
Environmental Details : Temperature : 25 °C.		Relative Humidity : 52 % RH.	
Remarks : CALIBRATION POINT TAKEN AS PER CUSTOMER REQUEST.			

RANGE OF UNIT UNDER CALIBRATION	STANDARD READING	U.U.C READING	ERROR	UNCERTAINTY(±)
0 TO 50°C	(°C) 25.5 37.9 51.4	(°C) 25.0 37.0 50.0	(°C) -0.5 -0.9 -1.4	0.5°C

Uncertainty is calculated at 95% C.L, with coverage factor k=2

CALIBRATED BY :   
LAB ENGINEER : VBKAPPROVED BY :   
LAB INCHARGE : BK

Godrej &amp; Boyce Mfg. Co. Ltd.

MW 0010162

**CERTIFICATE OF CALIBRATION**

LAWKIM MOTORS GROUP

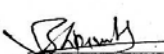
B-302/303, Pratik Industrial Estate,  
Mulund-Goregaon Link Rd.,  
Near Wockhardt Hospital,  
Bhandup (W), Mumbai 400 078.  
Telefax: 91-22-2566 4575/ 76/ 77.  
W.: www.godrej.com


Certificate No.:  
C-042, C-050, C-065

FR'-12-01-0	Page 1 Of 1		
Certificate No. : LKE 065579 Date of Calibration : 02/05/2009	Date of Issue : 09/05/2009 Recom. Due Date : 01/05/2010		
<b>Customer Details :</b> ELECTROLAB, GOREGAON 401, TIRUPATI UDYOG, I.B. PATEL ROAD, GOREGAON (EAST) Location : EVTK-0904099	Challan No : 3839 Challan Date : 29/04/2009 Date of Receipt : 04/05/2009 Cond. On Receipt : SATISFACTORY Receipt No. : 15174		
<b>Details of Under Calibration Instrument :</b>			
Name : DIGITAL TACHOMETER Range : 0 TO 99999rpm Make : ELECTRONIC AUTOMATION	Sr/ID.No : ELTC-137 L.C : 0.1rpm / ABOVE 6000 - 1rpm Accuracy : N.S.		
<b>Details of Master Equipment :</b>			
Name DIGITAL TACHOMETER WITH SOURCE	Sr.No 080402/LQE056	Valid Upto 04/05/2009	Traceability IDEMI, MUMBAI
Work Instruction/IS No : WI-09-26/12508:1988			
Environmental Details : Temperature : 25 °C. Relative Humidity : 52 % RH.			
Remarks : CALIBRATION RANGE:- 150 TO 21000rpm. DUE TO LIMITED FACILITY.			

RANGE OF UNIT UNDER CALIBRATION	STANDARD READING	U.U.C READING	% of ERROR READING	UNCERTAINTY(±)
0 TO 99999rpm	(rpm) 150.0 1000.0 5000.0 10000 21000	(rpm) 150.0 1000.1 5000.2 10007 21008	0.00000 0.01000 0.00400 0.07000 0.03810	0.2%

Uncertainty is calculated at 95% C.L, with coverage factor k=2

CALIBRATED BY :   
LAB ENGINEER : VBK

APPROVED BY :   
LAB INCHARGE : BHK

Godrej & Boyce Mfg. Co. Ltd.



401, Tirupati Udyog, I. B. Patel Road, Off Western Express Highway, Goregaon (East), Mumbai - 400 063, INDIA.  
Tel:91-22-40413131,40413107 Fax:91-22-40413145/199/26863727. e-mail:sales@electrolabindia.com Web:www.electrolabindia.com

# ELECTROLAB

## CALIBRATION CERTIFICATE

**Certificate No** : Elab/0905030

**Date**: 02/05/2009

**Scope** : Calibration of Depth Gauge  
**Description** : Depth Gauge  
**Make** : ELECTROLAB  
**Serial No.** : 0901019  
**Range** : 23 to 27 **Least Count**:  $\pm 0.1$   
**Location** : EVTK- 0904099

**Calibration Specification:**

All dimensions are in mm

UUC	STANDARD READING	ERROR
23.0	23.0	0.0
24.1	24.1	0.0
25.0	25.0	0.0
26.1	26.1	0.0
27.0	27.0	0.0

**UUC**: Unit Under Calibration

**Masters used for calibration:**

(A)**Description** : External Micrometer 0-25mm  
**Certificate No** : LKM028032/ Due on 29/03/2010  
**Make** : Mitutoyo  
**Serial No** : 7305384

(B)**Description** : External Micrometer 25 – 50 mm  
**Certificate No** : LKM 028033/ Due on 29/03/2010  
**Make** : Mitutoyo  
**Serial No** : 0232794

Measurement carried out under standard laboratory conditions:

**Ambient Temperature** :  $20^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ , RH % : 55%  
**Accuracy** :  $\pm 0.1\text{mm}$


**Note**: Traceability certificate photocopy of Master is attached overleaf.

**Calibration Due Date** : 01/05/2010

**Calibrated By**:

  
Q. C. Dept.

**Approved By**:

  
Prasad Y. Oke  
(Q. C. Incharge)

MN 0017557

Certificate No.  
C-042, C-050, C-065**CERTIFICATE OF CALIBRATION**

LAWKIM MOTORS

B-302/303, Pratik Industrial Estate

Mumbai Goregaon (East)

Near Wockhard (Mumbai)

Bhandrup (W), Mumbai - 400031

Telefax: 91 22 25664570/71

W: www.godrej.com

FR-12-04-0

CERTIFICATE NO. LKM 028032

DATE OF CALIBRATION - 30/03/2009

DATE OF ISSUE - 30/03/2009

CUSTOMER

ELECTROLAB, GOREGAON  
401, TIRUPATI UDYOG, I.B. PATEL ROAD,  
GOREGAON (EAST)

CHALLAN NO.

