



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

Propuesta de protocolo para la calificación del aparato
3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio
nacional

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGO**

P R E S E N T A:

MIGUEL ERIKZEL AQUINO PÉREZ

NÚMERO DE CUENTA: 41206429-0

DIRECTORA DE TESIS

QFB. MÓNICA ELIZABETH MENDOZA JACOBO

ASESORA

Dra. LETICIA CRUZ ANTONIO

AÑO 2018

CIUDAD DE MÉXICO





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A la Q.F.B Mónica Elizabeth Mendoza Jacobo

Por su gran apoyo, empeño y asesoría para la realización de la presente tesis, pero principalmente por compartir su conocimiento y experiencia para el crecimiento profesional de todos sus alumnos. Reciba usted mi gratitud y sincero cariño por su infinita paciencia y profesionalidad. Siendo usted muy importante en mí desarrollo profesional.

Tiene todo mi respeto querida profesora.

A Dra. Leticia Cruz Antonio, M en F. María de Lourdes Cervantes Martínez, Q.F.B. Irma Alejandre Razo y M en C. Alma Elena Ibarra Cázares.

Por la inestimable ayuda y paciencia en la revisión de esta tesis. Dándole una orientación adecuada al compartir su experiencia profesional y valiosas observaciones que me permitieron enriquecer y concluir el presente proyecto. Me une a ustedes un vínculo de respeto y gratitud.

A LA FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA, UNAM

Por darme la inolvidable experiencia de formarme profesionalmente en sus aulas y especialmente por brindarme la oportunidad de ser universitario. Gracias por brindarme las herramientas necesarias para crecer como estudiante y persona, forjando en mí un carácter de responsabilidad y vocación de servicio.

Gracias FES- Zaragoza, orgullosamente mi *alma mater*

A MI MADRE

Que con su apoyo he logrado llegar a esta meta, porque con amor me ha mostrado la belleza de la vida, con su ejemplo me ha enseñado a vivir y a reír con el mundo, donde hemos compartido momentos felices, desvelos, tristezas y anhelos.

Con paciencia ha forjado en mí sueños, ilusiones y esperanzas, me ha hecho crecer como persona, ayudándome a salir adelante en momentos difíciles para hacer de mí lo que hoy soy, por eso no es fácil decir GRACIAS, pues en mis triunfos va parte de su existencia.

Te Amo

A MI HERMANO: NOÉ

Gracias hermano mío por haber estado a mi lado, apoyándome a lo largo de la vida y mostrándome tu amor incondicional. Gracias porque un día estuviste cuando yo lloraba de angustia, me acompañaste a reír y te desvelabas conmigo sin importar nada. Gracias por dejarme esos bellos recuerdos, porque cerrando mis ojos yo te veo.

Gracias Flaco

A MIS HERMANAS: SINAHY Y NELLY

Gracias hermanas por su infinito amor y apoyo, para no darme por vencido y estar siempre a mi lado. Por eso recuerden: Que somos como las ramas de un árbol... crecemos en diferentes direcciones...pero nuestra raíz es una sola...así la vida de cada uno... siempre será esencial de la vida del otro.

A MIS ABUELOS: NEMESIO Y MATILDE

Más que mis abuelos, fueron las personas que después de mis padres, los que más se preocupaban por mí. Agradeciéndoles por estar siempre ahí en los momentos más importantes de mi vida y por los consejos que han sido de gran ayuda y crecimiento a lo largo de los años. Dedicándoles mi amor por ser unos abuelos maravillosos, dedicados y cariñosos.

A MIS TIOS: JOSÉ Y YOLANDA

Al término de esta etapa de mi vida, quiero expresar un profundo agradecimiento por el apoyo, ayuda y comprensión que me brindaron, ya que sin ustedes no hubiera podido realizar la más grande de mis metas.

Infinitamente gracias

A MIS TIOS: JUAN Y MARINA

Hoy concluye esta meta, en la cual desde el principio conté con su apoyo y de igual forma están presentes al culminarla. Agradeciendo el inmenso apoyo, amor y cariño que me brindaron y por lo cual les viviré eternamente agradecido.

Con cariño y respeto

A MIS AMIGAS: LEIDY, FLOR, RUBI, NORMA, FERNANDA, JENNIFER Y YASMÍN

A lo largo de mi carrera me he encontrado a maravillosas personas muy inteligentes, honestas, responsables y perseverantes, ellas son mis mejores amigas. Por eso quiero agradecerles desde lo más profundo de mi corazón todo lo que han hecho por mí estos últimos tiempos. Gracias por existir son las mejores del mundo.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	9
I. ANTECEDENTES TEÓRICOS	11
A.DISOLUCIÓN	11
1.Mecanismo de disolución	14
2.Importancia de la prueba de disolución	16
B. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL PROCESO DE DISOLUCIÓN	17
1.Propiedades fisicoquímicas del fármaco	17
a. Solubilidad	17
b. Área de contacto	18
c. Forma cristalina	19
d. Lipofilicidad	19
2. Propiedades fisicoquímicas del medicamento	20
a. Diluyentes y desintegrantes	20
b. Efecto de los fijadores y agentes de granulación	21
c. Efecto de los lubricantes	21
d. Surfactantes	21
e. Recubrimientos especiales	22
f. Efectos de los factores de procesamiento	22
3. Propiedades hidrodinámicas del sistema	23
a. Temperatura	23
b. Medio de disolución	24

c. Vibración	26
d. Agitación	27
C. CLASIFICACION DE LAS TÉCNICAS DE DISOLUCIÓN	28
D. APARATO 3 DE DISOLUCIÓN	31
1. Diseño del aparato de disolución	33
F. BUENAS PRÁCTICAS DE DOCUMENTACIÓN	36
G. IMPORTANCIA DE LA CALIFICACIÓN DE LOS APARATOS DE DISOLUCIÓN	38
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	45
A. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN	45
B. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO	45
C. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	46
III. OBJETIVOS	47
A. OBJETIVO GENERAL	47
B. OBJETIVOS PARTICULARES	47
IV. METODOLOGÍA	48
A. MATERIAL	50
B. INSTRUMENTOS Y EQUIPOS	50
C. ESTÁNDAR	51
D. REACTIVOS	51
E. REALIZACIÓN DEL PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DEL DISOLUTOR APARATO 3	51
F. CALIFICACIÓN DEL APARATO 3 DE DISOLUCIÓN	52
V. RESULTADOS	53
VI. ANÁLISIS DE RESULTADOS	58

VII. CONCLUSIONES	63
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

INTRODUCCIÓN

La prueba de disolución de medicamentos sólidos orales tales como tabletas y cápsulas se reconoce como un indicador de la calidad internacional, y nacionalmente puede ser un indicativo de intercambiabilidad de medicamentos. Sin embargo, para lograr lo anterior diversos aspectos deben ser considerados y evaluados. Uno de estos aspectos es la calificación y calibración del equipo de disolución, considerando que la calibración guarda una relación directa con la integridad de los datos obtenidos en la prueba. El buen funcionamiento del aparato puede verse influenciado por una variedad de parámetros mecánicos antes y durante el desarrollo de la prueba, por lo que los procedimientos de calibración deben llevarse a cabo regularmente para asegurar el correcto funcionamiento del equipo de disolución.

En la farmacopea Nacional se reconocen 7 aparatos de disolución, siendo los aparatos 1 y 2 los más usados y los que cuentan con una información abundante respecto a la calibración y calificación de los mismos. Para el aparato 3, llamado de cilindro oscilante, desarrollado como una alternativa al aparato 1 y 2 el cual presenta ventajas tales como el uso de un menor volumen del medio de disolución y que en comparación con los equipos 1 y 2, la información acerca de los requerimientos de calificación y calibración y/o su relevancia en la aplicación a estudios de comparación de perfiles de disolución es menor. Por la importancia que representa el aparato 3 y el requerimiento de calidad para contar con la calificación y la calibración mecánica del aparato realizada por personal capacitado; lo cual quede evidenciado de manera documentada por el laboratorio. Este estudio presenta la propuesta de un protocolo para la calificación del aparato 3, indicado para

medicamentos de liberación modificada que contribuirá a garantizar el cumplimiento del marco regulatorio nacional.

I. ANTECEDENTES TEÓRICOS

A. DISOLUCIÓN

La prueba de disolución, también conocida como prueba de velocidad de disolución aparente, es un método empleado para medir la liberación de un principio activo a partir de la forma de dosificación que lo contiene y la disolución de éste, en el medio de prueba¹.

Los primeros experimentos de disolución fueron realizados por Arthur Noyes y Willis Whitney en 1897, los cuales fueron publicados en su artículo llamado “La tasa de disolución de sólidos en sus propias soluciones”. Dichos autores estudiaron la disolución de dos compuestos escasamente solubles, el ácido benzoico y cloruro de plomo. Estableciendo que la velocidad de disolución, es directamente proporcional a un gradiente de concentración y la constante K (constante de proporcionalidad, denominada constante de disolución), es característica bajo condiciones dadas de temperatura, agitación, forma del recipiente y coeficiente de difusión².

Desarrollando la siguiente ecuación empírica:

$$\frac{dC}{dt} = K(C_s - C_t)$$

Dónde: $\frac{dC}{dt}$ = velocidad de disolución del soluto

C_t = Concentración del soluto al tiempo t

C_s = Concentración de saturación del sólido

Dicha ecuación marco la pauta en el estudio de las pruebas de disolución y permitió un análisis más profundo, mostrándose las principales aportaciones a lo largo del tiempo en el Cuadro 1.1. Resumen de las teorías de disolución³.

Cuadro 1.1. Resumen de las teorías de disolución.

Teoría	Ecuación	Características
Primera ley de Fick's 1855	$J_{ix} = D_i(\delta c_i / \delta x)$	Ec.1. Considera a la difusión solo bajo condiciones de estado estacionario.
Segunda ley de Fick's 1855	$\delta_c / \delta_t = D(\delta^2 c / \delta x^2)$	Ec.2. Usada cuando la concentración del fármaco disminuye con el tiempo por lo tanto considera un estado no estacionario.
Noyes y Whitney 1897	$dc/dt = K(C_s - C_t)$	Ec.3. Describe la disolución de un fármaco basada en un área de superficie constante.
Brunner y Tolozcko 1900	$dc/dt = KS(C_s - C_t)$	Ec.4. Es una modificación de la Eq.3. de Noyes y Whitney al incorporar el área superficial S.
Nernst- Brunner 1904	$d_c/d_t = kDS / v h(C_s - C_t)$ si $C_t \ll C_s$ (i.e < 10%) \rightarrow $dc/dt = kDS / v h C_s$ Si v y S son constantes entonces : $dc/dt = K$	Ec. 5 - 7. Al manipular la primera ley de Fick's y la expansión de la Eq.4 mediante la incorporación del coeficiente de difusión D, grosor de la capa estacionaria h y el volumen del medio de disolución v.
Hixson- Crowell Raiz cuadrada 1931	$W_0^{1/3} - W^{1/3} =$ $(4\pi r \eta / 3)^{1/3} (DC_s / h' \rho) t$ o $W_0^{1/3} - W^{1/3} = Kt$	Ec.8 y 9. Originalmente se desarrollaron para emplearse en partículas individuales pero ha sido extendido para usarse en sistemas multiparticulados.

<p>Teoría renovación superficial, Dankwerst 1951</p>	$Vdc/dt = dW/dt = S(\gamma D)1/2(C_s - C_t)$	<p>Ec. 10 Asume que el equilibrio de la solución sólida se logra en la interface y que ese transporte masivo es el paso limitante en el proceso de disolución.</p>
<p>Teoría de la barrera interfacial o de solvatación limitada</p>	$G = k'(C_s - C_t)$	<p>Ec.11. Una concentración del fármaco menor a la de saturación puede existir en la barrera interfacial entre la superficie del sólido y el disolvente. Las diferentes caras del cristal pueden tener barreras interfaciales distintas, por lo tanto, hacen distintas contribuciones al proceso de disolución.</p>

Clave para símbolos y abreviaturas: J_{ix} : ($mg/cm^2 s^{-1}$); D_i : coeficiente de difusión; $\delta c_i/\delta x$: Gradiente de concentración; $\delta c/\delta t$ o dc/dt : rango de disolución del fármaco; K : constante de disolución de primer orden; C_s : concentración del fármaco en equilibrio; C_t : concentración del fármaco al tiempo t; k : constante de disolución; S : superficie del área; v : volumen del medio de disolución; h : Grosor de la capa estacionaria; W_0 : peso del polvo a tiempo inicial; W_t : peso del polvo al tiempo t; ρ : densidad de la partícula; η : viscosidad; h' : espesor de la capa de difusión; γ : tensión interfacial; G : rango de disolución por unidad de área; k' : constante efectiva de transporte interfacial.

Nota: Recuperado de Agilent Technologies. Dissolution Reference Guide. Agilent Technologies; 2010³.

La prueba de disolución es una técnica analítica empleada con mucha frecuencia en el laboratorio farmacéutico aplicándola como parte del aseguramiento de calidad, desarrollo y formulación de nuevos productos así como su evaluación de estabilidad. Empleándose generalmente en formulaciones sólidas con el objetivo de evaluar en condiciones *in vitro* el comportamiento del principio activo en una forma farmacéutica determinada,⁴ por lo cual es importante conocer el mecanismo de disolución para poder comprender como ocurre y las variables involucradas para ser consideradas durante su estudio.

1. Mecanismo de disolución

El proceso de disolución se lleva a cabo en dos fases consecutivas.

1. En primer lugar ocurre la liberación del fármaco a partir de la forma farmacéutica en que está contenido, la cual debe ser rápida y completa con el objetivo de favorecer el inicio e intensidad del efecto terapéutico esperado. La liberación implica un cambio de fase donde las moléculas del fármaco a disolver se convierten en moléculas de soluto en el disolvente en el que se disuelve el cristal. La solución en contacto con el sólido se saturará (debido a que está en contacto con el sólido sin disolver), su concentración será C_s una solución saturada.

2. A continuación las moléculas de soluto deben migrar a través de las capas limítrofes que rodean al cristal hacia la parte principal de la solución, momento en el que su concentración será C , esto implica el transporte de estas moléculas lejos de la superficie de unión sólido-líquido hacia la parte principal de la fase líquida por difusión o convección, produciendo una transferencia de masa más lenta a través de los estratos limítrofes, que inhiben el movimiento de las moléculas del soluto desde la superficie del sólido a la parte principal de la solución. Por lo cual la concentración de la solución en las capas limítrofes varía, y pasa de la saturación (C_s) en la superficie del cristal a la igualdad con la parte principal de la solución (C) en su límite más externo.

Como en cualquier otra reacción comprende varias fases consecutivas, la velocidad global de la disolución dependerá del más lento de esos pasos. En una disolución, el paso superficial es prácticamente instantáneo, de modo que la velocidad de

disolución dependerá de la velocidad del paso más lento, de la difusión del soluto disuelto a través de la capa límite estática del líquido presente en la superficie de unión sólido-líquido⁵.

El fármaco después de realizar la disolución sigue un proceso complejo que permite alcanzar el efecto terapéutico y su eliminación del organismo, resumiendo estas etapas en la Figura 1.1 donde se visualiza el proceso que lleva a cabo un fármaco dentro de un organismo vivo.

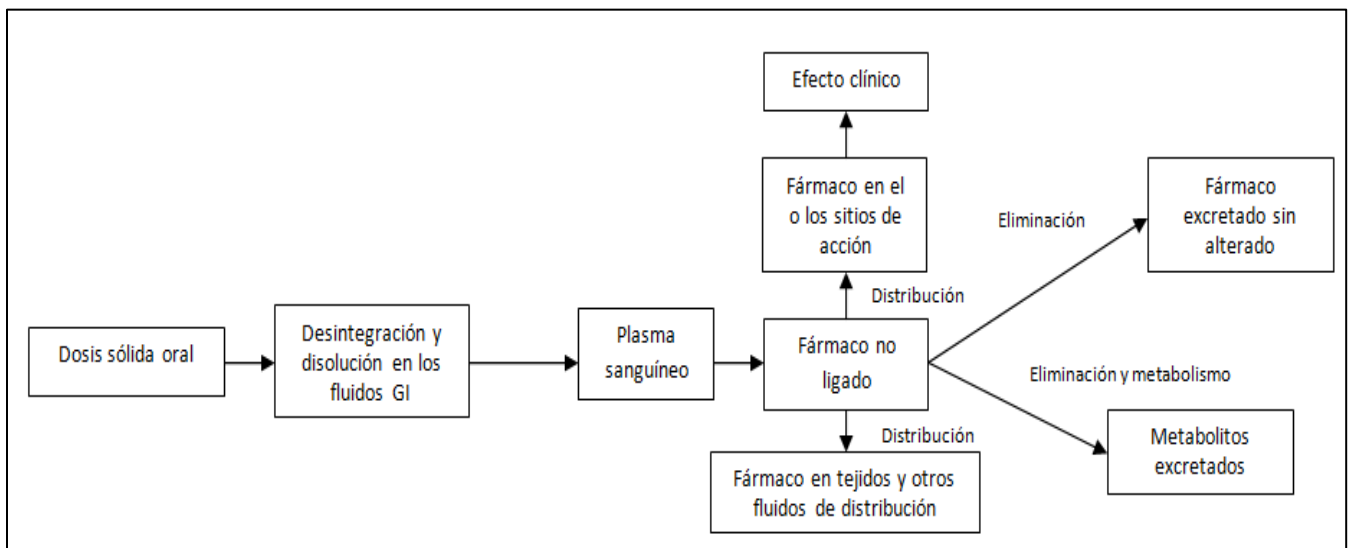


Figura 1.1 Representación esquemática de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de un fármaco.

Nota: Recuperado de How to develop robust solid oral dosage forms. Mittal B; 2017⁶.

2. Importancia de la disolución

En la industria farmacéutica se elaboran distintos tipos de productos según los lineamientos establecidos en las buenas prácticas de manufacturas, que aseguran que los mismos cumplen con las especificaciones que garantizan la calidad, efectividad, seguridad, pureza e inocuidad para su uso. La prueba de disolución es un estudio de gran importancia en la industria debido a las siguientes aplicaciones:

- Es utilizada como guía para la formulación y desarrollo de nuevos productos y para su optimización; ayuda guiando la selección de formulaciones prototipo y para la determinación de niveles óptimos de ingredientes para realizar los perfiles de liberación de un fármaco, particularmente para las formulaciones de liberación prolongada⁷.
- La manufactura puede ser monitoreada por medio de la prueba de disolución como control del proceso y como un componente del programa de aseguramiento de calidad, así como también para la validación de procesos de fabricación.
- Como indicador del desarrollo *in vivo*, como indicador de la biodisponibilidad, correlación entre los parámetros *in vitro* con los resultados de biodisponibilidad.
- Para la investigación de los mecanismos de liberación de fármacos especialmente para formulaciones de liberación prolongada⁸.
- Permite obtener perfil de liberación predefinido y una formulación con propiedades robustas considerando la influencia de factores fisiológicos⁸.

- Para el estudio de los efectos de las condiciones de almacenamiento. (Estabilidad)⁹.
- Es un requisito regulatorio que debe ser aprobado ante una autoridad sanitaria para su comercialización y tomar la decisión de aprobar cambios menores en la formulación y procesos de fabricación⁹.
- Para establecer la intercambiabilidad entre medicamentos genéricos y de patente.

B. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL PROCESO DE DISOLUCIÓN

Los factores que determinan las características de la prueba de disolución de fármacos, se pueden clasificar en tres grandes grupos:

- Propiedades fisicoquímicas del fármaco
- Propiedades fisicoquímicas del medicamento
- Propiedades hidrodinámicas del sistema

1. Propiedades fisicoquímicas del fármaco

a. Solubilidad

A mayor solubilidad del fármaco mayor será la velocidad de disolución, esto queda evidenciado en la ecuación de Noyes-Whitney. Siendo la solubilidad un factor importante en la absorción del fármaco en el tracto gastrointestinal observándose que la solubilidad y velocidad de disolución de fármacos ácidos es baja en el ácido gástrico mientras que en los fármacos básicos son altas¹⁰. Es importante recordar

que si el fármaco se encuentra en un estado anhidro la velocidad de disolución es más rápida que la sal hidratada¹¹.

Dada la relevancia, la solubilidad debe ser considerada como parte complementaria a los modelos que predicen la permeabilidad del fármaco a través de la membrana lipídica¹².

b. Área de contacto y tamaño de partículas

En general, cuanto menor es el tamaño de partícula de un fármaco mayor será su área de contacto, incrementándose así la velocidad de disolución pues aumenta la superficie de contacto entre el soluto y el disolvente. Sin embargo la reducción del tamaño de partícula no siempre puede ser útil para aumentar la velocidad de disolución y por lo tanto su biodisponibilidad¹⁰. Por ejemplo:

- La porosidad de las partículas del fármaco juegan un papel importante debido a que las partículas más pequeñas y con menor porosidad pueden tener un área de contacto menor en comparación con las partículas más grandes y con mayor porosidad. La velocidad de disolución depende del área de contacto efectiva, y considerando la influencia de la porosidad de las partículas.
- En algunos casos la reducción de partículas puede ocasionar la agregación de partículas reduciendo así el área de contacto. Para prevenir la formación de agregados, las partículas reducidas son dispersadas en sustancias como el polietilenglicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP), dextrosa o surfactantes como los polisorbatos¹⁰.

c. Forma cristalina

La gran mayoría de los fármacos pueden existir en más de una forma cristalina, definiéndose como polimorfo aquel elemento o compuesto que forma dos o más fases cristalinas que se diferencian en la ordenación de los átomos.¹³ Las formas polimorfas metaestables poseen mayor solubilidad que las formas termodinámicamente más estables del mismo compuesto, deduciendo que los polimorfos más solubles se disuelven a mayor velocidad y se absorben más rápidamente.

Existen también fármacos que presentan una forma amorfa la cual posee mayor energía y, en el proceso de disolución controlada por las interfaces, un compuesto amorfo se disolverá mucho más rápidamente que las formas cristalinas del mismo¹⁴.

d. Lipofilicidad

Es uno de los factores más importante a considerar pues las moléculas del fármaco deben de penetrar la bicapa lipídica de la mayoría de las membranas celulares. Por lo tanto, en general se cree que las moléculas del fármaco deben de ser lipofílicas para tener una buena absorción y alcanzar su efecto terapéutico¹⁵.

2. Propiedades fisicoquímicas del medicamento

La velocidad de disolución de un fármaco también depende de la formulación y del proceso de fabricación. En el caso de la formulación la adición de excipientes, como diluyentes, colorantes, fijadores, agentes de granulación, desintegrantes y lubricantes para satisfacer ciertas funciones farmacéuticas. Los excipientes también pueden afectar la cinética de disolución del fármaco; pueden alterar el medio donde se disolverá el fármaco o pueden reaccionar con el fármaco. Una vez establecidas las características adecuadas de calidad, éstas se deben de conservar durante todo el periodo útil del producto.

a. Diluyentes y desintegrantes

Estos excipientes empleados en comprimidos cumplen con funcionalidades específicas. Por ejemplo; los diluyentes son sustancias inertes utilizadas para aumentar el tamaño del comprimido. Cuando el fármaco presenta una baja solubilidad es recomendable usar diluyentes hidrosolubles, para evitar problemas de biodisponibilidad y por ende afectando a la velocidad de disolución. Por otro lado los desintegrantes facilitan la desintegración permitiendo dos aspectos importantes para el proceso de disolución; la liberación del fármaco y un incremento en la porosidad.

b. Efecto de los fijadores y agentes de granulación

En general se ha demostrado que la granulación húmeda mejora las velocidades de disolución de los fármacos escasamente solubles por medio de la adjudicación de propiedades hidrófilas a la superficie de los gránulos¹⁶.

c. Efecto de los lubricantes

En los medicamentos que se basan en mecanismos retardados se encontró que los lubricantes hidrófobos como el estearato de magnesio, el estearato de aluminio, el ácido esteárico y el talco reducen el área de interface fármaco-disolvente efectiva por modificación de las características de superficie de los comprimidos lo cual da como resultado una disminución de su capacidad de humidificación, la prolongación de su tiempo de desintegración y la reducción del área de interface entre el fármaco y el disolvente¹⁶.

d. Surfactantes

Los surfactantes o también llamados agentes de superficie activa incrementan la velocidad de disolución por medio de la disminución de la tensión interfacial, disminuyendo así el ángulo de contacto entre la superficie sólida y el disolvente, aumentando así la humectación de las partículas del fármaco, y la penetración del disolvente dentro de la forma de dosificación. Incrementando de esta manera la solubilidad de saturación del fármaco en el medio de disolución. Algunos ejemplos de surfactantes son el lauril sulfato de sodio, Tritón X-100, glicolato de sodio, bromuro de cetiltrimetilamonio etc. que tienen influencia sobre la velocidad de disolución¹⁷.

e. Recubrimientos especiales

El recubrimiento tiene varias aplicaciones pero es necesario reconocer su importancia como clave en el desarrollo de formulaciones, generando puntos a considerar como el espesor de la capa y la porosidad que influye en el comportamiento del fármaco¹⁸.

Uno de los factores que afecta de forma directa a la liberación del fármaco es la membrana polimérica que recubre al fármaco, un ejemplo es el estudio realizado en el nifedipino, donde se compararon los porcentajes de liberación in vitro de dos formulaciones, la primera sin recubrimiento estético y la segunda con recubrimiento estético (hidroxipropilmetilcelulosa HPMC). Obteniéndose que el recubrimiento considerado inicialmente como estético resultó que tiene un efecto importante en la liberación obteniendo velocidades de liberación más altas^{19,20}.

f. Efectos de los factores de procesamiento

Existen diversos factores involucrados en el proceso de fabricación de comprimidos que influyen en la velocidad de disolución del principio activo. Por ejemplo en los estudios preliminares de Tomoyuki Higuchi señaló la influencia de la fuerza de compresión empleada en el proceso de elaboración de comprimidos sobre la densidad aparente, la porosidad, la dureza, el tiempo de desintegración y el tamaño promedio de las partículas afectando la velocidad de disolución. Reconoció que la alta compresión puede inhibir la capacidad de humidificación del comprimido debido a la formación de una capa selladora más firme y eficaz por medio del lubricante con las altas presiones y temperaturas que acompañan a una fuerte fuerza de

compresión dando como resultado características de disolución variables. Al emplear un método de granulación húmeda se mejoran las velocidades de disolución de los fármacos escasamente solubles mediante la incorporación de características hidrofílicas a la superficie de los gránulos²¹.

Es necesario tomar en cuenta factores que intervienen en la estabilidad del producto. Considerando las condiciones de almacenamiento y la fecha de caducidad debido que también pueden afectar al proceso de disolución por posible pérdida de la funcionalidad de excipientes y principios activos²¹.

3. Propiedades hidrodinámicas del sistema

Estos incluyen aspectos del aparato de disolución, tanto de diseño como las variables involucradas y controladas por dicho aparato que impactarán de manera directa con el proceso de disolución. Es trascendental que los resultados obtenidos de la prueba de disolución sean repetibles y confiables, demostrados de manera documentada por medio de una calificación y calibración mecánica del sistema.

a. Temperatura

La temperatura afecta la velocidad de disolución, al aumentarla se favorece el movimiento de las moléculas en solución y con ello una mayor solubilidad y su rápida difusión. Siendo el control de la temperatura en las pruebas de disolución un factor crítico ya que al tener un cambio en la temperatura se tiene un efecto lineal en la velocidad de disolución. Además, una temperatura elevada hace que la energía de las partículas del sólido, moléculas o iones sea alta y puedan abandonar con facilidad la superficie, disolviéndose rápidamente.

En los estudios de disolución *in vitro* son realizados a una temperatura de 37°C, para simular la temperatura del cuerpo humano en condiciones *in vivo*¹⁰. La medición de la temperatura deberá medirse con un termómetro calibrado, ya sea analógico o digital, en cada vaso de disolución antes de realizar la prueba de disolución. La mayoría de los baños de disolución muestran la temperatura del baño en sí, pero no debe tomarse como un indicativo de la temperatura al interior de los vasos. La velocidad de equilibrio de temperatura dentro de los vasos de disolución se ve afectada por los gradientes de temperatura existentes en el baño de agua, por lo cual es necesario verificar las temperaturas de cada uno de los vasos por la presencia de pequeñas variaciones de temperatura. Por lo general es necesario calentar el baño de agua a una temperatura de 0,5°C más o menos por encima de la temperatura requerida para garantizar la temperatura correcta dentro de los vasos de disolución.

b. Medio de disolución

La elección del medio de disolución inicia considerando que las condiciones de prueba deberán basarse en las características fisicoquímicas del fármaco y las condiciones ambientales a las cuales podría estar expuesta la forma de dosificación tras la administración oral. Durante la selección del medio de disolución es importante considerar aspectos como la solubilidad y la estabilidad del principio activo, así como la influencia de los excipientes de la formulación debido a que puede reaccionar de manera diferente con base en la composición del medio de disolución²².

Debido a la influencia del medio de disolución en la prueba de disolución, se deben considerar las siguientes características:

- pH del medio

El pH del medio de disolución afecta a la disolución de fármacos tanto *in vivo* como *in vitro* debido a que la velocidad de disolución está determinada por la solubilidad del fármaco y esta a su vez por el pH del medio de disolución que dependerá a su formulación. Debido a que el pH actúa en la capa de difusión de cada una de las partículas del fármaco, un ejemplo de esta influencia, es la solubilidad de los fármacos electrolíticamente débiles, generalmente la velocidad de un ácido débil a pH bajos es relativamente baja a causa de su baja solubilidad en la capa de difusión, pero si se incrementa el pH del medio de disolución, la solubilidad del ácido débil podría ser incrementada¹⁰.

- Viscosidad del medio de disolución.

A mayor viscosidad del medio de disolución, menor será el coeficiente de difusión del fármaco y menor será la velocidad de disolución. La viscosidad del medio de disolución puede ser afectada por la presencia de polímeros hidrófilos en la formulación, que se disuelven produciendo una solución viscosa. En condiciones *in vivo* la viscosidad puede ser afectada por los alimentos consumidos¹⁰.

- Gases disueltos

La presencia de gases no disueltos es en forma de burbujas en el medio de disolución interfiriendo en los resultados de la prueba de disolución. Debido a

que disminuyen la velocidad de disolución ya que reducen el área de contacto entre el sólido y el líquido por depósito de burbujas sobre la forma farmacéutica o en los aditamentos del aparato. Es importante considerar que también algunos componentes de la formulación del medio de disolución son sensibles a la presencia de aire disuelto. Por lo cual es necesario emplear un método aprobado farmacopéicamente para una correcta desgasificación o en caso de emplear un método distinto deberá estar validado¹⁸.

c. Vibración

La vibración es una de las causas más importantes de falla, aunque farmacopéicamente solo nos indica que ninguna parte del equipo, ni entorno en el cual el equipo está colocado produce una cantidad importante de movimiento. Por lo que parte del problema es definir que límites deberían ser aceptables ya que la vibración varía con frecuencia. La vibración debe verse como el exceso de energía que se transfiere al recipiente, pudiendo alterar los patrones de flujo del medio de disolución e indirectamente incorporando energía no deseada. Ambos efectos pueden conducir a cambios considerables en la velocidad de disolución y se debe tener claro que ningún dispositivo está exento de vibraciones. Representando un factor importante y difícil de controlar y calibrar por medios mecánicos debido a los distintos orígenes de la vibración, pudiendo ser inducida por el mismo aparato de disolución siendo la causa más común el baño de agua o por alguna correa de transmisión gastada en la unidad del motor. La presencia de otros equipos del laboratorio cercanos al disolutor o incluso factores ambientales tienden a generar cierta vibración influyendo a la prueba de disolución.

Varios estudios han demostrado la influencia de la vibración por ejemplo el estudio realizado por Beyer y Smith (1971) en su artículo *Unexpected variable in the USP-NF rotating dissolution test*, en el cual obtuvieron un aumento de seis veces en la velocidad de disolución de las tabletas de tolbutamida cuando la tasa de vibración en el matraz aumentó. Evidenciando que al aumentar la vibración la velocidad de disolución resulta afectada debido a que se aumenta el porcentaje de fármaco disuelto. Más aún queda claro que el grado en que cierto nivel de vibración impacta en la disolución es fuertemente dependiente a su vez de varios factores como las características del medicamento, los parámetros de formulación y el diseño del método de disolución^{23,24,25}.

d. Agitación

La velocidad de agitación y el modo de agitar tiene impacto en la velocidad de disolución. La velocidad de agitación puede variar entre uno y otro medicamento, siendo las más comunes 50, 75 y 100 revoluciones por minuto (rpm), la cual es proporcionada y controlada por el equipo de disolución. El método de agitación al igual que cada una de las condiciones del método se encuentran en la monografía del medicamento, dicho método puede ser: el aparato 1 (canastas rotatorias), el aparato 2 (paletas rotatorias) o el aparato 3 (cilindro oscilatorio).

El límite de agitación según la USP es de $\pm 4\%$ de la velocidad establecida de la prueba. Todos los equipos modernos ahora pueden controlar la velocidad de agitación dentro de un margen de $\pm 0.5\text{rpm}$ por lo que este problema es raro. Sin embargo, las rpm aún se deben medir periódicamente con un tacómetro calibrado.

Dentro del sistema de disolución la agitación debe ser constante, puesto que a mayor agitación se producirá un aumento del porcentaje de liberación del fármaco, por la reducción del grosor de la capa de difusión permitiendo una disolución del fármaco más rápida. Favoreciendo las condiciones sink y promoviendo la erosión de la forma farmacéutica²⁶.

C. CLASIFICACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE DISOLUCIÓN

Los aparatos que cuentan con un reconocimiento oficial para uso son aquellos descritos en las farmacopeas de cada país. Por ejemplo la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 11 ed. reconoce siete aparatos de disolución mientras la USP 40 NF35 reconoce como más importantes a los primeros cuatro aparatos al igual que la Farmacopea Europea pero no excluye a los demás²⁷.