FORM

CHALLAN DT. 28/03/2009

RECEIPT NUMBER

14848

DESCRIPTION

EXTERNAL MICROMETER

MAKE

MITUTOYO

COND. ON RECEIPT

SATISFACTORY

RANGE &amp; L.C

0-25/0.01000MM

ALL DIMENSIONS ARE IN MM

SR./ID NO -7305384;EL-MC-001

U. U. C. READING	STANDARD READING	ERROR	REMARKS
2.500	2.5000	0.0000	MAXIMUM DEVIATION OF READING IS 0.0020
5.100	5.1000	0.0000	
7.700	7.7000	0.0000	
10.300	10.3000	0.0000	
12.900	12.9000	0.0000	
15.000	15.0000	0.0000	
17.600	17.6020	-0.0020	
20.200	20.2020	-0.0020	
22.800	22.8020	-0.0020	
25.000	25.0000	0.0000	

ZERO ERROR PRESET TO 0.00 mm ON MICROMETER THIMBLE.  
FLATNESS ERROR OF MEASURING FACES IS WITHIN 0.0006 mm.  
PARALLISM ERROR OF MEASURING FACES IS WITHIN 0.0006 mm.

CALIBRATED BY :

OBP

APPROVED BY :

BHK

Page 1 Of 2

Godrej &amp; Boyce Mfg. Co. Ltd.

Regd. Office: Pirojshanagar, L.B.S. Marg, Vikhroli, Mumbai 400 079.

MN 0017558



Certificate No.:  
C-042, C-050, C-065

## CERTIFICATE OF CALIBRATION

LAWKIM MOTORS GROUP

B-302/303, Pratik Industrial Estate,  
Mulund-Goregaon Link Rd.,  
Near Wockhardt Hospital,  
Bhandup (W), Mumbai 400 078.  
Telefax: 91-22-2566-4575 / 261777  
W: www.godrej.com

CERTIFICATE NO. LKM 28032

UNCERTAINTY OF MEASUREMENT (95% C.L.) =  $\pm 5.6000$  MICRONS.  
STANDARD TEMP. (20.7) DEG.C. & RELATIVE HUMIDITY = 52 % RH  
MEASUREMENT TAKEN USING CERTIFIED MASTERS

Name	Sr. NO.	Valid Upto	Traceability
SLIP GADGE SET-MIKRONIX	LQM0509/1095	21/05/2009	LAWKIM-MIKRONIX
OPTICAL FLAT-MITUTOYO	LQM-395	11/01/2010	GODREJ & BOYCE
OPTICAL PARALLELS-MITUTOYO	LQM-396	11/01/2010	GODREJ & BOYCE
SLIP GAUGE SET (MIC)-MIKRONIX	LQM-595/1845	12/02/2010	GODREJ & BOYCE MFG. CO LTD

CALIBRATION IS CARRIED OUT AS PER WORK INST. / IS NO WI-09-04-0/2967

CALIBRATED BY : OBP  
NEXT DUE DATE OF CALIBRATION 29/03/2010

APPROVED BY : BHR

Page 2 Of 2

Godrej &amp; Boyce Mfg. Co. Ltd.

Regd. Office: Pirojshanagar, L.B.S. Marg, Vikhroji, Mumbai 400 079.

MN 0017555

Certificate No.  
C-042, C-050, C-065**CERTIFICATE OF CALIBRATION**LAWKIM MOTORS GR  
B-302/503, Pratik Industrial Estate,  
Mulund Goregaon Link Rd,  
Near Wockhards Hospital,  
Bhandup (W), Mumbai-400 078  
Telefax: 91-22-25064571, 96211  
W: www.godrej.com

FR-12-03-0

CERTIFICATE NO. LKM 028033

DATE OF CALIBRATION - 30/03/2009

DATE OF ISSUE - 30/03/2009

CUSTOMER

ELECTROLAB, GOREGAON  
401, TIRUPATI UDYOG, I.B.PATEL ROAD,  
GOREGAON (EAST)CHALLAN NO.  
RECEIPT NUMBER  
DESCRIPTIONFORM  
14848  
EXTERNAL MICROMETER  
MAKE  
MITUTOYO

CHALLAN DT. 28/03/2009

COND. ON RECEIPT  
RANGE & L.CSATISFACTORY  
25-50/0.01000mm

ALL DIMENSIONS ARE IN mm

SR./ID NO -0232794;EL-MC-002

U. U. C. READING	STANDARD READING	ERROR	REMARKS
27.5000	27.5000	0.0000	MAXIMUM DEVIATION OF READING IS 0.0030
30.1000	30.1000	0.0000	
32.7000	32.7000	0.0000	
35.3000	35.3000	0.0000	
37.9000	37.9000	0.0000	
40.0000	40.0020	-0.0020	
42.6000	42.6020	-0.0020	
45.2000	45.2030	-0.0030	
47.8000	47.8020	-0.0020	
50.0000	50.0020	-0.0020	
MASTERS 25.0000	25.0008	-0.0008	

FLATNESS OF MEASURING FACES IS :0.001mm.  
PARALLELISM OF MEASURING FACES IS :0.001mm.  
ZERO ERROR PRESET TO 0.00MM ON MICROMETER THIMBLE.

CALIBRATED BY :

OBP

APPROVED BY :

BHK

Page 1 Of 2

Godrej &amp; Boyce Mfg. Co. Ltd.

Regd. Office: Pirojshanagar, L.B.S. Marg, Vikhroli, Mumbai 400 079.

MN 0017556



Certificate No.:  
C-042, C-050, C-065

## CERTIFICATE OF CALIBRATION

LAWKIM MOT  
B-302/303, Pratik Inds.  
Mulund-Goregaon, Lr  
Near Worknert Hosp  
Bhandup (W), Mumbai  
Telefax: 91-22-2566 45  
W: www.godrej.com

CERTIFICATE NO. LKM 28033

UNCERTAINTY OF MEASUREMENT (95% C.L) = +/-5.6000 MICRONS.  
STANDARD TEMP. (20.7) DEG.C. & RELATIVE HUMIDITY = 52 % RH  
MEASUREMENT TAKEN USING CERTIFIED MASTERS

Name	Sr. NO.	Valid Up to	Traceability
SLIP GAUGE SET-MIKRONIX	LQM0509/1095	21/05/2009	LAWKIM-MIKRONIX
ELECTRONIC COMPARATOR-SYLVAC	LQM0594/28187; 2917	24/07/2009	LAWKIM
OPTICAL FLAT	LQM-395	12/01/2010	GODREJ & BOYCE MFG. CO. LTD
OPTICAL PARALLELS	LQM-396	12/01/2010	GODREJ & BOYCE MFG. CO. LTD
SLIP GAUGE SET (MIC)-MIKRONIX	LQM-595/1845	12/02/2010	GODREJ & BOYCE MFG. CO. LTD

CALIBRATION IS CARRIED OUT AS PER WORK INST. / IS NO WI-09-04-0/ 2967

CALIBRATED BY : OBP  
NEXT DUE DATE OF CALIBRATION 29/03/2010

APPROVED BY : BEH

Page 2 Of 2

Godrej & Boyce Mfg. Co. Ltd.

Regd. Office: Pirojshanagar, L.B.S. Marg, Vikhroli, Mumbai 400 079.

Universidad del Valle de Guatemala Facultad de Ciencias y Humanidades Departamento de Química Farmacéutica	Equipo de Laboratorio EQ-
Procedimiento Estándar de Operación (PSO)	Titulo: <b>Procedimiento estándar de operación para el uso del disolutor Electrolab modelo No. TDT-08L</b>
Revisión: _____ Fecha de realización: _____ Total de páginas: _____	Autor: _____ Nombre y Fecha Director: _____ Firma y Fecha
Página 1 de 17	Marca: Electrolab Modelo: Modelo No. TDT-08L

## 1. OBJETIVO

El objetivo del presente procedimiento de operación estándar de cualificación operacional es especificar los requisitos con los que debe cumplir un equipo de ensayo de disolución, para poder ser cualificado operacionalmente cumpliendo con las Buenas Prácticas de Manufactura.

## 2. INTRODUCCIÓN

Cualificación del disolutor.

Con el fin de tener un alto grado de certeza de que el equipo de disolución es consistente y preciso en su rendimiento, se requiere la validación del mismo. La validación se define como evidencia documentada que proporciona un alto grado de garantía de que un instrumento específico realiza de acuerdo a las especificaciones del fabricante y las necesidades del usuario (Averell, 2004: 19).

Cualificación Operacional

La cualificación operacional consiste en documentar pruebas de que el equipo funcione según lo previsto y es capaz de funcionar consistentemente con las especificaciones establecidas. La cualificación operativa de un equipo de disolución debe incluir las siguientes comprobaciones (Averell, 2004: 20):

Adecuación del sistema (calibración)

Una prueba de la idoneidad del sistema utilizando calibradores USP debe llevarse a cabo durante las pruebas de cualificación operativa. Los calibradores utilizados para la prueba son tabletas desintegrables (prednisona). La prueba se considera exitosa si el porcentaje de fármaco liberado a 30 minutos cae dentro de un rango preestablecido. Los rangos para cada combinación de aparatos y calibradores a 50 o 100 RPM son establecidos por la USP y son diferentes para cada lote de calibradores. Esta prueba debe ser realizada para cada uno de los vasos contenidos en el equipo de disolución. Para que la calibración del vaso sea aceptable, este debe proporcionar, individualmente, la liberación del fármaco aceptable. Las alícuotas de la muestra retirada de los vasos, son analizados según procedimientos analíticos como espectrofotometría UV / Vis, HPLC, etc. (en función de la monografía) (Averell, 2004: 20). Idealmente esta prueba debería realizarse cada seis meses (USP 2009).

Universidad del Valle de Guatemala Facultad de Ciencias y Humanidades Departamento de Química Farmacéutica	Título: <b>Procedimiento estándar de operación para el uso del disolutor Electrolab modelo No. TDT-08L</b>
Página 2 de 17	Marca: Electrolab Modelo: Modelo No. TDT-08L

Validación automatizado versus procedimientos manuales

Comunicación software / hardware

Compruebe que el software permite controlar con precisión el hardware (Averell, 2004: 21).

Funciones de interfaz del operador

Compruebe que el sistema puede ser controlado con precisión a través de funciones pre-definidas por el fabricante. Por ejemplo, pruebas de interfaz de operador, puede incluir confirmar que todas las opciones de menú están disponibles y de que un archivo puede ser creado con éxito y modificados (Averell, 2004: 21). Esta prueba puede realizarse una vez al año.