En el cuadro 2.1 se describen las técnicas de disolución indicadas por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Es importante recalcar que la farmacopea japonesa no reconoce al aparato 3 de disolución. La elección del aparato a utilizar depende especialmente de las características físico-químicas de la forma de dosificación. Es importante cumplir ciertas recomendaciones generales por ejemplo: que todas las partes del aparato que pueden entrar en contacto con la preparación o el medio de disolución sean químicamente inertes y que no se adsorben ni reaccionan o interfieren con la muestra de prueba. Todas las partes metálicas del aparato que pueden entrar en contacto con la preparación o el medio de disolución deben estar hechas de acero

inoxidable tipo 316 para garantizar que dichas partes no reaccionen o interfieran con la preparación o el medio de disolución. Al igual es necesario considerar que ninguna parte del conjunto o su entorno contribuye significativamente movimiento, agitación o vibración más allá de lo que resulta del elemento que gira suavemente o del sistema de flujo continuo ²⁸.

Cuadro 1.2 Técnicas de disolución reconocidas farmacopéicamente.

Aparato No.	Apropiado para	Método de agitación	Características importantes
1. Canastillas	Formas farmacéuticas tradicionales: Cápsulas, perlas, tabletas, formas de dosificación flotantes.	Agitación por rotación	La forma farmacéutica (FF), es colocada en la canasta la cual es cubierta por una malla. La canasta está inmersa en el medio de disolución y rotando a una velocidad entre los 25 y 150 dpm ¹² .
2. Paletas	Formas farmacéuticas tradicionales	Agitación por rotación	La FF se mueve libremente en el vaso de cristal el cual es el mismo utilizado en el aparato 1, la paleta rota a una velocidad entre los 25 y 150 dpm. En algunos casos la FF es colocada en un "sinker" para evitar que flote hacia la superficie del vaso ¹² .
3. Cilindro recíprocante	Es ideal para productos de liberación prolongada o cualquier forma de dosificación que requiera un perfil de liberación a múltiples niveles de pH ²⁹ . Sólidos, perlas y polvos.	Recíprocante	La formulación es colocada en un tubo de vidrio cilíndrico con coberturas de acero en la parte inferior y superior. La malla del tubo puede variar. Este tubo se mueve de arriba hacia abajo en otro tubo el cual contiene el medio de disolución. La amplitud de los movimientos del tubo interno es de 5-40 inmersiones por minuto y el volumen del tubo exterior es de 300 mL. El tubo interno se puede mover durante la prueba de disolución en diferentes tubos exteriores.

<p>4. Celda de flujo continuo</p>	<p>Fármacos de baja solubilidad, micropartículas, implantes, supositorios y formulaciones de liberación controlada³⁰.</p>	<p>Movimiento de fluido</p>	<p>La formulación es colocada en celda de flujo termostática. El medio de disolución es bombeado a través de la celda a una velocidad constante generalmente de 4 -16 mL/min.</p>
<p>5. Paleta sobre disco</p>	<p>Parches transdérmicos, ungüentos y emulsiones³⁰.</p>	<p>Agitación por rotación</p>	<p>El aparato consiste en un soporte de muestra o conjunto de discos que contiene el producto. Toda la preparación se coloca en un matraz de disolución lleno de medio específico mantenido a 32°C. El recipiente está cubierto para minimizar la evaporación durante la prueba.</p>
<p>6. Método de cilindro rotatorio</p>	<p>Parches transdérmicos, formas de dosificación sólidas y manejo de perfil de pH.³⁰</p>	<p>Agitación por rotación</p>	<p>Usa el mismo ensamblaje que el aparato 1 excepto que reemplaza la canasta y eje por un cilindro de acero inoxidable como elemento de agitación.</p>
<p>7. Método del portamuestra oscilante o alternante</p>	<p>Es ideal para productos de liberación prolongada o cualquier forma de dosificación que requiera un perfil de liberación a múltiples niveles de pH. Parches transdérmicos, implantes, pomadas, cremas y ungüentos.</p>	<p>Reciprocante</p>	<p>Consiste en un conjunto de recipientes volumétricamente calibrados hechos de vidrio material inerte adecuado y un conjunto de accionamiento utilizado para mover el sistema verticalmente. Las muestras se colocan en los soportes en forma de disco usando soporte curophan³⁰.</p>

D. APARATO 3 DE DISOLUCIÓN

En 1980, en la conferencia de la Federación Farmacéutica Internacional (FIP) surge el concepto del aparato 3 de disolución, donde los temas a discusión fueron los problemas que resultaban al realizarse dicha prueba en los aparatos 1 y 2, por ejemplo las variaciones generadas por el eje de oscilación, la deformación de paletas y canastillas, la presencia de gases en el medio de disolución etc. Acordándose así en la conferencia que podrían surgir problemas importantes en la aceptación de los productos farmacéuticos en el comercio internacional debido a las variaciones en los datos de disolución ocasionados por factores físicos, mecánicos y de la hidrodinámica del sistema inherente a los aparatos 1 y 2 que no eran precisamente un reflejo de variaciones en la calidad del producto ³¹.

En los años 70's el profesor H. Beckett y colaboradores implementaron el método de "Botella rotativa" para la evaluación de productos de liberación controlada. Éste método rotatorio permitió que la forma de dosificación se moviera libremente a través del medio de disolución a medida que gira el cilindro diferenciándose así de los aparatos 1 y 2 donde existen varias porciones del medio de disolución que se mueve a diferentes velocidades generando variaciones en los resultados.

Otro aspecto innovador del aparato 3 correspondía a su capacidad de perfilado de pH y su alta reproducibilidad.

El objetivo central que se persiguió durante varios años fue el de establecer una correlación *in vivo-in vitro*, lo más cercano posible mediante la alteración secuencial de factores como pH, molaridad, aniones, cationes, viscosidad, amortiguadores,

agentes tensioactivos y grado de agitación durante el proceso de disolución impulsándose así el desarrollo de equipo BIO-DIS (Imagen 1.1) por un grupo de científicos trabajando bajo la dirección del profesor Bekett en Londres. Se incorporaron características hidrodinámicas, además de la automatización de cambios de medios de disolución y agitación, también es notoria su flexibilidad para interactuar con técnicas analíticas como UV-Vis y HPLC. Permitiendo la aceptación del aparato 3 de cilindro oscilante en la USP en el año 1991 ³².

Imagen 1.1 Aparato 3



Imagen tomada de: Biocompare. BIO-DIS III (Apparatus 3) from Agilent Technologies. Recuperada de: <http://www.biocompare.com/11752->

1. Diseño del aparato 3 de disolución

El equipo se compone de un grupo de vasos cilíndricos de fondo plano, un grupo de cilindros oscilantes de vidrio, accesorios de un material inerte de acero inoxidable tipo 316, característico por su alta resistencia a la corrosión y a las variaciones de temperatura (tomando en consideración para algún otro tipo de acero a la serie AISI 300 generalmente usada en la industria farmacéutica). Las mallas deberán ser de un material similar no adsorbente ni reactivo, que se fijan a la parte superior e inferior de los cilindros oscilantes; un motor y una transmisión que hacen oscilar los cilindros en sentido vertical dentro de los vasos y, de ser necesario, traslada los cilindros oscilantes en sentido horizontal hacia otra hilera de vasos. Los vasos están parcialmente sumergidos en un baño de agua adecuado de un tamaño conveniente que permita mantener la temperatura a $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ durante la prueba, los cuales cuentan con una tapa de evaporación que permanece colocada durante la prueba. Ninguna parte del equipo, ni el entorno en el cual el equipo está colocado, produce una cantidad importante de movimiento, agitación o vibración, que exceda la oscilación vertical suave del cilindro oscilante. Se usa un dispositivo que permite elegir la velocidad de oscilación y mantenerla a la velocidad de inmersión especificada en cada monografía individual, dentro de $\pm 5\%$. Es preferible emplear un aparato que permita observar las muestras y los cilindros oscilantes. Los componentes se ajustan a las dimensiones que se indican en la imagen 1.2, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual ²⁷.

Una característica particular es la capacidad de mover una fila de tubos durante un ensayo y con un tiempo de drenado corto después de la remoción de una fila y antes

de la inmersión de la siguiente. Las muestras pueden ser recolectadas de manera manual durante las pausas entre los análisis o después de que las filas se han completado, las muestras también pueden ser recolectadas durante el ensayo pero implica adjuntar un automuestreador. Las características más relevantes del aparato 3 están resumidas en el siguiente cuadro 1.3.

Tabla 1.3 *Características relevantes del aparato 3 de disolución*

Característica	Observaciones
Volumen de medio utilizado	Se tiene una capacidad de 300mL, normalmente se utiliza un volumen de 200 a 275 mL
Formas farmacéuticas	Cápsulas y tabletas de liberación modificada
Determinación de perfiles de pH	En múltiples medios de disolución
Temperatura	37±0.5 °C
Tasa de inmersión	±5% de la velocidad ajustada
Pantalla inferior	Método específico
Pantalla superior	Método específico (opcional)

Nota: Información obtenida de Agilent Technologies. Developing Methods for apparatus 3 and 7. 2017

Imagen 1.2 Diagrama del aparato 3 de disolución

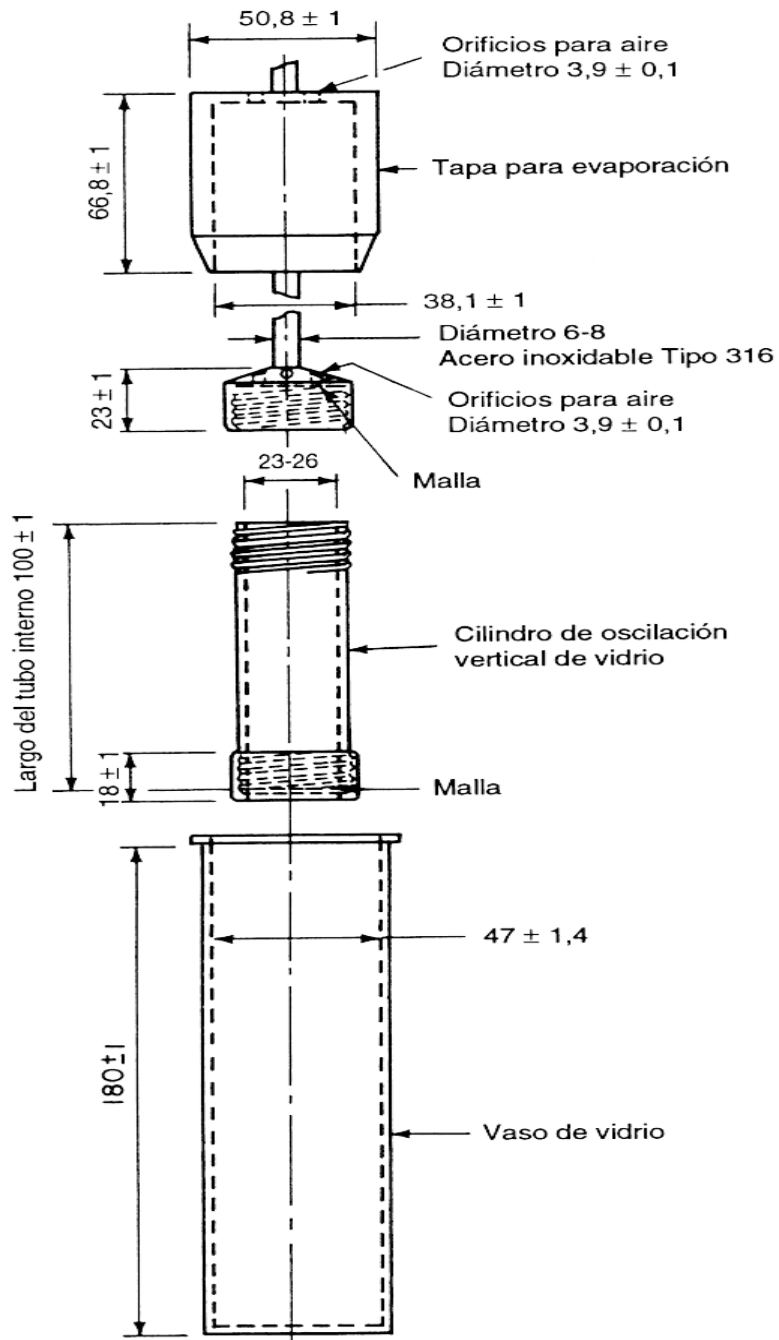


Imagen 1.2 Tomada de: United States Pharmacopeia 40 and National Formulary 35. Disponible en: http://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/m99470-gc_711.pdf

F. BUENAS PRACTICAS DE DOCUMENTACIÓN

La documentación es la evidencia para que una empresa farmacéutica demuestre que ha cumplido con los requisitos indicados por la autoridad sanitaria. La documentación representa la única herramienta para deslindar responsabilidades, y es el único instrumento que se tiene para demostrar que se realizó alguna actividad en una empresa farmacéutica y que existe la capacidad de repetirlo cuantas veces sea necesario.

La documentación es la base del aseguramiento de calidad, demostrándose en los siguientes aspectos:

- Establece claramente, por adelantado y por escrito las actividades que se deberán realizar, con previa aprobación para la ejecución de dichos documentos.
- Son resguardados para que en un futuro sean evidencia de las actividades realizadas en la empresa farmacéutica.
- Permiten la investigación de quejas, reporte de defectos y algunos problemas así como la observación de algunas desviaciones de los estándares de calidad definidos.
- Definición de estándares para materiales, equipos, servicios y productos.
- Contribuyen en la toma de decisiones, para llevar a cabo las acciones correctivas y acciones preventivas necesarias.

Un protocolo es un documento que proporciona los detalles de las partes críticas de una actividad realizada en la industria o laboratorio farmacéutico, los parámetros que se medirán, el intervalo permitido de variabilidad y la manera en que el sistema se probará. Incluirá la información requerida para producir evidencia documentada de que el proceso reúne las especificaciones predeterminadas. Algunos de los beneficios de escribir un Protocolos son: proporcionar una imagen completa del proyecto, trabajar en equipo por la asignación de responsabilidades, identificar criterios de aceptación y contar con el máximo posible de detalles, precisión y claridad pertinente incluyendo los aspectos y pasos fundamentales, colocados en tiempo y espacio ³³.

Un protocolo que incluirá como mínimo lo siguiente:

- Código de identificación del documento.
- Alcance.
- Objetivo.
- Responsabilidades para las actividades involucradas.
- Resumen de las características de las entidades a evaluar
- Recursos a utilizar.
- Diagramas de flujo.
- Criterios de aceptación.
- Control de cambio.
- Referencia a documentos existentes.
- Glosario.

- Hoja de firmas de elaboración, revisión y aprobación, antes de su ejecución
- Anexos.

Un protocolo debe describir con precisión la actividad a realizar, especificando lo que se espera realizar, con un contenido suficientemente detallado y la validez y confiabilidad en la metodología a desarrollar ³³.

G. IMPORTANCIA DE LA CALIFICACIÓN DE LOS APARATOS DE DISOLUCIÓN

La calificación de aparatos de disolución siempre ha sido un desafío, ya que el rendimiento del aparato puede estar influenciado por la variabilidad de los distintos parámetros mecánicos. Dicha calificación es más compleja que para la mayoría de los equipos debido a la existencia de factores físicos, químicos y temporales que pueden afectar a los resultados. Algunos factores que se han identificado como importantes son las dimensiones físicas del aparato y de sus componentes, la vibración del propio aparato o de algún equipo cercano, el control de la temperatura, la solubilidad del fármaco, la hidrodinamia del recipiente, efectos del muestreo, las técnicas de desgasificación del medio de disolución, validación del método de filtrado y demás factores a considerar durante la calificación.

Existen varias medidas mecánicas que se pueden realizar para demostrar el cumplimiento de los requerimientos normativos correspondientes a las pruebas de disolución pero además, existen consideraciones adicionales que incluyen la capacitación de los analistas, la calibración de los instrumentos utilizados al realizar las pruebas de disolución y la verificación de los procedimientos analíticos y operacionales usados. Recientemente se han producido varios cambios significativos

en las orientaciones reglamentarias y compendiales relacionadas con la calificación de disolutores. Por esta razón es imperativo que el personal que genere datos de disolución comprenda los desafíos asociados con los aparatos de disolución, encaminando esfuerzos para lograr una calificación efectiva ya que es crítica para la integridad y reproducibilidad de los datos ³⁴.

Debido a la gran aplicación de la prueba de disolución en la industria farmacéutica, existen normas nacionales e internacionales que regulan aspectos como el uso y aplicaciones de los aparatos de disolución, para que los resultados obtenidos estén acorde al marco regulatorio. La Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, disponiendo que la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos debe estar determinada de manera científica y técnica con apego a la regulación. Las principales pruebas para determinar la equivalencia entre un medicamento genérico y el medicamento de referencia son: las de biodisponibilidad, bioequivalencia y la comparación de los perfiles de disolución; estableciendo que el disolutor y la realización de la prueba de disolución las cuales deben cumplir con las especificación descritas en los métodos generales de análisis MGA 0291 *Disolución* y MGA 0521 *Liberación controlada*, de la edición vigente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) ³⁵.