Validación de métodos analíticos empleados en análisis cuantitativo de muestras de disolución

Los métodos de análisis utilizados para realizar el análisis de la disolución deben ser validados. En general, este método de validación no es parte de la calificación operativa del equipo de disolución. Sin embargo, los métodos validados deben ser empleados para analizar las muestras retiradas como parte de las pruebas de idoneidad del sistema realizado durante la calificación operativa (Averell, 2004: 21).

Estudio de Distribución de Temperatura

Un estudio de la distribución de la temperatura debe ser llevado a cabo durante la calificación operativa. El estudio deberá incluir el mapeo de la temperatura de cada vaso que figura dentro del equipo de disolución. Ya que existen distintos tipos de equipo de disolución, la temperatura del Aparato 1, 2, 3 y 4 deben permanecer a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ; de la temperatura de los aparatos que 5 y 6 deberán permanecer en  $32^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  (Averell, 2004: 21). Se debe utilizar un termómetro calibrado y trazable hacia un estándar nacional, esta prueba debe realizarse cada seis meses (Ludwing, 2007:254-255).

Estudio de Velocidad de rotación

Un estudio de la velocidad de rotación debe realizarse durante la cualificación operativa. El estudio debe incluir una medición de la velocidad de la rotación del eje para cada vaso que figura en el equipo de disolución. La velocidad debe medirse utilizando un tacómetro durante 30 minutos o el tiempo especificado en la monografía individual, el que sea mayor. La velocidad de la rotación del eje debe ser verificado para ser  $\pm 4\%$  de la velocidad especificada en la monografía (Averell, 2004: 21). Esta prueba debe realizarse cada seis meses y los instrumentos utilizados para realizarla deben ser calibrados y trazables hacia un estándar nacional (Ludwing, 2007:254-255).

Universidad del Valle de Guatemala Facultad de Ciencias y Humanidades Departamento de Química Farmacéutica	Título: <b>Procedimiento estándar de operación para el uso del disolutor Electrolab modelo No. TDT-08L</b>
Página 3 de 17	Marca: Electrolab Modelo: Modelo No. TDT-08L

### Control de medidas físicas del disolutor

También se pueden realizar otros estudios como el control de medidas físicas, estas deben cumplir con las especificaciones USP. Únicamente la medida del control de centrado debe realizarse antes de cada ensayo, las demás pueden realizarse una vez al año (Ludwing, 2007:254-255).

Los instrumentos para realizar las mediciones deben ser calibrados y trazables hacia un estándar nacional (Ludwing, 2007:254-255).

### PROCEDIMIENTO

Medidas físicas: el control de medidas físicas de los vasos del disolutor, control de medidas físicas del Aparato 1 con canastas del disolutor y control de medidas físicas del Aparato 2 con propelas del disolutor se realizaron de acuerdo a la Tabla 3 Aceptación de medidas físicas. Continuar con las pruebas a través de las tres etapas a menos que los resultados se ajusten a E2.

**Tabla 1: Aceptación de medidas físicas.**

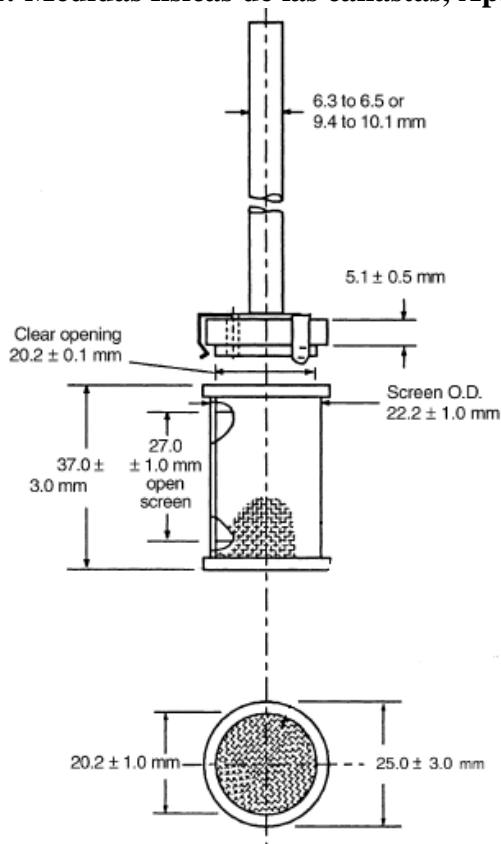
Etapa	Pruebas	Criterios de Aceptación
E1	Se realizarán todas las medidas físicas.	Se debe volver a realizar las medidas físicas para obtener datos en duplicado.
E2	Se volverán a realizar todas las medidas físicas por segunda vez.	Todas las medidas físicas (E1 y E2) se encuentran dentro de los límites de especificación.
E3	Se volverán a realizar las medidas físicas que se encuentren fuera de especificación.	El promedio de las medidas físicas (E1, E2 y E3) se encuentra dentro de los límites de especificación.