La FEUM en su undécima edición establece en el Método General de Análisis (MGA 0291) que la obtención de resultados reproducibles de la prueba de disolución, es de suma de importancia que se realice la calificación o evidencia documentada, de la calibración mecánica del aparato realizada por personal capacitado y entrenado para

ello y con una serie de herramientas e instrumentos cuya calibración y funcionamiento sean trazables a un patrón de referencia sea nacional o internacional, mediante un certificado de calidad, o en su caso, la documentación pertinente de un laboratorio acreditado. Siendo lo anterior el objetivo fundamental en el presente proyecto a través de la elaboración del protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución para cumplir lo indicado en el MGA 0291 y el MGA 0521 de la FEUM como lo dicta la NOM-177-SSA1-2013 e incorporando innovaciones de la regulación internacional ¹.

Al realizar la calificación y la calibración del aparato de disolución debemos emplear instrumentos y materiales con trazabilidad a un certificado de calidad, para asegurar que los resultados obtenidos sean confiables y reproducibles. Se establece farmacopéicamente que la calificación se realice en periodos determinados (generalmente cada 6 meses), pero especialmente en los siguientes casos¹:

- Adquisición de equipo nuevo.
- Cambio de lugar físico del equipo.
- Cambios o reparaciones mayores.

Para llevar a cabo la calibración de cualquier equipo se requiere de una serie de instrumentos calibrados (sean análogos o digitales) que deben de cumplir con la documentación y registros pertinentes, además que los usuarios de estas herramientas o instrumentos deben contactar con el proveedor de los mismos para asegurar su correcta utilización.

Una recomendación aceptada por la industria hace unos años era calibrar el equipo cada seis meses y durante muchos años la práctica en la industria era llevar a cabo una simple prueba mecánica y una prueba química. La prueba de calibración mecánica evalúa parámetros tales como el centrado, la temperatura, la vibración, la velocidad de rotación etc.

La calibración mecánica del equipo de disolución se realiza para garantizar el correcto funcionamiento mecánico y la alineación física de la unidad de modo que produzca una hidrodinamia uniforme y reproducible, debido a la relevancia que representa es necesario considerar los factores y su grado de influencia durante la calibración del aparato de disolución. Organismos regulatorios como la FDA y USP han recomendado el empleo de procedimientos de calibración mecánica mejorada cumpliendo siempre las especificaciones descritas farmacopéicamente. A continuación en el cuadro 1.4 se resumen los factores involucrados en la calificación teniendo así una idea sobre la fuente y el tamaño de los errores presentados por varias fallas mecánicas³⁶.

Cuadro 1.4. Resumen de los factores que influyen en la calificación de los aparatos de disolución.

Factor	Calificación	Grado de influencia
Temperatura	No demasiado significativa	-
Velocidad	Significativo	10-30%
Vibración	Significativo	20-50%
Centrado	Razonablemente	±5-15%
Presencia de gases	Significativo	±50%
pH del medio	Razonablemente	±5-10%
Impurezas del medio	Significativo	±20-45%
Posición de muestreo	No demasiado significativa	1-3%

Nota: Recuperado de Pharma Test GmbH. USP Dissolution Instrument Calibration or PQ. Alemania: Pharma Test GmbH; 05-200740-09.I.OE³⁶.

Después de realizar las mediciones mecánicas y físicas, se proseguirá con la calificación de desempeño, también conocida como calibración química la cual es empleada para controlar periódicamente que el desempeño del equipo de disolución es aceptable, pero de igual forma garantiza que las mediciones mecánicas y de alineamiento se realizaron de manera adecuada y además para garantizar que la técnica del analista se incorpore en el resultado final. Las tabletas calibradoras de liberación prolongada de maleato de clorfeniramina son las indicadas por la FEUM, para su aplicación en la calificación de desempeño.

Históricamente han existido preocupaciones con la prueba de calibración química (es decir, la ahora llamada una prueba de verificación del desempeño), en la cual se utilizan tabletas de calibradoras USP, las cuales implican una alta variabilidad generando que el rango de los criterios de aceptación sean relativamente amplios, incurriendo en fallas al momento de realizar dicha evaluación, las fuentes que se han identificado que generan la variabilidad en las tabletas calibradoras son la vibración,

las técnicas de desgasificación del medio, las técnicas de muestreo y la geometría del recipiente principalmente ^{37,38}.

La calibración química, no es más que la comparación de los datos individuales de la tableta, con el rango de las velocidades proporcionados por la USP con el lote específico de las tabletas. Si se encuentran dentro del rango, entonces se establece que el equipo está calibrado. Pero probablemente existen especificaciones delimitadas por cada laboratorio para actuar ante distintas variaciones que implica esta prueba ³⁸.

A pesar de los recientes cambios, algunos problemas persisten. La vibración se reconoce como un parámetro que puede tener un efecto significativo en los resultados de la disolución, pero aún no existe un procedimiento generalmente aceptado para medir la vibración, ni hay criterios de aceptación asociados, su importancia radica en su influencia sobre las tabletas calibradoras. Un segundo problema surge con la geometría de los vasos, si bien se reconoce que hay varios aspectos que pueden afectar los resultados de la disolución (como la forma esférica del fondo del recipiente, variaciones en el espesor etc.), no hay pruebas disponibles y efectivas para medir estos parámetros ³⁴.

La calificación de los equipos de disolución es importante y necesaria debido a la importancia de los datos de disolución para demostrar el rendimiento del producto farmacéutico y los requisitos establecidos por agencias reguladoras. La calificación de disolutores representa un desafío debido a la gran cantidad de parámetros que deben controlarse y la naturaleza dinámica de la prueba.

Es trascendental que se definan y comprendan claramente los siguientes conceptos, entendiéndose por:

Calificación: a la realización de las pruebas específicas basadas en conocimiento científico, para demostrar que los equipos, sistemas críticos e instalaciones cumplen con los requisitos previamente establecidos, la cual debe ser concluida antes de validar los procesos ³⁹.

Calibración: a la demostración de que un instrumento particular o dispositivo produce resultados dentro de límites de especificados, en comparación con los producidos por una referencia o estándar trazable sobre un intervalo de mediciones establecido ³⁹.

Mantenimiento: Conjunto de operaciones que permiten que un equipo o sistema de medida esté en perfectas condiciones de uso. El mantenimiento de los equipos puede ser correctivo (corregir fallos, averías) o preventivo (prevenir fallos, deterioros, averías o un mal funcionamiento) ⁴⁰.

Verificación: Confirmación, por examen y recogida de evidencias, de que los requisitos especificados se han alcanzado. La verificación proporciona un medio para comprobar si las desviaciones individuales obtenidas por un instrumento y los valores conocidos de una magnitud medida son menores que el máximo error definido en una norma, reglamento o especificación particular. El resultado de las verificaciones proporciona la base para tomar una decisión, ya sea la de volver a poner el equipo en servicio, realizar ajustes, repararlo, ponerlo fuera de servicio o declararlo obsoleto ³⁷.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN

La realización de perfiles de disolución *in vitro* es una prueba crítica en la industria farmacéutica debido al impacto y aplicaciones que tienen en la calidad del medicamento. Por lo cual al emplear cualquier tipo de aparato de disolución se debe cumplir con los requerimientos de calibración y calificación indicados en la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y/o NOM-177-SSA1-2013, donde nos indica la importancia de asegurar que los resultados sean confiables y reproducibles a través de la realización y documentación de la calificación y calibración del aparato de disolución, con instrumentos y materiales con trazabilidad a un certificado nacional de calidad de manera periódica.

Actualmente no hay información suficiente publicada acerca de la calificación y calibración del aparato 3 de disolución por lo cual es importante una investigación, para la elaboración de un documento que permita garantizar la calidad del servicio de mantenimiento y calibración del aparato para así asegurar la calidad de los análisis realizados además de resultados confiables, trazables y reproducibles como indica el marco regulatorio nacional.

B. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO

Contar con un documento que contenga el máximo posible de detalles, precisión y claridad pertinente a la calificación del aparato 3 de disolución. Para garantizar que el servicio de mantenimiento y calibración se ha realizado conforme al marco regulatorio nacional, logrando así que los resultados obtenidos sean confiables,

trazables y reproducibles. Brindando así la calidad y seguridad necesaria para que el producto cumpla con el fin al cual está destinado; y que puede aplicado a equipos usados a nivel docencia y/o en la industria farmacéutica a este respecto contar con un protocolo para el equipo USP III de la planta piloto se hace necesario.

C. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio está enfocado a los aparatos 3 de disolución, basándose en los requerimientos del marco regulatorio nacional.

III. OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL

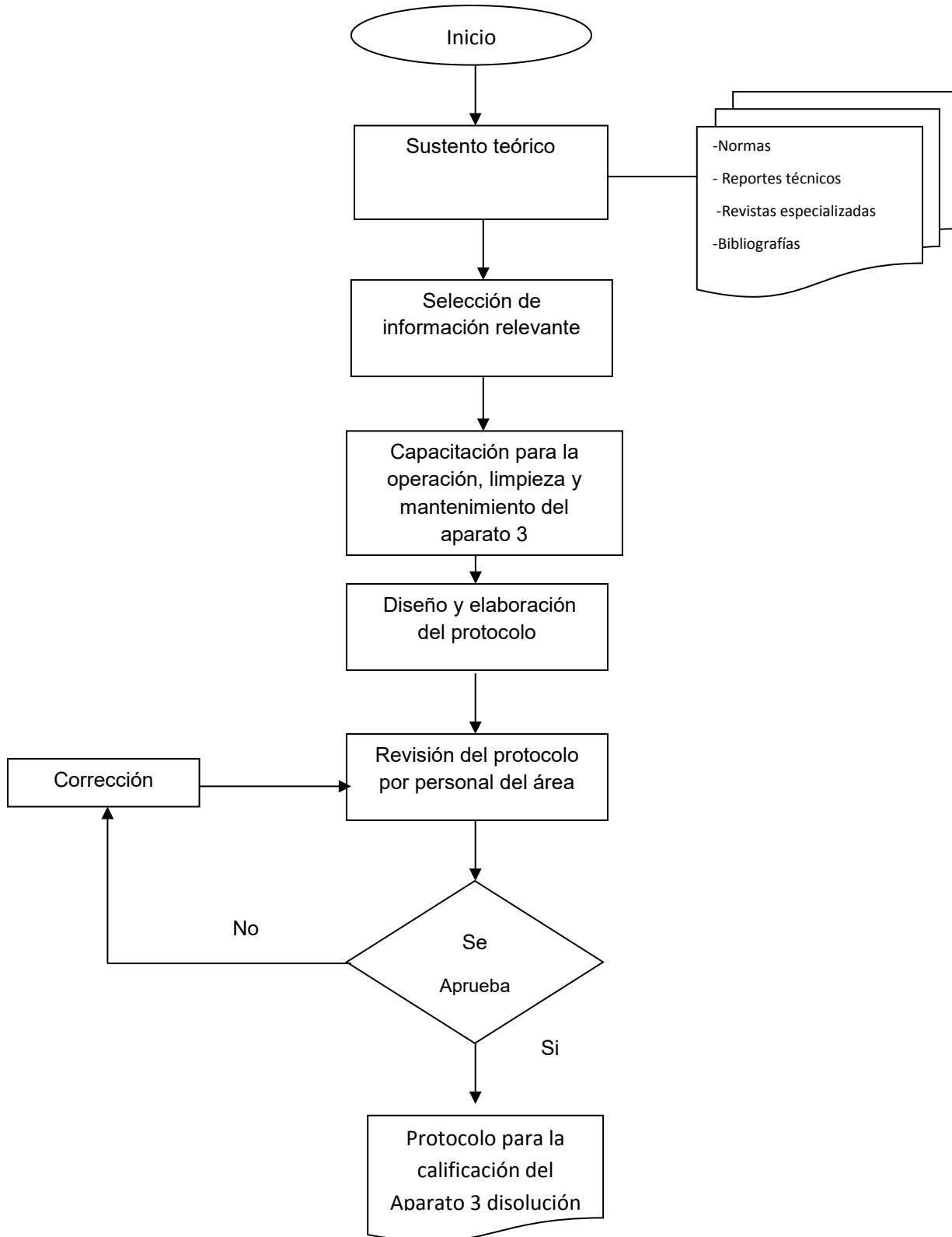
Obtener un protocolo para la calificación del Disolutor Aparato 3, para asegurar que las condiciones del equipo son adecuadas para su buen funcionamiento, confiabilidad de resultados y que cumpla con los requerimientos establecidos por la normatividad nacional.

B. OBJETIVOS PARTICULARES

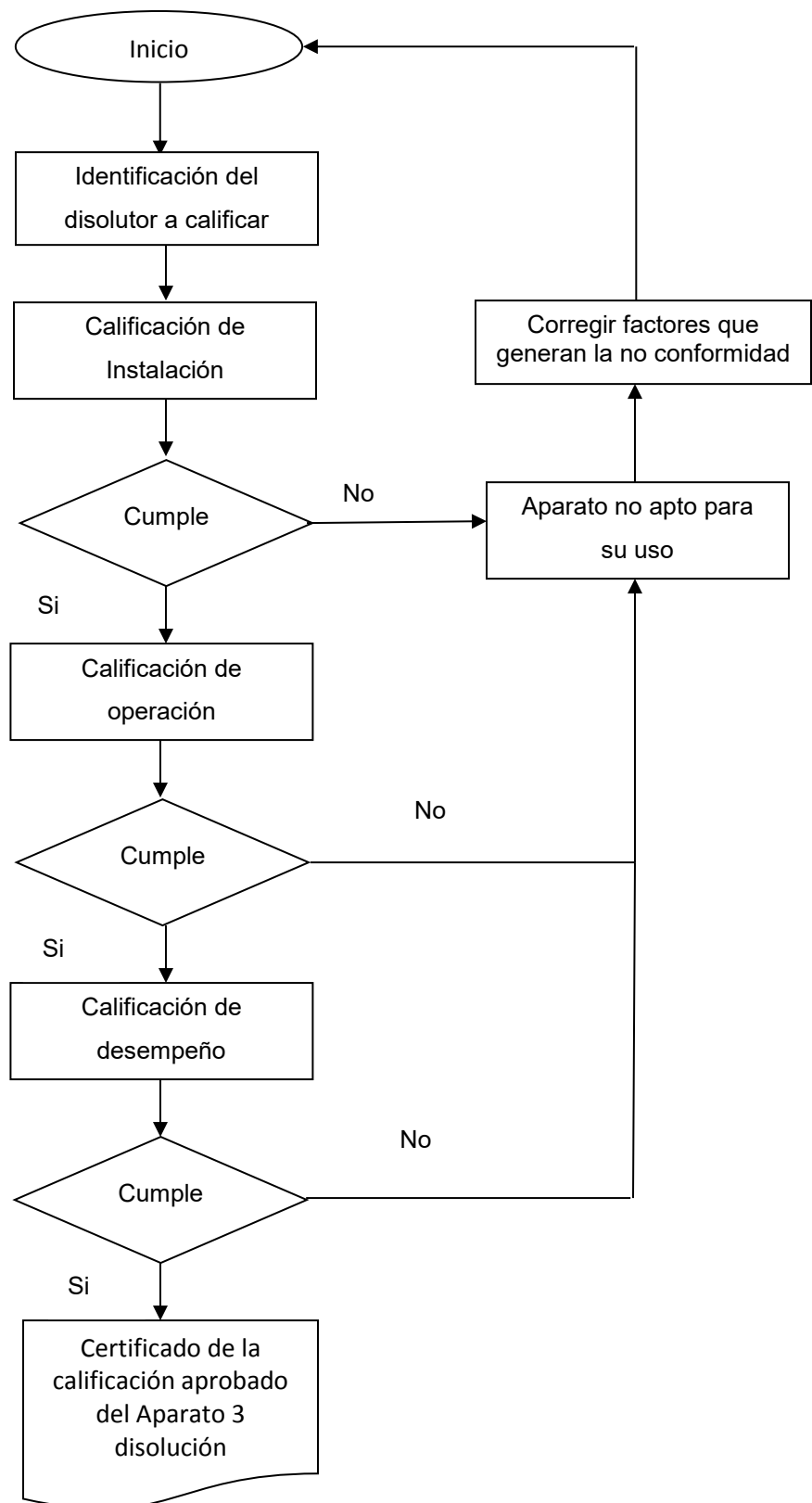
- A. Analizar la normatividad nacional e internacional relacionada con la prueba y el aparato 3 de disolución.
- B. Evaluar qué factores afectan a la prueba de disolución cuando el aparato 3 está involucrado, para poder identificarlos y contemplarlos durante la calificación.
- C. Elaborar un protocolo donde se describan las actividades a realizar para la calificación del disolutor de cilindro oscilante, cumpliendo con la normatividad mexicana.

IV. METODOLOGIA

Metodología para la realización del protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución:



Metodología para la aplicación del protocolo para la calificación del aparato tres de disolución:



Para la aplicación de protocolo para la calificación del disolutor aparato 3, en cumplimiento del marco regulatorio nacional son necesarios los siguientes materiales, instrumentos, equipos, reactivos y métodos (Detallados en el protocolo en el apartado V. Resultados, para más información).

A. MATERIAL

- Filtros 0.45 μ m
- Matraces volumétricos de 500mL o probetas graduadas de 500mL
- Matraces volumétricos de 2000mL
- Cánulas de muestreo
- Filtros para cánulas
- Celdas
- Aparato de filtración
- Pipetas de bulbo
- Jeringas de muestreo
- Vasos pequeños de precipitados
- Espátulas
- Matraces volumétricos de varios tamaños
- Papel Glassin

B. INSTRUMENTOS Y EQUIPOS

- Disolutor aparato 3 y aditamentos
- Balanza analítica
- Espectrofotómetro UV
- Voltímetro
- Cronómetro
- Vernier
- Termohigrómetro
- Nivel burbuja

- Vibrometro
- Tacómetro
- Termómetro

C. ESTÁNDAR

- Maleato de clorfeniramina

D. REACTIVOS

- Agua destilada
- Tabletas de maleato de clorfeniramina USP

E. REALIZACIÓN DEL PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DEL DISOLUTOR

APARATO 3

Se llevó a cabo una investigación de los requerimientos regulatorios que fueron incorporados al protocolo, el cual después fue sujeto a revisión por parte de los profesores del área de Biofarmacia de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza. Se realizaron las correcciones y modificaciones necesarias para la aprobación del presente documento farmacéutico.

F. CALIFICACIÓN DEL DISOLUTOR APARATO 3

La calificación del disolutor aparato 3, se realizará cumpliendo los requerimientos establecidos en el *Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional*. En el cual destacan las etapas y métodos empleados, los cuales son detallados en la sección V.RESULTADOS.

Para llevar a cabo la calificación, es de gran relevancia realizarla en sus tres etapas:

- 1) La calificación de la instalación, en donde se evaluó la instalación física, el sitio de instalación, el equipo y sus accesorios.
- 2) La calificación de la operación, evaluando cuestiones operacionales sobre el control manual y verificación de parámetros físicos.
- 3) Finalmente la calificación de desempeño, destacando los siguientes métodos a emplear descritos en el *Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional*:
 - a) Preparación del medio de disolución
 - b) Preparación del estándar de maleato de clorfeniramina
 - c) Validación del método de filtrado
 - d) Programación del sistema para el maleato de clorfeniramina a 5 y 30 dpm
 - e) Tratamiento de datos experimentales

V. RESULTADOS

Se realizó el protocolo final para la calificación del aparato 3 de disolución propuesto en este estudio, el cual cumple cumplimiento el marco regulatorio, como un requerimiento de calidad para evidenciar de manera documentada la realización de la calificación y calibración mecánica por personal capacitado; siendo un documento auditable a disposición de la autoridad sanitaria correspondiente. El protocolo cumple con los requerimientos indicados tanto en la normatividad mexicana como en el ámbito internacional siendo un documento aplicable para cualquier modelo y marca correspondiente al disolutor 3 (cilindro oscilante).

Para la obtención de protocolo final se efectuaron las siguientes etapas:

A. SUSTENTO TEÓRICO

Se llevó a cabo una revisión exhaustiva acerca de la prueba de disolución, en diferentes normas, farmacopeas, manuales, reportes técnicos, libros, artículos etc. Teniendo así un panorama sobre el estudio, investigación y nuevas aportaciones de la prueba de interés.

En primer lugar la revisión se centró en los fundamentos de la prueba de disolución para conocer los antecedentes y naturaleza para poder visualizar la importancia que tiene su aplicación en la industria farmacéutica y por ende en el sector salud. Como el principal objeto de estudio es el aparato 3 de disolución, fue necesaria una investigación sobre el surgimiento cronológico sobre los distintos aparatos para comprender sus fundamentos, aplicación y las innovaciones tecnológicas que los diferencian entre sí.

En segundo lugar, fue la recolección de información técnica sobre la calificación y mantenimiento del disolutor. Con el propósito de realizar el diseño del protocolo para lo cual fue importante considerar la actualizaciones de la normatividad nacional e internacional; con el fin de no sólo cumplir con los requerimientos mínimos marcados por la autoridad sanitaria mexicana sino enriquecerla con distintas regulaciones internacionales. Con el objetivo de contar con un documento bien fundamentado que permita garantizar la calidad del servicio y satisfacción del cliente.

B. CAPACITACIÓN PARA LA OPERACIÓN, LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO

En colaboración de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza específicamente del área de Biofarmacia, se permitió el libre acceso al disolutor Bio Dis III de la marca Vairan (PN VK-MC-BDIII) para la elaboración del presente proyecto. Adquiriendo conocimientos sobre los cuidados, limpieza, operación, manejo y mantenimiento del aparato 3 de disolución, para contar con la mayor cantidad posible de información y detalles a considerar durante el diseño del protocolo.

C. DISEÑO Y ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO

El diseño del protocolo, se realizó con base en las necesidades de los usuarios como también con los requerimientos indicados en la normatividad correspondiente. Por lo cual se seleccionó la información más importante para poder organizarla y estructurarla dentro del protocolo.

Para la elaboración del protocolo fue necesario cumplir con los lineamientos necesarios para elaborar este tipo de documento farmacéutico, siguiendo las

indicaciones establecidas en el documento “Como seleccionar y escribir un documento farmacéutico”.

La redacción del texto se realizó en una computadora portátil de la marca hp con procesador Intel CORE i3 y Microsoft Word 2010 como programa informático para el procesamiento de textos.

D. REVISIÓN

El protocolo fue sometido a revisión por parte de los profesores encargados del área de Biofarmacia de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, debido a que con profesionalidad y experiencia hicieron las observaciones necesarias para garantizar que el documento cumpla con los requerimientos técnicos y de calidad para poder ser aprobado y utilizado.

E. CORRECCIÓN

Se realizaron las modificaciones necesarias, derivadas de las observaciones hechas durante la fase de revisión; hasta la satisfacción de los requerimientos indicados.

F. APROBACIÓN DEL PROTOCOLO

Con la aprobación del protocolo se establece que cumple con la normatividad vigente y además es un documento farmacéutico que garantiza la completa satisfacción del cliente ya que proporciona el máximo posible de detalles, precisión y claridad pertinente para realizar la calificación del aparato 3 de disolución.

El contenido del protocolo está distribuido de la siguiente manera:

- Sección 1. Buenas Practicas de documentación:

Se establece la importancia de la documentación en la industria farmacéutica y los lineamientos a seguir durante el llenado del protocolo al realizar la calificación.

- Sección 2. Información general:

Nos proporciona información sobre la prueba de disolución para brindar a los usuarios un panorama general de lo que es la velocidad de disolución y de la terminología empleada. También en esta sección están contenidos los datos de los químicos y personal involucrados en la ejecución del documento.

- Sección 3. Calificación de instalación:

Contiene la identificación del personal responsable de llevar a cabo la calificación, marca los requerimientos físicos mínimos con los que debe cumplir el sitio de instalación y las características que debe cumplir el aparato 3 de disolución en cuanto a equipo, partes y accesorios.

- Sección 4. Calificación de operación:

Incluye los requerimientos operacionales que el disolutor de cilindros oscilantes debe cumplir de acuerdo a lo establecido por el fabricante. Conteniendo aspectos como la verificación del control manual, recorrido total del eje, inmersiones por minuto, temperatura del baño y el tiempo de calentamiento de los vasos.

- Sección 5. Calificación de desempeño.

Marca la metodología de manera detallada de cómo realizar la calificación de desempeño incluyendo los reactivos, equipo, procedimientos analíticos,

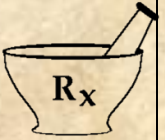
programación, el tratamiento de los datos experimentales y los límites de especificación para poder establecer el cumplimiento o no de la calificación de desempeño.

Al finalizar cada calificación el protocolo contiene un certificado por cada tipo de calificación en el cual están resumidos los parámetros evaluados con sus correspondientes especificaciones para poder establecer el cumplimiento o no con base a la información técnico-experimental obtenida durante la calificación y del conocimiento científico del químico calificador. También se incluye un certificado de los resultados de la calificación del aparato 3 de disolución, indicando los tres tipos de calificación estableciendo finalmente si el disolutor es apto para su uso.

El Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional, realizado se muestra a continuación:



Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional





Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Índice de contenido

Contenido	Página
Sección 1	Buenas prácticas de documentación
	Importancia de la documentación
	Guía para dar cumplimiento de las BPD
	Llenado de la documentación
	Correcciones en la documentación
	Documentación que no aplica
Sección 2	Información general
	Introducción
	Responsabilidades
	Limites de responsabilidad
	Aprobación de los documentos de calificación
	Calificación como fecha de la prueba
	Información del cliente
	Información del químico que llevará a cabo la calificación
	Objetivo del protocolo
	Alcance
	Descripción del equipo
	Marco conceptual
Sección 3	Calificación de Instalación (CI)
	Personal responsable
	Requerimientos:
	Equipo calibrado
	Instalación física
	Información del sitio de instalación
	Requerimientos eléctricos
	Equipo, partes y accesorios embarcados
	Documentación del disolutor
	Conectividad del equipo a la fuente de poder
	Características de los accesorios
	Certificado de la calificación de la instalación
Sección 4	Calificación de la operación
	Documentos requeridos
	Identificación del aparato de disolución
	Instrumentos requeridos
	Verificación del control manual
	Verificación de los parámetros físicos
	Recorrido total de eje
	Inmersiones por minuto
	Prueba de Temperatura del baño y vasos
	Tiempo de calentamiento de los vasos



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Sección 5	Certificado de la calificación de operación	42
	Calificación de desempeño	43
	Materiales necesario	44
	Preparación del medio de disolución	45
	Preparación del estándar de maleato de clorfeniramina	46
	Validación del método de filtrado para maleato de clorfeniramina	47
	Programación del sistema para el maleato de clorfeniramina a 5 dpm	48
	Programación del sistema para el maleato de clorfeniramina a 30 dpm	50
	Procedimiento de análisis	52
	Equipo requerido	53
	Reactivos requeridos	54
	Datos de maleato de clorfeniramina	54
	Información del estándar de maleato de clorfeniramina	55
	Validación del filtro	55
	Maleato de clorfeniramina a 5 dpm	58
	Cálculos de maleato de clorfeniramina a 5 dpm	60
	Maleato de clorfeniramina a 30 dpm	65
	Cálculos de maleato de clorfeniramina a 30 dpm	68
	Resultados de por ciento disuelto de maleato de clorfeniramina a 5 dpm y 30 dpm	73
	Certificado de la calificación de la desempeño	74
	Certificado de los resultados de la calificación del aparato 3 de disolución	75
Anexo 1	Información adicional	76
Anexo 2	Certificados de calibración de instrumentos utilizados	78



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Sección 1.

Buenas prácticas de documentación

BPD

Importancia de la documentación

La documentación es el principal elemento que sirve de evidencia para una auditoría en cualquier empresa, dado que la industria farmacéutica así como los terceros autorizados tienen una gran vinculación y repercusión en aspectos sanitarios por lo cual es importante contar con un buen sistema de calidad evidenciado por un sistema de documentación.

Guía para dar cumplimiento de las BPD

Los documentos deben definirse y apegarse a lo establecido en el sistema de gestión de calidad. Considerando la aplicación de los siguientes requisitos durante la ejecución del presente protocolo:

- Todos los documentos pertenecientes a las pruebas de calificación deberán ser llenados correcta y permanentemente por el químico calificador y deberán ser supervisados por personal autorizado para realizar dicha actividad.



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

- Toda la documentación de las pruebas de calificación deberán estar apropiadamente colocadas en el protocolo y deberán ser revisadas por las autoridades correspondientes.
- Las anotaciones deberán hacerse con tinta permanente azul y de manera legibles.
- Cada uno de los puntos de este documento deben cumplirse totalmente y realizarse de acuerdo a lo establecido en el protocolo.
- Debe documentarse cualquier irregularidad durante el procedimiento de calificación en el anexo A.
- Todos los documentos adicionales se deberán anexar al protocolo.
 - Usar hojas adicionales en caso de que el espacio no sea suficiente.
 - Numere dichas páginas alfanuméricamente (por ejemplo 13A, 13B, 13C etc.).
 - Inserte la o las páginas adicionales detrás de las páginas originales
- Todos los datos originales deberán conservarse.
- Todos los datos numéricos obtenidos serán redondeados a una cifra decimal.
- El acceso al presente protocolo es restringido por lo cual estará a disposición solamente de personal autorizado.
- Para la reproducción del formato o manejo de copias del protocolo es necesaria la autorización del área competente.



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Llenado de la documentación

El llenado de la documentación, se hará lo más legible posible usando tinta permanente de color azul, en los espacios delimitados para dicho uso.

Correcciones en la documentación

Existen situaciones en las cuales se puede cometer errores al momento de llevar a cabo la calificación por ello es permisible realizar las correcciones necesarias siempre y cuando sea justificables y se sometan a los lineamientos correspondientes:

Para corregir una frase corta o un grupo de palabras:

1. Trazar una línea diagonal sobre la información incorrecta.
2. Colocar iniciales del nombre, por ejemplo: Nombre: Miguel Erikzel Aquino Pérez, el formato sería M.Aquino, firma y la fecha en la cual se hizo la corrección.
3. Escribir una breve descripción del error en caso de ser necesario.

Para corregir una página entera o gran cantidad de datos:

1. Trazar una línea diagonal sobre la información y en caso de ser una hoja completa trazar una "X" que cubra en su totalidad a la hoja.
2. Escribir la corrección en una hoja adicional.
3. Numerar alfanuméricamente la hoja adicional.
4. Escribir una breve descripción del error.
5. Colocar iniciales del nombre, firma y la fecha en la cual se hizo la corrección.
6. Colocar la o las hojas detrás de la página original.



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Documentación que no aplica

Los elementos que no sean requeridos para el procedimiento deben ser marcados cuidadosamente de acuerdo a las siguientes instrucciones:

1. Trazar una diagonal a través de la información que no aplica.
2. Escribir las letras N/A (para no aplica), las iniciales del nombre y la fecha correspondiente junto a la línea diagonal.



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Sección 2. Información general

Introducción

La prueba de disolución es un método que mide la liberación de un principio activo, a partir de la forma de dosificación que lo contiene y la disolución de éste en el medio de prueba.

La velocidad de disolución se ve influenciada por una serie de variables que afectan al patrón hidrodinámico lo cual se ve reflejado en la obtención de resultados reproducibles. Siendo de suma importancia la calificación del aparato mediante un sistema de documentación adecuado que evidencie que se ha realizado por personal capacitado y además en cumplimiento de la normatividad vigente.

El presente documento está diseñado con el objetivo de apoyar al personal responsable de la calificación y mantenimiento del aparato 3 de disolución, para realizar la calificación de diseño, mecánica y de instalación. Además cuenta con los requerimientos necesarios de acuerdo a la normatividad vigente, considerando la realización de las pruebas y la forma con la se debe reportar los datos obtenidos considerando las buenas prácticas de documentación.

Es importante señalar que la documentación generada durante y después de la aplicación del protocolo de calificación será responsabilidad del responsable sanitario, el correcto manejo de la información y los resultados generados tendrán que ser supervisados y en su caso aprobados por el usuario.



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Responsabilidades

Limites de responsabilidad

El presente protocolo de calificación para el aparato 3 de disolución tiene como finalidad establecer los requerimientos mínimos necesarios para llevar a cabo la calificación, cumpliendo con la normatividad vigente.

El químico calificador será responsable del cumplimiento total de dicho protocolo desempeñándose de manera objetiva y con el sustento científico que amerite cada actividad a realizar.

Aprobación de los documentos de calificación

Es responsabilidad de las autoridades del laboratorio calificador y usuarios; la aprobación y correcta utilización del protocolo para demostrar que el disolutor, sistemas críticos e instalaciones cumplen con los requerimientos establecidos.

Calificación como fecha de la prueba

El protocolo de calificación manifiesta que el disolutor será calificado y/o calibrado adecuadamente cumpliendo las especificaciones de la normatividad, en fechas que respondan a las necesidades del área y a criterios del calificador, considerando además, las siguientes situaciones: la adquisición de un nuevo equipo, cambio de lugar físico del mismo equipo y cambios o reparaciones mayores.



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Información del cliente

Entendiéndose como cliente a alguna institución o empresa que recibirá el servicio de calificación o calibración.

Cuadro 2.1 Información del cliente

Cliente	
Nombre de la institución y/o empresa	
Dirección	
Área o departamento	
Contacto	
Modelo del disolutor aparato 3	
No. de serie	

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Información del químico que llevará a cabo la calificación

El personal (Proveedor de servicio) que lleve a cabo la calificación esta designado para verificar que se complete el protocolo de calificación e ingresar correctamente los datos.

El químico debe estar debidamente capacitado y entrenado para desarrollar correctamente todas las etapas que involucre la calificación.

Cuadro 2.2 Información del químico que llevará a cabo la calificación.