<b>Control de medidas físicas de los vasos del disolutor</b>	
Prueba	Especificaciones
Apariencia física del vaso	Debe ser cilíndrico, con fondo hemisférico de vidrio u otro material inerte. El material debe ser transparente, no debe absorber, reaccionar o interferir con el espécimen de ensayo.
Altura del vaso de un litro de capacidad	160mm-210mm
Diámetro interior del vaso de un litro de capacidad	98mm-106mm

Universidad del Valle de Guatemala Facultad de Ciencias y Humanidades Departamento de Química Farmacéutica	Título: <b>Procedimiento estándar de operación para el uso del disolutor Electrolab modelo No. TDT-08L</b>
Página 4 de 17	Marca: Electrolab Modelo: Modelo No. TDT-08L

<b>Control de medidas físicas del Aparato 1 con canastas de acero inoxidable del disolutor (Ver Figura 1)</b>	
<b>Prueba</b>	<b>Especificaciones</b>
Medición de la distancia de la canasta al fondo del vaso	25.0mm ± 2.0mm
Centrado del eje (diferencia entre el eje de la varilla y el eje del vaso)	<2.0mm
Eje debe guardar máximo 2mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso de manera que rote suavemente sin fluctuaciones significativas	<2.0mm
Diámetro del eje de la canasta	6.3mm-6.5mm ó 9.4mm-10.1mm
Diámetro externo de la canasta	25.0mm±3.0mm
Diámetro interno de la canasta	20.2mm±1.0mm
Altura de la tapa de la canasta	5.1mm±0.5mm
Apertura de la canasta	20.2mm±1.0mm
Altura de la canasta	37.0mm±3.0mm
Altura de la apertura de la pantalla de la canasta	27.0mm±1.0mm

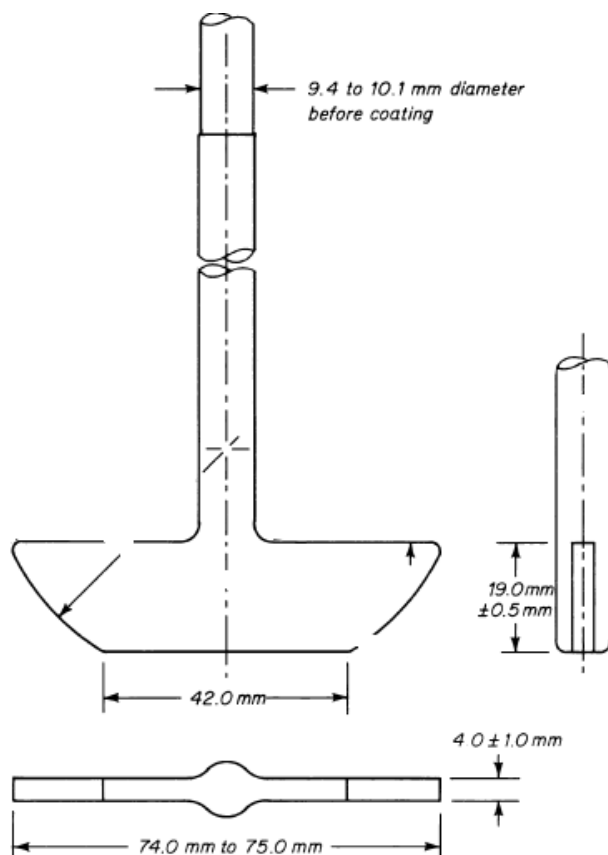
**Figura 1: Medidas físicas de las canastas, Aparato 1**



Universidad del Valle de Guatemala Facultad de Ciencias y Humanidades Departamento de Química Farmacéutica	Título: <b>Procedimiento estándar de operación para el uso del disolutor Electrolab modelo No. TDT-08L</b>
Página 5 de 17	Marca: Electrolab Modelo: Modelo No. TDT-08L

<b>Control de medidas físicas del Aparato 2 con propelas de acero inoxidable o recubiertas con teflón del disolutor (Ver Figura 2)</b>	
<b>Prueba</b>	<b>Especificaciones</b>
Medición de la distancia del agitador al fondo del vaso	25.0mm ± 2.0mm
Centrado del agitador (diferencia entre el eje de la varilla y el eje del vaso)	<2.0mm
Eje debe guardar máximo 2mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso de manera que rote suavemente sin fluctuaciones significativas	<2.0mm
Diámetro del eje del agitador	9.4mm-10.1mm
Grosor de la propela del agitador	4.0mm±1.0mm
Largo de la propela del agitador	74.0mm-75.0mm
Altura de la propela del agitador	19.0mm±0.5mm
Base de la propela del agitador	42.0mm

**Figura 2: Medidas físicas de las propelas, Aparato 2**



Universidad del Valle de Guatemala Facultad de Ciencias y Humanidades Departamento de Química Farmacéutica	Título: <b>Procedimiento estándar de operación para el uso del disolutor Electrolab modelo No. TDT-08L</b>
Página 6 de 17	Marca: Electrolab Modelo: Modelo No. TDT-08L

<b>Precisión de temperatura</b>	
Procedimiento de ensayo	Medición de la temperatura en cada uno de los vasos, cambio de vaso cada 30 segundos. Se tomaran lecturas con 500mL y 900mL de agua. Se trabajará en triplicado.
Límites de aceptación	37 °C ± 0.5°C
Nota: Si se desea realizar trabajo experimental con un volumen distinto a 500mL y 900mL, este deberá incluirse dentro del ensayo de precisión de temperatura.	

<b>Precisión de rotación del eje</b>	
Procedimiento de ensayo	Medición de la rotación del eje a 50 y 100 revoluciones por minuto. Se tomaran lecturas sin agua y con 900mL de agua. Se trabajará en triplicado.
Límites de aceptación	±4%
Nota: Si se desea realizar trabajo experimental con un volumen distinto a 900mL, este deberá incluirse dentro del ensayo de precisión de rotación del eje. Si se desea realizar trabajo experimental con una velocidad de rotación del eje distinta a 50 y 100 revoluciones por minuto, se deberá incluir dentro del ensayo de precisión de rotación del eje.	

<b>Instrumento de control de la idoneidad</b>	
Procedimiento de ensayo	Medición de la tasa de disolución mediante STD tabletas desintegrantes de Prednisona 30 minutos a 37 ° C.
Límites de aceptación	Especificación de estándares propias de cada lote (Ver Anexo)

<b>Control de Software / hardware</b>	
Procedimiento de ensayo	Compruebe que el software controla con precisión el hardware. Se comprobara que controla RPM, TIME Y TEMP.

<b>Funciones de interfaz</b>	
Procedimiento de ensayo	Compruebe que el sistema puede ser controlado con precisión a través de las funciones predefinidas por el fabricante. Se comprobara que funcionan F1, F2, dígitos de incremento y decremento, OPTN, START, STOP, LIFT y DOWN.

Universidad del Valle de Guatemala Facultad de Ciencias y Humanidades Departamento de Química Farmacéutica	Título: <b>Procedimiento estándar de operación para el uso del disolutor Electrolab modelo No. TDT-08L</b>
Página 7 de 17	Marca: Electrolab Modelo: Modelo No. TDT-08L

## TABLAS DE RESULTADOS

**Tabla 1: Control de medidas físicas de los vasos originales del disolutor**

Medición	Ensayo	Especificaciones	Cumple								
			Vaso E 09118-1 ±0.01mm	Vaso E 09118-2 ±0.01mm	Vaso E 09118-3 ±0.01mm	Vaso E 09118-4 ±0.01mm	Vaso E 09118-5 ±0.01mm	Vaso E 09118-6 ±0.01mm	Vaso 7 (sin codificación) ±0.01mm	Vaso E 09118-8 ±0.01mm	
1	Vaso	Debe ser cilíndrico, con fondo hemisférico, de vidrio.									
1	Altura del vaso de un litro de capacidad	160mm-210mm									
2											
1	Diámetro interior del vaso de un litro de capacidad	98mm-106mm									
2											

Universidad del Valle de Guatemala Facultad de Ciencias y Humanidades Departamento de Química Farmacéutica	Título: <b>Procedimiento estándar de operación para el uso del disolutor Electrolab modelo No. TDT-08L</b>
Página 8 de 17	Marca: Electrolab Modelo: Modelo No. TDT-08L

**Tabla 2: Control de medidas físicas de los vasos de repuesto del disolutor**

Medición	Ensayo	Especificaciones	Cumple											
			Vaso 1 ±0.01mm	Vaso 2 ±0.01mm	Vaso 3 ±0.01mm	Vaso 4 ±0.01mm	Vaso 5 ±0.01mm	Vaso 6 ±0.01mm	Vaso 7 ±0.01mm	Vaso 8 ±0.01mm	Vaso 9 ±0.01mm	Vaso 10 ±0.01mm	Vaso 11 ±0.01mm	Vaso 13 ±0.01mm
1	<b>Vaso</b>	Debe ser cilíndrico, con fondo hemisférico, de vidrio.												
1	<b>Altura del vaso de un litro de capacidad</b>	160mm-210mm												
2														
1	<b>Diámetro interior del vaso de un litro de capacidad</b>	98mm-106mm												
2														

Universidad del Valle de Guatemala Facultad de Ciencias y Humanidades Departamento de Química Farmacéutica	Título: <b>Procedimiento estándar de operación para el uso del disolutor Electrolab modelo No. TDT-08L</b>
Página 9 de 17	Marca: Electrolab Modelo: Modelo No. TDT-08L

**Tabla 3: Control de medidas físicas del Aparato 1 ejes de las canastas del disolutor**

Medición	Ensayo	Especificaciones	Cumple							
			Eje E 09118-1 ±0.02mm	Eje E 09118-2 ±0.02mm	Eje E 09118-3 ±0.02mm	Eje E 09118-4 ±0.02mm	Eje E 09118-5 ±0.02mm	Eje E 09118-6 ±0.02mm	Eje E 09118-7 ±0.02mm	Eje E 09118-8 ±0.02mm
1	Centrado del agitador (diferencia entre el eje de la varilla y el eje del vaso)	<2.0mm								
2										
1	Eje debe guardar máximo de con respecto al vaso	<2.0mm								
2										
1	Diámetro del eje del agitador	9.4mm-10.1mm								
2										
1	Altura de la tapa de la canasta	4.6mm-5.6mm								
2										

Universidad del Valle de Guatemala Facultad de Ciencias y Humanidades Departamento de Química Farmacéutica	Título: <b>Procedimiento estándar de operación para el uso del disolutor Electrolab modelo No. TDT-08L</b>
Página 10 de 17	Marca: Electrolab Modelo: Modelo No. TDT-08L

**Tabla 41: Control de medidas físicas del Aparato 1, canastas originales del disolutor**

Medición	Ensayo	Especificaciones	Cumple							
			Canasta E 091358 ±0.02mm	Canasta E 091335 ±0.02mm	Canasta E 091321 ±0.02mm	Canasta E 091313 ±0.02mm	Canasta E 901370 ±0.02mm	Canasta E 091388 ±0.02mm	Canasta E 901393 ±0.02mm	Canasta E 091395 ±0.02mm
1	Diámetro externo de la canasta	22.0mm-28.0mm								
2										
1	Diámetro interno de la canasta	19.2mm-21.2mm								
2										
1	Apertura de la canasta	19.2mm-21.2mm								
2										
1	Altura de la canasta	34.0mm-40.0mm								
2										
1	Altura de la apertura de la pantalla de la canasta	26.0mm-28.0mm								
2										
1	Medición de la distancia de la canasta al fondo del vaso	23.0mm -27.0mm								
2										