Químico que llevará a cabo la calificación	
Nombre	
Título	
Firma	

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Objetivo del protocolo

Proporcionar la evidencia documentada para demostrar la calificación y/o calibración del aparato 3 de disolución mediante el presente protocolo; asegurando que las condiciones del equipo son adecuadas para su buen funcionamiento, confiabilidad de resultados y que cumpla con los requerimientos establecidos por el marco regulatorio vigente.

Alcance

Aplica a los disolutores aparato 3.

Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Descripción del equipo

El disolutor aparato 3 o también denominado de cilindro reciprocante (Imagen 1.1) Disolutor 3 marca Varian, ha sido diseñado para llevar a cabo pruebas de disolución en diferentes productos farmacéuticos, especialmente aquellos de liberación modificada, incluyendo tabletas, cápsulas, parches transdérmicos, perlas y membranas.



Imagen 1.1 [Fotografía de Miguel Aquino]. (Ciudad de México).Aparato 3 de disolución marca Varian .Protocolo de calificación. FES-Z-UNAM. CDMX.

El equipo se compone de un grupo de vasos cilíndricos de fondo plano, un grupo de cilindros oscilantes de vidrio (Imagen 1.2), accesorios de un material inerte (de acero inoxidable tipo 316, característico por su alta resistencia a la corrosión y a las variaciones de temperatura (tomando en consideración para algún otro tipo de acero a la serie AISI 300 generalmente usada en la industria farmacéutica). Las mallas

Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

deberán ser de un material no adsorbente ni reactivo, que se fijan a la parte superior e inferior de los cilindros oscilantes; en sentido horizontal hacia otra hilera de vasos. Los vasos están parcialmente sumergidos en un baño de agua de un tamaño conveniente que permita mantener la temperatura a $37 \pm 0,5^\circ$ durante la prueba. Ninguna parte del equipo, ni el entorno en el cual el equipo está colocado, produce una cantidad importante de movimiento, agitación o vibración, que exceda la oscilación vertical suave del cilindro oscilante. Se usa un dispositivo que permite elegir la velocidad de oscilación y mantenerla a la velocidad de inmersión especificada en cada monografía individual, dentro de $\pm 5\%$. Es preferible emplear un aparato que permita observar las muestras y los cilindros oscilantes. Los vasos cuentan con una tapa de evaporación que permanece colocada durante la prueba. Los componentes se ajustan a las dimensiones que se indican en la Figura 1.1 Dimensiones del aparato 3 de disolución de acuerdo a USP 33- NF 28.



Imagen 1.2. Cilindros oscilantes, estructura y componentes. Agilent Technologies. Developing Methods for apparatus 3 and 7. Recuperado de :<https://www.agilent.com>

<p>Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional</p>	<p>Fecha de Expedición: Mayo 2018</p>
<p>Código interno:</p>	<p>Próxima revisión Mayo 2019</p>

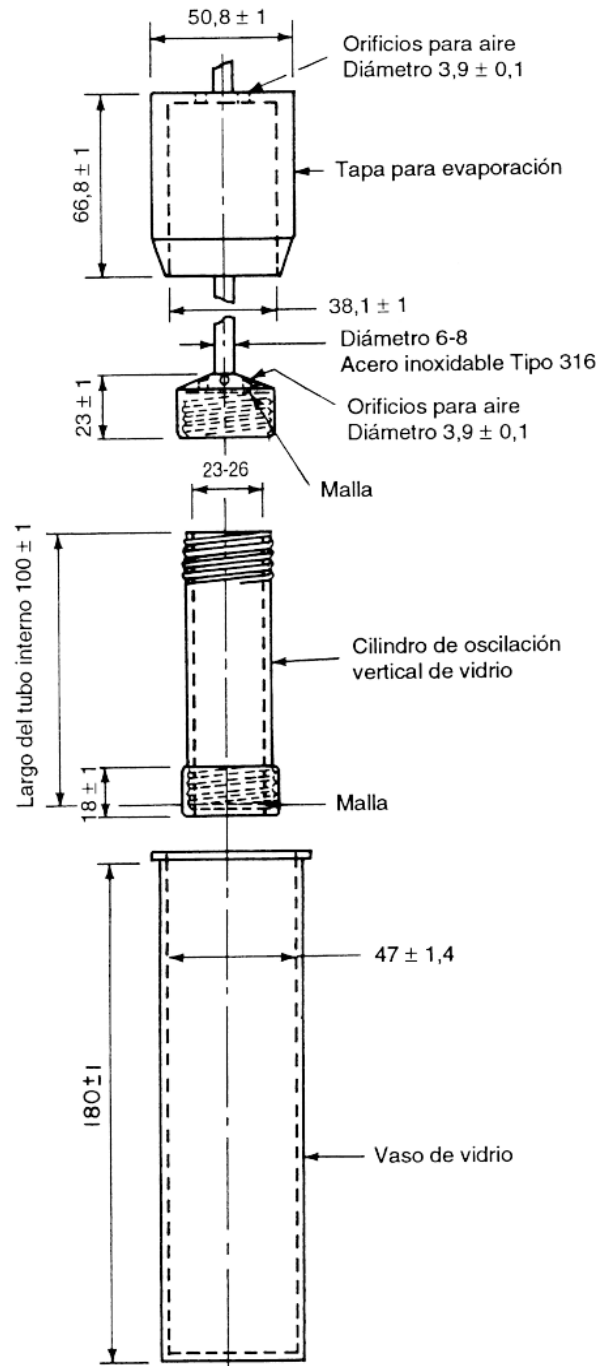


Figura 1.1. Dimensiones del aparato 3 de disolución de acuerdo a USP 33- NF 28



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Marco conceptual

Para brindar un servicio adecuado es importante que tanto el químico calificador como el cliente y demás personal involucrado manejen ciertos conceptos para al momento de realizar la calificación.

Entendiéndose por:

Calibración, a la demostración de que un instrumento particular o dispositivo produce resultados dentro de límites especificados, en comparación con los producidos por una referencia o estándar trazable sobre un intervalo de mediciones establecido.

Mantenimiento, al conjunto de operaciones llevadas a cabo para asegurar que el funcionamiento del equipo o instrumento en cada de sus componentes internos sea el adecuado; puede ser de naturaleza preventiva o correctiva.

Calificación, es un procedimiento documentado por medio del cual se comprueba que un equipo funciona adecuadamente y produce los resultados correctamente, según las especificaciones de la empresa y del fabricante. El concepto de Calificación sólo aplica para evaluaciones hechas a instalaciones (áreas), equipos y sistemas.

Las etapas de la Calificación se clasifican como:

Calificación de Diseño (CD).

Es la evidencia documentada de que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipo es conveniente para el propósito proyectado.



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Calificación de la Instalación (CI).

Es la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos; se han instalado de acuerdo con las especificaciones de diseño previamente establecidas.

Calificación de Operación (CO).

A la evidencia documentada que demuestra que el equipo, las instalaciones y los sistemas operan consistentemente, de acuerdo con las especificaciones de diseño previamente establecidas.

Calificación de desempeño

Es la verificación documentada de que el equipo o sistemas operativos funcionen consistentemente y se tenga la reproducibilidad del proceso de fabricación dentro de las especificaciones y parámetros definidos.

Existen situaciones en las cuales se amerita una recalificación o una recalibración siendo las siguientes las más comunes:

Recalificación:

Una recalificación es necesaria cuando:

- Cuando se haya cambiado de lugar físico del equipo.
- Cuando se haya realizado alguna reparación mayor al equipo.
- Realización de alguna actualización digital.



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Recalibración

Se requerirá una calibración después de:

- Un período de tiempo prolongado definido por el área competente (aproximadamente 6 meses).
- Reparaciones menores o cambio de partes.
- En movimientos bruscos o reubicación de alguno de los componentes.



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Sección 3. Calificación de la instalación (CI)

La sección 3 provee la siguiente información:

- Identificación del personal que llevará a cabo la calificación de la instalación y del personal responsable de supervisar dicha calificación.
- Información acerca de la instalación del equipo.
- Información acerca del sitio de instalación.
- Documentación y pruebas requeridas para completar a calificación.



En caso de presentarse desviaciones o no conformidades durante la calificación de la instalación, deberá quedar registro de las acciones a tomar o demás medidas implementadas, documentándose debidamente en el ANEXO A.



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Personal responsable

Cuadro 3.1 Personal responsable de la calificación de la instalación.

Personal	Nombre	Título	Firma
Químico que llevará a cabo la CI			
Químico que supervisará la CI			

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Requerimientos

Equipo calibrado

Cuadro 3.2 Requerimientos de equipo.

Descripción	Marca: Fabricante	Modelo (número de identificación)	Fecha de calibración	Fecha de vencimiento
Voltímetro				
Cronómetro				
Vernier				
Termohigrómetro				
Nivel de burbuja				
Vibrómetro				

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Instalación física

Marque con una "X" según el resultado obtenido de la calificación.

Cuadro 3.3 Requerimientos de la instalación física.

Instalación física		
Punto a verificar	Cumple	No cumple
El plano presentado corresponde con lo que se tiene construido al momento de la visita.		
Los elementos de construcción expuestos al exterior son resistentes al medio ambiente.		
Los elementos de construcción expuestos al exterior son resistentes a la fauna nociva.		
Se cumple con los criterios de buenas prácticas de higiene y control de fauna nociva.		
El área destinada para el uso del aparato 3 de disolución está separada e identificada.		
El establecimiento se observa aseado, ordenado y en buen estado de mantenimiento y conservación.		
Existe un plan de sanitización del área de disolución.		

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Información del sitio de instalación

Marque con una "X" según el resultado obtenido de la calificación.

Cuadro 3.4 Calificación del sitio de instalación.

Punto a verificar	Especificación	Resultado	Cumple	No cumple
Temperatura	5 – 40°C			
Humedad relativa	No más de 80%			
Sitio físico	Limpio y seco			
Nivelación de la mesa	Nivelada			
Espacio donde se ubica el aparato 3	Se requiere un espacio de 76 x 82cm*. El espacio mínimo será de 10 cm alrededor de la unidad aproximadamente.			
Vibración	No deben existir fuentes externas que generen vibración al equipo.			

* La especificación puede variar de acuerdo a la marca que se maneje.

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Requerimientos eléctricos

Marque con una "X" según el resultado obtenido de la calificación.

3.5 Información eléctrica detallada del equipo.

Punto a calificar	Especificación	Resultado	Cumple	No cumple
Estado de la instalación	Se encuentra en buen estado y por lo tanto se considera segura para su uso.			
Voltaje	230V \pm 10%			
Frecuencia	60Hz \pm 5%			

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Equipo, partes y accesorios embarcados

Asegurar que la identificación del equipo por ser calificado se documente adecuadamente; inspeccione visualmente los diferentes accesorios y la información anexa a estos.

Documentación del disolutor

Cuadro 3.6. Identificación del equipo.

Componente	Marca: Fabricante	Modelo número	Número de serie
Disolutor			
Recirculador			

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Conectividad del equipo a la fuente de poder

Marque con una "X" según el resultado obtenido de la calificación.

Cuadro 3.7. Conexión de equipo.

Punto a evaluar	Aprobado	
	Si	No
El equipo y sus componentes se encuentran limpios y en buen estado.		
La conexión del disolutor a la fuente de poder es óptima y se encuentra en buen estado.		
La conexión del recirculador de agua a la fuente de poder es óptima y se encuentra en buen estado.		
La bomba de recirculación se encuentra acoplada al disolutor mediante un cable de poder que se encuentra en la parte posterior del disolutor, el acople es correcto.		
La manguera de ingreso del agua de alimentación del baño se acopla fijamente sin presentar fugas.		
La manguera de evacuación del agua del baño se acopla fijamente sin presentar fugas, se acopla al disolutor mediante uniones tipo rosca en el lado frontal de la tina del baño.		
Las perillas de ajuste de los vasos deben permitir que se mantengan fijos los vasos de disolución.		
Los dispositivos de acople de los cilindros de oscilación permiten un ajuste perfecto.		

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Características de los accesorios

Cuadro 3.8. Características de los accesorios.

Punto a evaluar	Aprobado	
	Si	No
Los vasos de disolución son de vidrio transparente, cilíndrico y de fondo plano.		
La parte interna de los vasos no presentan grietas ni rayaduras u otras variaciones.		
Los cilindros de oscilación son verticales, con accesorios de material inerte (acero inoxidable tipo 316).		
Las mallas son de un material no absorbente ni reactivo que se fijan a la parte superior e inferior de los cilindros oscilantes.		
Verificar la alineación de los ejes de rotación.		
Verificar la verticalidad de los vasos con respecto a los ejes.		

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Certificado de la calificación de la instalación

Elaborar el siguiente certificado con base a los resultados obtenidos de la calificación de la instalación.

Marque con una "X" donde corresponda

Cuadro 3.9 Resultados de la calificación de instalación.

Certificado de la calificación de la instalación			
Criterios calificados	Cumple	No cumple	
La instalación física cumple con los requerimientos mínimos necesarios.			
El sitio de instalación cumple con los controles a los factores ambientales.			
Se cuenta con los requerimientos eléctricos necesarios.			
La conectividad entre los accesorios asegura una buena instalación del equipo.			
Los accesorios cumplen con las características mínimas de uso.			
Dictamen			
Firmas de finalización de la CI			
La calificación de la instalación fue:	Nombre	Firma	Fecha
Efectuada por :			
Revisada por:			



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Sección 4. Calificación de Operación

Documentos requeridos

Los siguientes documentos deberán haberse concluido con éxito para poder realizar la Calificación de Operación.

Cuadro 4.1 Documentación requerida

Documento	Cumple	No cumple
Certificado de la calificación de instalación		



En caso de presentarse desviaciones o no conformidades durante la calificación de la operación, deberá quedar registro de las acciones a tomar o demás medidas implementadas, documentándose debidamente en el ANEXO A.



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Identificación del aparato de disolución

Cuadro 4.2. Información del aparato de disolución.

Accesorio	Modelo: Fabricante	Número de serie
Disolutor		
Recirculador		

Instrumentos requeridos

Cuadro 4.3 Descripción de los instrumentos.

Instrumento	Marca: Fabricante	Modelo: número de identificación	Fecha de calibración	Fecha de vencimiento de la calibración
Cronómetro				
Tacómetro				
Termómetro				
Vernier				

Elaborado:	Revisado por:
Fecha:	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Verificación del control manual

La configuración del disolutor varía de acuerdo a la marca del disolutor por lo cual es necesario seguir el instructivo del fabricante; considerando el cuadro 4.4.

Cuadro 4.4. Verificación del control manual

Verificación del control				
Criterio	Especificación	Cumple	No cumple	Observaciones
Encendido general	Se despliega un menú principal			
Configuración del reloj	El tiempo desplegado está en un formato de horas y minutos (hh:mm).			
Configuración de la alarma	La alarma se activa al completarse el tiempo determinado			
Selección de la temperatura del baño	La temperatura del baño corresponde con la temperatura que aparece en la pantalla.			



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Verificación de los parámetros físicos

Recorrido total del eje

Paso 1. Presione del menú la tecla para **iniciar inmersiones**.

Paso 2. Seleccione la opción de **establecer inmersiones**.

Paso 3. Ingrese 5 y oprima **ENTER**.

Paso 4. Seleccione la opción de **ir a fila** (Go to row).

Paso 5. Ingrese 1 y oprima **ENTER**.

Paso 6. Seleccione la opción 1, **START**.

Paso 10. Utilizando un marcador, señale el punto más bajo y el más alto en el recorrido del eje.

Paso 11. Mida con el vernier calibrado, anote los valores en el cuadro 4.5.

Cuadro 4.5. Datos obtenidos del recorrido total del eje.

Eje	Distancia Medida	Pasa	Falla
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			

* El recorrido de cada uno de los ejes debe estar entre 9.9 a 10.1cm

Elaborado:	Revisado por:
Fecha:	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Inmersiones por minuto

Paso 1. Programe la prueba de inmersiones por minuto.

Paso 2. Mida las inmersiones por minuto en la velocidad de 5 inmersiones por minuto, utilizando el cronómetro.

Paso 3. En el caso de la velocidad de 5 DPM (dips por minuto), cuente el número de inmersiones en un minuto, utilizando el cronómetro calibrado, anote el resultado en el cuadro 4.6.

Paso 4. Continuar de la misma forma para las demás velocidades. Anote los resultados para cada velocidad en el cuadro 4.6.

Cuadro 4.6. Resultados obtenidos de la evaluación de inmersiones por minuto.

Velocidad	Valor Medido					Promedio	Pasa	Falla
	1	2	3	4	5			
DPM								
5 DPM								
10 DPM								
15 DPM								
20 DPM								
25 DPM								
30 DPM								
35 DPM								
40 DPM								
45 DPM								
50 DPM								

La tolerancia máxima de 5 a 20 DPM es de ± 1 DPM

La tolerancia máxima de 25 a 50 DPM es de ± 2 DPM

Elaborado:	Revisado por:
Fecha:	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Prueba de Temperatura del baño y vasos

Para esta prueba utilice un termómetro y un cronómetro calibrados. El baño deberá estar lleno al nivel de trabajo normal y con los 42 vasos colocados en sus respectivas posiciones con aproximadamente 250mL de agua destilada.