Universidad del Valle de Guatemala Facultad de Ciencias y Humanidades Departamento de Química Farmacéutica	Título: <b>Procedimiento estándar de operación para el uso del disolutor Electrolab modelo No. TDT-08L</b>
Página 11 de 17	Marca: Electrolab Modelo: Modelo No. TDT-08L

**Tabla 5: Control de medidas físicas del Aparato 1, canastas de repuesto del disolutor**

Medición	Ensayo	Especificaciones	Cumple							
			Canasta E 091311 ±0.02mm	Canasta E 091342 ±0.02mm	Canasta E 091346 ±0.02mm	Canasta E 091348 ±0.02mm	Canasta E 901372 ±0.02mm	Canasta E 091374 ±0.02mm	Canasta E 901387 ±0.02mm	Canasta E 091394 ±0.02mm
1	Diámetro externo de la canasta	22.0mm-28.0mm								
2										
1	Diámetro interno de la canasta	19.2mm-21.2mm								
2										
1	Apertura de la canasta	19.2mm-21.2mm								
2										
1	Altura de la canasta	34.0mm-40.0mm								
2										
1	Altura de la apertura de la pantalla de la canasta	26.0mm-28.0mm								
2										
1	Medición de la distancia de la canasta al fondo del vaso repuesto	23.0mm -27.0mm								
2										

Universidad del Valle de Guatemala Facultad de Ciencias y Humanidades Departamento de Química Farmacéutica	Título: <b>Procedimiento estándar de operación para el uso del disolutor Electrolab modelo No. TDT-08L</b>
Página 12 de 17	Marca: Electrolab Modelo: Modelo No. TDT-08L

**Tabla 6: Control de medidas físicas del Aparato 2 con propela de acero inoxidable del disolutor**

Medición	Ensayo	Especificaciones	Cumple							
			Propela E 9118-1 ±0.02mm	Propela E 09118-2 ±0.02mm	Propela E 09118-3 ±0.02mm	Propela E 09118-4 ±0.02mm	Propela E 09118-5 ±0.02mm	Propela E 09118-6 ±0.02mm	Propela E 09118-7 ±0.02mm	Propela E 09118-8 ±0.02mm
1	Medición de la distancia del agitador al fondo del vaso	23.0mm -27.0mm								
2										
1	Centrado del agitador (diferencia entre el eje de la varilla y el eje del vaso)	<2.0mm								
2										
1	Eje debe guardar máximo de con respecto al vaso	<2.0mm								
2										
1	Diámetro del eje del agitador	9.4mm-10.1mm								
2										
1	Grosor de la propela del agitador	3.0mm-5.0mm								
2										
1	Largo de la propela del agitador	74.0mm-75.0mm								
2										
1	Altura de la propela del agitador	18.5mm-19.5mm								
2										
1	Base de la propela del agitador	42.0mm								
2										

Universidad del Valle de Guatemala Facultad de Ciencias y Humanidades Departamento de Química Farmacéutica	Título: <b>Procedimiento estándar de operación para el uso del disolutor Electrolab modelo No. TDT-08L</b>
Página 13 de 17	Marca: Electrolab Modelo: Modelo No. TDT-08L

**Tabla 7: Control de medidas físicas del Aparato 2 con propela recubierta con teflón del disolutor**

Medición	Ensayo	Especificaciones	Cumple							
			Propela E 09118-1 ±0.02mm	Propela E 09118-2 ±0.02mm	Propela E 09118-3 ±0.02mm	Propela E 09118-4 ±0.02mm	Propela E 09118-5 ±0.02mm	Propela E 09118-6 ±0.02mm	Propela E 09118-7 ±0.02mm	Propela E 09118-8
1	Medición de la distancia del agitador al fondo del vaso	23.0mm -27.0mm								
2										
1	Centrado del agitador (diferencia entre el eje de la varilla y el eje del vaso)	<2.0mm								
2										
1	Eje debe guardar máximo de con respecto al vaso	<2.0mm								
2										
1	Diámetro del eje del agitador	9.4mm-10.1mm								
2										
1	Grosor de la propela del agitador	3.0mm-5.0mm								
2										
1	Largo de la propela del agitador	74.0mm-75.0mm								
2										
1	Altura de la propela del agitador	18.5mm-19.5mm								
2										
1	Base de la propela del agitador	42.0mm								
2										

Universidad del Valle de Guatemala Facultad de Ciencias y Humanidades Departamento de Química Farmacéutica	Título: <b>Procedimiento estándar de operación para el uso del disolutor Electrolab modelo No. TDT-08L</b>
Página 14 de 17	Marca: Electrolab Modelo: Modelo No. TDT-08L

**Tabla 2: Precisión de temperatura con 500mL y 900mL de agua**

Medición	Ensayo	Especificaciones	Cumple							
			Vaso 1 ±0.01°C	Vaso 2 ±0.01°C	Vaso 3 ±0.01°C	Vaso 4 ±0.01°C	Vaso 5 ±0.01°C	Vaso 6 ±0.01°C	Vaso 7 ±0.01°C	Vaso 8 ±0.01°C
1	Medición de la temperatura con 500mL de agua	36.5 °C-37.5°C								
2										
3										
1	Medición de la temperatura con 900mL de agua	36.5 °C-37.5°C								
2										
3										

**Tabla 9: Medición de la rotación del eje a 50 revoluciones por minuto sin agua y con 900mL de agua**

Medición	Ensayo	Especificaciones	Cumple							
			Vaso 1 ±0.01RP M	Vaso 2 ±0.01RP M	Vaso 3 ±0.01RP M	Vaso 4 ±0.01RP M	Vaso 5 ±0.01RP M	Vaso 6 ±0.01RP M	Vaso 7 ±0.01RP M	Vaso 8 ±0.01RP M
1	Precisión de rotación del eje, sin agua	48.0-52.0RPM								
2										
3										
1	Precisión de rotación del eje, con 900mL de agua	48.0-52.0RPM								
2										
3										