Tipo de calentamiento del Baño.

Paso 1. Llene los vasos con aproximadamente 250mL de agua purificada.

Paso 2. Programe la temperatura 0.3°C, por arriba de la temperatura deseada en el vaso.

Paso 3. Retire el vaso 4 de la fila número 3 del equipo.

Paso 4. Coloque juntos en esta posición, el termopar del equipo y el termopar del termómetro calibrado.

Paso 5. Anote la temperatura del agua en el cuadro 4.7.

Cuadro 4.7. Lecturas de la temperatura del agua.

Temperatura del agua antes de comenzar el calentamiento (°C)	
Temperatura programada (°C)	

Paso 6. Encienda el sistema de calentamiento y al mismo tiempo inicie el cronómetro calibrado.

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Paso 7. Revise la temperatura del agua en el baño cada 5 o 10 minutos.

Paso 8. Anote la temperatura del agua hasta que se obtenga una lectura estable, en al menos tres de los tiempos de lectura.

Cuadro 4.8. Temperatura del agua con respecto al tiempo.

Tiempo en minutos	Temperatura (°C)
5	
10	
15	
20	
25	
30	
35	
40	
45	
50	
55	
60	
65	
70	
75	
80	
85	
90	

* El tiempo máximo aceptable de calentamiento es de 90 minutos

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Paso 9. Cuando la temperatura sea aceptable anote la lectura de la temperatura del termómetro calibrado y el valor de la temperatura en el equipo y anote los resultados en la cuadro 4.9 de abajo.

Cuadro 4.9. Lecturas de temperatura.

Termómetro calibrado (°C)	
Sensor de temperatura del Baño (°C)	

Paso 10. La temperatura del sensor del disolutor, debe tener una diferencia máxima con el termómetro calibrado de 0.2°C

Pasa	Falla

Tiempo de calentamiento de los vasos

Esta prueba se debe realizar por separado de la prueba de calentamiento del baño, sólo si se cuenta con dos termómetros calibrados se pueden realizar las pruebas al mismo tiempo.

Paso 1. Llene los vasos con aproximadamente 250mL de agua purificada.

Paso 2. Programa la temperatura 0.3°C por arriba de la temperatura deseada en el vaso.

Paso 3. Anote la temperatura del agua en la posición número 4 de la fila 3 (vaso de referencia), utilizando el termómetro calibrado.



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Paso 4. Encienda y al mismo tiempo inicie el cronómetro calibrado.

4.10. Temperatura del agua del vaso de referencia.

Temperatura del agua antes de comenzar el calentamiento (°C)	
Temperatura deseada	

Paso 5. Revise la temperatura del agua en el vaso de referencia cada 5 o 10 minutos, hasta que se obtenga una lectura estable en al menos tres de los tiempos de lectura.

4.11. Lecturas de la temperatura de agua del vaso de referencia.

Tiempo en minutos	Temperatura (°C)
5	
10	
15	
20	
25	
30	
35	
40	
45	
50	
55	
60	

El tiempo máximo aceptable de calentamiento es de 60 minutos.

Elaborado:	Revisado por:
Fecha:	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Paso 6. Revise la temperatura en cada vaso (incluyendo el de referencia) y anote los resultados en los cuadros correspondientes.

Cuadro 4.12.Línea 1.

Posición	Temperatura (°C)	Variación (°C)
Vaso 1		
Vaso 2		
Vaso 3		
Vaso 4		
Vaso 5		
Vaso 6		
Vaso 7		

Cuadro 4.13.Línea 2.

Posición	Temperatura (°C)	Variación (°C)
Vaso 1		
Vaso 2		
Vaso 3		
Vaso 4		
Vaso 5		
Vaso 6		
Vaso 7		

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Cuadro 4.14.Línea 3.

Posición	Temperatura (°C)	Variación (°C)
Vaso 1		
Vaso 2		
Vaso 3		
Vaso 4		
Vaso 5		
Vaso 6		
Vaso 7		

Cuadro 4.15. Línea 4.

Posición	Temperatura (°C)	Variación (°C)
Vaso 1		
Vaso 2		
Vaso 3		
Vaso 4		
Vaso 5		
Vaso 6		
Vaso 7		

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Cuadro 4.16 .Línea 5.

Posición	Temperatura (°C)	Variación (°C)
Vaso 1		
Vaso 2		
Vaso 3		
Vaso 4		
Vaso 5		
Vaso 6		
Vaso 7		

Cuadro 4.17.Línea 6.

Posición	Temperatura (°C)	Variación (°C)
Vaso 1		
Vaso 2		
Vaso 3		
Vaso 4		
Vaso 5		
Vaso 6		
Vaso 7		

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Paso 7. Calcular y anotar la variación con respecto a la temperatura requerida.

Paso 8. Ninguna de las temperaturas obtenidas deberá desviarse de la temperatura requerida por más $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

Parámetro	Pasa	Falla
Tiempo esperado de calentamiento para todos los vasos: < 60 minutos.		
Todos los vasos deben tener una diferencia de $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ de la temperatura requerida.		

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Certificado de la calificación de la operación

Elaborar el siguiente certificado con base en los resultados obtenidos de la calificación de la operación.

Marque con una "X" donde corresponda

Certificado de la calificación de la operación			
Crterios calificados	Cumple	No cumple	
La verificación del control manual ha sido ejecutada de manera adecuada.			
• La configuración del reloj se ejecutó de manera adecuada.			
• La configuración de la alarma se ejecutó de manera adecuada.			
• La temperatura del baño.			
• Retraso en el calentamiento.			
La verificación del manejo manual ha sido ejecutada de manera adecuada.			
La verificación de los parámetros físicos USP ha sido ejecutada de manera adecuada.			
• Recorrido total del eje.			
• Inmersiones por minuto.			
• Prueba de temperatura del baño y vasos.			
Dictamen			
Firmas de finalización de la CO			
La calificación de operación fue:	Nombre	Firma	Fecha
Efectuada por :			
Revisada por:			



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Sección 5 Calificación de desempeño

Las pruebas de adecuabilidad del sistema de disolución, tiene como fundamento con lo establecido en el MGA 0521, *Liberación controlada*, el cual hace referencia al MGA 0291. *Disolución*, de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicano 11ed.

Cuadro 5.1 Información de la prueba de la adecuabilidad del sistema de disolución

Nombre de la compañía	
Dirección	
Departamento	
Contacto	
Químico que realiza la calificación	
Modelo	
Número de serie	



En caso de presentarse desviaciones o no conformidades durante la calificación de desempeño, deberá quedar registro de las acciones a tomar o demás medidas implementadas, documentándose debidamente en el ANEXO A.

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Materiales necesarios

Los siguientes materiales son necesarios para llevar a cabo la prueba de calificación del desempeño:

- Filtros 0.45 μ m para desgasificar
- Matraces volumétricos de 500mL o probetas graduadas de 500mL
- Matraces volumétricos de 2000mL
- Cánulas de muestreo
- Filtros para cánulas
- Celdas
- Aparato de filtración
- Pipetas de bulbo
- Jeringas de muestreo
- Vasos pequeños de precipitados
- Espátulas
- Matraces volumétricos de varios tamaños
- Papel Glassin



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Preparación del medio de disolución

Usar agua destilada o desionizada para la preparación del medio de disolución.

Para la desgasificación del agua, calentar el medio a 45°C, filtrar inmediatamente al vacío a través de un filtro con porosidad de 0.45 μ o menor, agitando vigorosamente y continuando la agitación durante 5 min.

Emplear el medio inmediatamente después de desgasificar evitando la formación de burbujas durante su manipulación.

* Se pueden emplear otras técnicas de desgasificación, con su validación correspondiente.



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Preparación del estándar de maleato de clorfeniramina

Complete los siguientes pasos y registre la información solicitada, en el Cuadro 5.2.

1. Preparar una solución estándar patrón a 0.06 mg/mL.
2. Registrar el peso del estándar, volumen, fecha y hora de preparación en la tabla correspondiente.
3. Disolver el estándar con agua destilada (la misma a emplear como blanco y medio de disolución).
4. Si es necesario, sonicar el estándar hasta disolución completa, no exceder de 15 minutos.
5. Llevar al aforo con agua destilada.

Cuadro 5.2. Preparación del estándar.

Preparación del estándar	
Peso del estándar	
Volumen	
Fecha	
Hora	

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Validación del método de filtrado para el maleato de clorfeniramina

Para llevar a cabo la validación del método de filtrado para el maleato de clorfeniramina seguir como indica el procedimiento:

1. Tomar y filtrar tres alícuotas separadas de la solución estándar de trabajo de Clorfeniramina en tres jeringas y cánulas diferentes. Colectar el filtrado.
* Si se utilizan filtros de membrana, deberán descartarse los dos primeros mililitros del filtrado.
2. Colocar el espectrofotómetro en el modo de barrido al blanco.
3. Hacer el barrido a la solución estándar sin filtrar y registrar la longitud de onda a la cual la muestra la máxima absorbancia, ésta debe ser entre 263 ± 2 nm.
4. Tomar lectura de la solución estándar filtrada y no filtrada. Usar la ecuación correspondiente y registrar los resultados.



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Programación del sistema para el maleato de clorfeniramina a 5 dpm

Antes de llevarse a cabo esta prueba asegurarse que los parámetros físicos cumplan con las siguientes especificaciones:

Cuadro 5.3. Parámetros físicos a considerar para el maleato de clorfeniramina a 5 dpm.

Parámetro físico	Especificación
Velocidad	5 ± 1 dpm
Temperatura	37± 0.5°C
Nivel	Dentro de la burbuja

Operación a 5 dpm

Pasos a seguir:

1. Programar el equipo a 5 dpm.
2. Colocar 250 mL de medio de disolución en cada uno de los vasos de disolución.
3. Programar la temperatura del equipo de modo que se encuentre entre 37±0.5°C.
4. Esperar que se establezca la temperatura en todos los vasos.



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

5. Preparar las tabletas de Clorfeniramina, retirando el polvo residual con una brocha.
6. Medir la temperatura inicial de cada vaso y registrarla en el cuadro correspondiente.
7. Colocar las tabletas de maleato de clorfeniramina en los tubos de inmersión y colocarlos en los ejes.
8. Medir el tiempo al cual bajan los tubos de inmersión y la muestra se expone al medio de disolución. El tiempo deberá estar en función del cumplimiento del tiempo de muestreo que deberá hacerse a la hora y a las 4 horas.
9. Tomar una muestra de la solución de disolución para cada vaso a la hora y a las 4 horas; filtrar cada muestra inmediatamente.
10. Medir la temperatura final de los vasos y registrarla en el cuadro correspondiente.



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Programación del sistema para el maleato clorfeniramina a 30 dpm

Antes de llevarse a cabo esta prueba asegurarse que los parámetros físicos cumplan con las siguientes especificaciones:

Cuadro 5.4. Parámetros físicos a considerar para 30 dpm

Parámetro físico	Especificación
Velocidad	30 ± 1 dpm
Temperatura	37± 0.5°C
Nivel	Dentro de la burbuja



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Operación a 30 dpm

Pasos a seguir:

1. Programar el equipo a 30 dpm.
2. Colocar 250 mL de medio de disolución en cada uno de los vasos de disolución.
3. Programar la temperatura del equipo de modo que se encuentre entre $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$.
4. Esperar que se estabilice la temperatura en todos los vasos.
5. Preparar las tabletas de maleato de clorfeniramina, retirando el polvo residual con una brocha.
6. Medir la temperatura inicial de cada vaso y registrarla en el cuadro correspondiente.
7. Colocar las tabletas de maleato de clorfeniramina en los tubos de inmersión y colocarlos en los ejes.
8. Medir el tiempo al cual bajan los tubos de inmersión y la muestra se expone al medio de disolución. El tiempo deberá estar en función del cumplimiento del tiempo de muestreo que deberá hacerse a la hora y a las cinco horas.
9. Tomar una muestra de la solución de disolución para cada vaso a las dos y a las seis horas, filtrar cada muestra inmediatamente.
10. Medir la temperatura final de los vasos y registrarla en el cuadro correspondiente.



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Procedimiento de Análisis

El análisis se llevará a cabo de acuerdo al siguiente procedimiento:

1. Programar el espectrofotómetro para leer la longitud de onda máxima absorbida a 262nm.
2. Medir la absorbancia:
 - i) De la solución estándar y registrar en el cuadro correspondiente para 5 dpm y para 30 dpm.
 - ii) De cada muestra a la longitud de onda registrada e imprimir los datos obtenidos.
 - iii) De la solución estándar y registrar en el cuadro correspondiente para 5 dpm y para 30 dpm.
3. Verificar que la diferencia relativa entre las dos lecturas del estándar no sea mayor de 2% usando la fórmula para dicha operación, calculándola para 5 dpm y para 30 dpm.
4. Calcular la cantidad de Maleato de Clorfeniramina expresado en porcentaje de la cantidad indicada en la etiqueta. Si es necesario hacer alguna dilución por el paso de luz de la celda, especificar en la documentación lo que se ha realizado.



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Equipo requerido

El siguiente equipo es necesario para completar las pruebas de calificación del desempeño.

Cuadro 5.5. Equipo requerido para la calificación de desempeño.

Equipo	Fabricante	Modelo	Nº de serie	Fecha de calibración
Espectrofotómetro UV				
Balanza Analítica				
Cronómetro				
Tacómetro				
Termómetro				
Sonicador				

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Reactivos requeridos

Cuadro 5.6. Reactivos requeridos para la calificación de desempeño.

Reactivo	Fabricante	Lote	Fecha de caducidad	Grado de pureza
Agua destilada				
Estándar de referencia de maleato de clorfeniramina	USP			
Tabletas USP de maleato clorfeniramina	USP			

Datos de maleato de clorfeniramina

Preparación del medio de disolución para Maleato de clorfeniramina

Técnica de desgasificación: USP

Si no está usando la técnica de USP, coloque el método validado de desgasificación utilizado en el siguiente recuadro.

Comentarios :



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Información del estándar de maleato de clorfeniramina

Cuadro 5.7 Información del estándar de Maleato de clorfeniramina.

Peso del estándar	Volumen del estándar	Tiempo	Fecha

Validación del filtro

Cuadro 5.8 Información necesaria para validación de filtro

Longitud de onda de máxima absorbancia	Paso de luz de la celda

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Cuadro 5.9. Registro de validación del filtro

* El porcentaje de recobro de cada una de las tres muestras filtradas deberá estar entre 98% y 102%

Estándar	Abs. 263nm± 2nm	Porcentaje de recobro	Pasa	No pasa
No filtrado				
Filtrado 1				
Filtrado 2				
Filtrado 3				

Use la siguiente ecuación para completar la información requerida:

$$\text{porcentaje de recobro} = \frac{\text{Abs muestra filtrada}}{\text{Abs muestra sin filtrar}} \times 100$$

Realizar los cálculos en el apartado correspondiente:

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Cálculos:

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Maleato de clorfeniramina a 5 dpm

Cuadro 5.10 Parámetros físicos para Maleato de clorfeniramina a 5 dpm

Parámetro físico	Especificación	Resultado	Cumple	No cumple
Velocidad	5 ± 1 dpm			
Temperatura	37 ± 0.5°C			
Nivel	Dentro de la burbuja			

Información para muestras de maleato de clorfeniramina

En el siguiente cuadro señale el método utilizado:

Cuadro 5.11 Método empleado para 5 dpm

Manual	Automatizado

Elaborado:	Revisado por:
Fecha:	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Cuadro 5.12 Resultados de la operación de Maleato de clorfeniramina a 5 dpm

Operación a 5 dpm				
Posición	Temperatura inicial (°C)	Primer Muestreo (min:seg)	Segundo muestreo (min:seg)	Temperatura Final (°C)
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				

*Volumen de muestreo: 10 mL

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Cálculos de maleato de clorfeniramina a 5 dpm

1. Error Relativo Estándar

Cuadro 5.13. Resultados de los muestreos de maleato de clorfeniramina a 5 dpm del estándar.

Absorbancia	Primer muestreo	Segundo muestreo
Absorbancia del estándar (primera lectura, std_1)		
Absorbancia del estándar (primera lectura, std_2)		
% de diferencia relativa entre los estándares		

Utilizar la ecuación siguiente para calcular el porcentaje de diferencia relativa entre los estándares:

$$\% \text{ de diferencia relativa} = \frac{Abs \text{ std } 1 - Abs \text{ std } 2}{Abs \text{ std } 1 + Abs \text{ std } 2} \times 100$$

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Cálculos:

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

2. Cálculo del porcentaje disuelto de maleato de clorfeniramina

PRIMER MUESTREO

Cuadro 5.14 Resultados del primer muestreo en porcentaje de maleato de clorfeniramina.