Universidad del Valle de Guatemala Facultad de Ciencias y Humanidades Departamento de Química Farmacéutica	Título: <b>Procedimiento estándar de operación para el uso del disolutor Electrolab modelo No. TDT-08L</b>
Página 15 de 17	Marca: Electrolab Modelo: Modelo No. TDT-08L

**Tabla 10: Medición de la rotación del eje a 100 revoluciones por minuto sin agua y con 900mL de agua**

Medición	Ensayo	Especificaciones	Cumple							
			Vaso 1 ±0.01RP M	Vaso 2 ±0.01RP M	Vaso 3 ±0.01RP M	Vaso 4 ±0.01RP M	Vaso 5 ±0.01RP M	Vaso 6 ±0.01RP M	Vaso 7 ±0.01RP M	Vaso 8 ±0.01RP M
1	Precisión de rotación del eje, sin agua	96.0-104.0RPM								
2										
3										
1	Precisión de rotación del eje, con 900mL de agua	96.0-104.0RPM								
2										
3										

**Tabla 11: Porcentaje de la cantidad de prednisona etiquetado disuelto en 30 minutos a 50 RPM y 37 ° C con Aparato 1 y 2**

Ensayo	Especificaciones Porcentaje de la cantidad de prednisona etiquetado disuelto en 30 minutos a 50 RPM y 37 ° C	Cumple							
		Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Vaso 7	Vaso 8
STD tabletas desintegrantes de Prednisona con propelas	30-57%								
STD tabletas desintegrantes de Prednisona con canastas	47-82%								

Universidad del Valle de Guatemala Facultad de Ciencias y Humanidades Departamento de Química Farmacéutica	Título: <b>Procedimiento estándar de operación para el uso del disolutor Electrolab modelo No. TDT-08L</b>
Página 16 de 17	Marca: Electrolab Modelo: Modelo No. TDT-08L

**Tabla 12: Control de Software / hardware**

Ensayo	Especificaciones	Cumple
Compruebe que el software controla con precisión el hardware, RPM	Cambia las revoluciones por minuto	
Compruebe que el software controla con precisión el hardware, TIME	Cambia el cronómetro	
Compruebe que el software controla con precisión el hardware, TEMP	Cambia la temperatura	

**Tabla 13: Funciones de interfaz; promedio, F y F crítica**

Ensayo	Especificaciones	Cumple
Compruebe que el sistema puede ser controlado con precisión a través de las funciones predefinidas F1	Realiza la función desplegada en la pantalla en el texto arriba de el	
Compruebe que el sistema puede ser controlado con precisión a través de las funciones predefinidas F2	Realiza la función desplegada en la pantalla en el texto arriba de el	
Compruebe que el sistema puede ser controlado con precisión a través de las funciones predefinidas OPTN	Despliega las distintas funciones que pueden realizarse para el ensayo	
Compruebe que el sistema puede ser controlado con precisión a través de las funciones predefinidas START	Empieza en con el ensayo	
Compruebe que el sistema puede ser controlado con precisión a través de las funciones predefinidas STOP	Detiene el ensayo cuando está en el MODO RUN	
Compruebe que el sistema puede ser controlado con precisión a través de las funciones predefinidas LIFT	Levanta la unidad de agitador	
Compruebe que el sistema puede ser controlado con precisión a través de las funciones predefinidas DOWN	Baja la unidad de agitador	

Universidad del Valle de Guatemala Facultad de Ciencias y Humanidades Departamento de Química Farmacéutica	Título: <b>Procedimiento estándar de operación para el uso del disolutor Electrolab modelo No. TDT-08L</b>
Página 17 de 17	Marca: Electrolab Modelo: Modelo No. TDT-08L

### 3. PROCEDIMIENTO DE CALIBRACIÓN

El procedimiento de calibración deberá realizarse únicamente por personal cualificado y se realizará como parte del mantenimiento cada seis meses.

### 4. PROCEDIMIENTO DE USO

Ver manual de uso: APARATO DE ENSAYO DE DISOLUCIÓN MODELO NO: TDT-08L MANUAL DE OPERACIÓN Parte I y Parte II

### 5. MANTENIMIENTO

El mantenimiento se deberá de realizar por personal cualificado y deberá realizarse cada seis meses.

### 6. REFERENCIA

Averell, Sharon. 2004. *Introduction to the Validation of a Dissolution Apparatus*. Sanford, NC, 27330.

Ludwing, Huber. 2007. *Validation and qualification in Analytical laboratories*. 2<sup>nda</sup> ed. New York. Informa healthcare. 299 págs.

USP (*United State Pharmacopeia*). 2005. USP Salicylic Acid Tablets RS.  
<http://www.usp.org/pdf/EN/referenceStandards/salicylicAcidTablets.pdf>

USP (*United State Pharmacopeia*). 2007. USP Prednisone Tablets Referece Standar.  
Encontrado en: <http://www.usp.org/pdf/EN/referenceStandards/prednisoneLot-POE203Update.pdf>

USP 32 (*United State Pharmacopeia*). 2009. General Chapters. <711> Dissolution.

USP (*United State Pharmacopeia*). 2009. Changes to the Dissolution Performance Verification Test. Encontrado en:  
<http://www.usp.org/pdf/EN/referenceStandards/2009DissolutionChange.pdf>