Posición	Absorbancia	Porcentaje, m. de clorfeniramina
Vaso 1		
Vaso 2		
Vaso 3		
Vaso 4		
Vaso 5		
Vaso 6		
Vaso 7		

Utilizar las siguientes ecuaciones para calcular el porcentaje de maleato de clorfeniramina

$$F = \frac{1}{\text{Volumen de sol. patrón}} \times \frac{250 \text{ mL}}{16 \text{ mg}} \times 100 \quad \text{Unidades: } \text{mg}^{-1}$$

$$\% \text{ M. de Clorfeniramina} = \frac{\text{Abs. muestra}}{\text{Abs. estándar}} \times \text{peso estándar} \times F$$



Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Cálculos:

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

SEGUNDO MUESTREO

En el siguiente muestreo el cálculo se hará en función del volumen restante después del primer muestreo.

Cuadro 5.15 Resultados del segundo muestreo en porcentaje de maleato de clorfeniramina.

Posición	Absorbancia	Por ciento de m. de clorfeniramina
Vaso 1		
Vaso 2		
Vaso 3		
Vaso 4		
Vaso 5		
Vaso 6		
Vaso 7		

Utilizar las siguientes ecuaciones para calcular el % de maleato de clorfeniramina

$$F = \frac{1}{\text{Volumen de sol. patrón}} \times \frac{240 \text{ mL}}{16 \text{ mg}} \times 100 \quad \text{Unidades: } \text{mg}^{-1}$$

$$\% \text{ M de clorfeniramina} = \frac{\text{Abs. muestra}}{\text{Abs. estándar}} \times \text{peso estándar} \times F$$



Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Cálculos

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Maleato de clorfeniramina a 30 dpm

Antes de llevarse a cabo esta prueba asegurarse que los parámetros físicos cumplan con las siguientes especificaciones:

Cuadro 5.16 Evaluación de parámetros físicos para 30 dpm

Parámetro físico	Especificación	Resultado	Cumple	No cumple
Velocidad	30 ± 2 dpm			
Temperatura	37 ± 0.5°C			
Nivel	Dentro de la burbuja			

Información para muestras de maleato de clorfeniramina

En el siguiente cuadro señale el método utilizado:

Cuadro 5.17 Método empleado para 30 dpm

Manual	Automatizado

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Cuadro 5.18 Resultados de la operación de maleato de clorfeniramina a 30 dpm

Operación a 30 dpm				
Posición	Temperatura inicial (°C)	Primer Muestreo (min:seg)	Segundo muestreo (min:seg)	Temperatura Final (°C)
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				

*

Volumen de muestreo: 10 mL

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Cálculos de maleato de clorfeniramina a 30 dpm

1. Error Relativo Estándar

Cuadro 5.19 Resultados de los muestreos de maleato de clorfeniramina a 30 dpm del estándar.

Absorbancia	Primer muestreo	Segundo muestreo
Absorbancia del estándar (primera lectura, std_1)		
Absorbancia del estándar (primera lectura, std_2)		
% de diferencia relativa entre los estándares		

Utilizar la ecuación siguiente para calcular el porcentaje de diferencia relativa entre los estándares:

$$\% \text{ de diferencia relativa} = \frac{Abs \text{ std } 1 - Abs \text{ std } 2}{Abs \text{ std } 1 + Abs \text{ std } 2} \times 100$$

Cálculos:

2.

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Cálculo del porcentaje disuelto de maleato de clorfeniramina

PRIMER MUESTREO

Cuadro 5.20 Resultados del primer muestreo en porcentaje de maleato de clorfeniramina.

Posición	Absorbancia	Porcentaje m. de clorfeniramina
Vaso 1		
Vaso 2		
Vaso 3		
Vaso 4		
Vaso 5		
Vaso 6		
Vaso 7		

Utilizar las siguientes ecuaciones para calcular el porcentaje de maleato de clorfeniramina

$$F = \frac{1}{\text{Volumen de sol. patrón}} \times \frac{250 \text{ mL}}{16 \text{ mg}} \times 100 \quad \text{Unidades: } \text{mg}^{-1}$$

$$\% \text{ M. de Clorfeniramina} = \frac{\text{Abs. muestra}}{\text{Abs. estándar}} \times \text{peso estándar} \times F$$

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Cálculos:

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

SEGUNDO MUESTREO

En el siguiente muestreo el cálculo se hará en función del volumen restante después del primer muestreo. Registrar cuadro 5.21.

Cuadro 5.21 Resultados del segundo muestreo en porcentaje de maleato de clorfeniramina.

Posición	Absorbancia	% m. de clorfeniramina
Vaso 1		
Vaso 2		
Vaso 3		
Vaso 4		
Vaso 5		
Vaso 6		
Vaso 7		

Utilizar las siguientes ecuaciones para calcular el % de Clorfeniramina

$$F = \frac{1}{\text{Volumen de sol. patrón}} \times \frac{240 \text{ mL}}{16 \text{ mg}} \times 100 \quad \text{Unidades: mg}^{-1}$$

$$\% \text{ Clorfeniramina} = \frac{\text{Abs. muestra}}{\text{Abs. estándar}} \times \text{peso estándar} \times F$$

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Cálculos

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Resultados de porcentaje disuelto de maleato de clorfeniramina a 5 dpm y 30 dpm

Comparar los resultados con los rangos registrados en el cuadro; el equipo cumple con la adecuabilidad si los resultados se encuentran dentro de la especificación.

Cuadro 5.22 Resultados del porcentaje disuelto de Clorfeniramina a 5dpm

Tiempo de muestra	Descripción	Intervalo	Cumple	No cumple
1 hora	% disuelto a 5 dmp	25-34%		
4 horas		56-68%		

Cuadro. Resultados del porcentaje disuelto de maleato de clorfeniramina a 5 dpm

Tiempo de muestreo	Descripción	Intervalo	Cumple	No cumple
2 horas	% disuelto a 30 dmp	42-71%		
6 horas		No menos del 85%		

Elaborado:	Revisado por:
Fecha :	Fecha:



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Certificado de la calificación de la desempeño

Elaborar el siguiente certificado con base a los resultados obtenidos de la calificación de desempeño.

Marque con una "X" donde corresponda

Certificado de la calificación de desempeño			
Crterios calificados	Cumple	No cumple	
El por ciento disuelto de maleato de clorfeniramina a 5 dpm cumple con las especificaciones indicadas por USP			
El por ciento disuelto de maleato de clorfeniramina a 30 dpm cumple con las especificaciones indicadas por USP			
Todo el equipo fue restaurado a su condición normal de operación			
Dictamen			
Firmas de finalización de la CD			
La calificación de operación fue:	Nombre	Firma	Fecha
Efectuada por :			
Revisada por:			



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Certificado de los resultados de la calificación del aparato 3 de disolución

Certificado de la calificación del aparato 3 de disolución		
Información de la aparato de disolución	Modelo	
	Nº de serie	
Calificación	Cumple	No cumple
La calificación de la instalación cumple con el diseño y con las recomendaciones del fabricante.		
La calificación de la operación está de acuerdo a los límites de operación establecidos por el fabricante.		
La calificación de desempeño evidencia que el equipo funciona consistentemente dentro de las especificaciones definidas.		
Dictamen *Para establecer un dictamen de APROBADO se deberá haber cumplido los tres tipos de calificación		
Químico que realizo la:	Nombre y firma	
Calificación de instalación		
Calificación de operación		
Calificación de desempeño		
Revisado por:		
Fecha de emisión:		



Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional	Fecha de Expedición: Mayo 2018
Código interno:	Próxima revisión Mayo 2019

Anexo B

Certificados de calibración de instrumentos utilizados

En este apartado se colocaran los certificados que evidencien que los instrumentos han sido calibrados por instituciones competentes para dicho fin. Se documentará el número de certificados anexados para tener un control de éstos.

VI. ANALISIS DE RESULTADOS

La situación nacional sobre la fabricación de medicamentos genéricos va en incremento como alternativa para la disminución de costos, en la seguridad social pública o privada. Permitiendo que los servicios de salud sean accesibles para los sectores de la población más vulnerables, llegando a estos sectores como medicamentos que cumplen con la calidad, seguridad y eficacia. Además que se encuentran con mayor facilidad a disposición del paciente, promoviendo de esta manera la introducción al mercado de nuevas alternativas terapéuticas.

Debido a lo anterior es imperativo el cumplimiento de la legislación sanitaria, en materia de intercambiabilidad de medicamentos genéricos, así como los requisitos a que deberán sujetarse los laboratorios que lleven a cabo dichas pruebas. Quedando especificado en la NOM-177-SSA1-2013, que los medicamentos con categoría de genéricos deben de cumplir con pruebas de intercambiabilidad; siendo las principales las pruebas de biodisponibilidad, bioequivalencia y comparación de perfiles de disolución. El marco regulatorio establece los criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución como prueba de intercambiabilidad; indicando a la prueba de velocidad de disolución como el método para medir la liberación de un principio activo, convirtiéndose en parte medular para el establecimiento de la intercambiabilidad entre el medicamento de referencia y el medicamento genérico.

La norma resalta la necesidad de llevar a cabo la verificación y la calibración del equipo de disolución, siendo el objeto perseguido para la realización del presente proyecto específicamente correspondiendo al aparato 3 de disolución (cilindro

oscilante). Centrando el estudio en que la naturaleza del aparato de disolución, donde existen una serie de factores y variables a considerar durante su uso por lo cual es de suma importancia que se lleve a cabo la calificación del aparato por personal entrenado para ello y haciendo uso de instrumentos o herramientas cuya calibración y funcionamiento sean trazables a un patrón de referencia. Lo mencionado anteriormente debe quedar evidenciado de manera documentada que dicha calificación se ha realizado con apego a la regulación, ya que la industria farmacéutica es constantemente auditada con el objeto de que se cuente con un sistema de calidad bien documentado con la evidencia física de que los resultados obtenidos en cada prueba son confiables y reproducibles.

Siendo el **“Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional”**, aquel documento que evidenciará que la calificación se ha realizado conforme a lo especificado con la normatividad aplicable. Es un documento que reúne conocimientos teórico-técnicos, representando así un escrito que cumple con la regulación mexicana pero también es enriquecido por los requerimientos de entidades regulatorias internacionales (Por ejemplo: Food and Drug Administration FDA, European Medicines Agency EMA, etc.). Conteniendo el máximo posible de detalles con la precisión y claridad pertinentes, para evitar ambigüedades durante la calificación. Logrando así evidenciar que las actividades se han realizado considerando los requerimientos regulatorios necesarios. Obteniendo así datos cualitativos y cuantitativos de manera ordenada acerca de la metodología, personal responsable pero principalmente de los resultados obtenidos durante la calificación con base a especificaciones

determinadas, bajo el cumplimiento de las buenas prácticas de documentación. Representando así una forma organizada para la fácil accesibilidad y entendimiento de la información correspondiente a la calificación del disolutor aparato 3, durante una auditoria o cualquier circunstancia que lo amerite.

Debido a que el protocolo ha sido revisado y aprobado por profesionales del área de Biofarmacia de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza-UNAM, garantizando que su aplicación se llevará a cabo cumpliendo la normatividad, representando una herramienta que permite conocer la calidad del servicio previo a la realización de éste, determinar ajustes o cambios que se realizarán al equipo, estableciendo la frecuencia del mantenimiento y requerimientos adicionales. El protocolo obtenido permite la optimización de las actividades del personal de servicio, haciendo su trabajo más sencillo y garantizando la trazabilidad de los resultados. De tal manera que puede aplicarse en centros de investigación, terceros autorizados, instituciones educativas entre otras.

En la actualidad en cuanto a materia de disolución se han desarrollado nuevos e innovadores prototipos de equipo que imitan más cercanamente las acciones bioquímicas y biomecánicas, pero la principal problemática presente en cualquier modelo, técnica o marca de disolutor es la obtención de resultados reproducibles. Siendo la calibración del disolutor la respuesta para garantizar el correcto funcionamiento del aparato. Mediante la realización de la calibración que consta de la evaluación de los requerimientos dimensionales, de alineación y mediciones mecánicas del equipo en sí.

La otra fase que involucra la calificación del disolutor, es la calificación de desempeño en la cual se hace uso de tabletas calibradoras, que en el caso del disolutor aparato 3 son las tabletas de liberación prolongada de maleato de clorfeniramina, al finalizar la prueba se garantizará que las mediciones mecánicas y de alineamientos se llevaron a cabo de manera adecuada, sino también para la evaluación de la técnica del analista que realiza la calificación. En cuanto a la calificación química muchos estudios han demostrado que los estándares son muy sensibles a los atributos del equipo, además de presentar ciertas diferencias en cuanto a formulación generando variaciones en los resultados dificultando la evaluación del desempeño y por ende su cumplimiento conforme a la normatividad (Ríos Maribel, 2010) ³⁷. Existe la posibilidad que en un futuro se lleve a cabo plenamente la calificación química siendo importante el establecimiento y mantenimiento de un programa estándar de tabletas calibradoras representativas representando una manera conveniente de monitoreo del rendimiento del ensayo durante un periodo de tiempo prolongado.

Sin embargo recientemente existe una tendencia para prescindir de la calificación de desempeño mediante el empleo de una rigurosa calibración mecánica, empleando herramientas de medición apropiadas y documentando todos los parámetros de ajuste. Una de las ventajas de recurrir solamente a la calibración mecánica es que se emplea menores recursos que en la de desempeño en la cual generalmente se producen variaciones en los resultados de la prueba, debido a la falta de controles de calidad en cuanto al estándar utilizado. Las entidades regulatorias no se oponen a la idea de prescindir de la evaluación de desempeño, por ejemplo FDA ha publicado un

proyecto de guía relacionando con la calibración mecánica de aparato 1 y 2 de disolución, el cual establece que una empresa puede usar un método apropiadamente riguroso de calibración mecánica. Dichas innovaciones se pueden aplicar de la misma forma al disolutor de cilindros oscilatorios. Siempre y cuando se cumplan o excedan los criterios para la calibración mecánica, al mejorar éste método, algunos expertos de la industria piensan que los analistas tiendan a alejarse de la necesidad de llevar a cabo una calibración química.

El “Protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, en cumplimiento del marco regulatorio nacional” asegura el establecimiento de un sistema idóneo para llevar a cabo la calificación que en caso de ser conforme representará un método robusto, reproducible y confiable. Implicando de esta manera que los resultados obtenidos de la prueba de disolución corresponderán a las características del medicamento (formulación) y no a las características del equipo.

VII. CONCLUSIONES

Se diseñó y elaboró el protocolo para la calificación del aparato 3 de disolución, cumpliendo con los requerimientos del marco regulatorio mexicano pero además incorpora aspectos relevantes de regulaciones internacionales. Tomando en cuenta los factores y variables involucrados en la prueba de disolución para poderlos identificarlos y contemplarlos durante la calificación, permitiendo que las actividades de calificación queden documentadas para presentarse durante una auditoría o como componente del sistema de gestión de calidad.

El protocolo elaborado es una herramienta que brinda una mejor calidad de servicio y con el soporte regulatorio correspondiente; teniendo aplicación en centros educativos, de investigación y en la industria farmacéutica.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Secretaria de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Vol 1 y 2. 11ed. México: 2014.
2. Dokoumetzidis A, Macheras P. A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System. Elsevier [Internet]. 2006. [Citado el 14 Sep 2017]; 321(2006):1-11. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/358523432/A-century-of-dissolution-research-From-Noyes-and-Whitney-to-the-pdf>
3. Agilent Technologies. Dissolution Reference Guide. Estados Unidos de América: Agilent Technologies; 2010. 5990-6492EN.
4. Rodríguez J, Gil J. Ensayo de disolución para las tabletas de Tilo ® elaboradas con extracto seco de Justicia pectoralis Jacq. Centro de Investigaciones y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). [Internet]. 2012. [Citado 18 Sep 2017]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol47_1_13/far13113.htm
5. Aulton M. Farmacia La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2ed. España: Elsevier; 2004.
6. Mittal B. How to develop robust solid oral dosage forms. Estados Unidos: Elsevier; 2017.
7. Allen L, Popvich N, Howard A. Ansel's Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. 9ed. Estados Unidos de America: Lippincott Williams & Wilkins, a Walters Kluwer business; 2011.

8. Gibson M, editor. Pharmaceutical preformulation and formulation, a practical from candidate drug selection to commercial dosage form. Estados Unidos de América: Taylor & Francis group; 2001.
9. Shargel L, Kanfer I, editores. Generic drug product development, solid oral dosage forms. 2ed. Estados Unidos de América: Taylor & Francis group; 2014.
10. Mahato R, Narang A. Pharmaceutical dosage forms and delivery. 2ed. Estados Unidos: CRC Press Taylor & Francis group; 2011.
11. Gibaldi M. Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. LEA and Febiger. 2ed. USA, 1977.
12. Gibson M, editor. Pharmaceutical preformulation and formulation, a practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form. Estados Unidos de America: CRC Press; 2009.
13. Wells A. Química inorgánica estructural. España: Editorial Reverté S.A; 1978.
14. Wagner J. Farmacocinética clínica. España: Editorial Reverté S.A;1983.
15. Qiu Y, Chen Y, Zhang G. Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory and practice. Estados Unidos de América: El sevier; 2009.
16. Gennaro A. Farmacia Remington. 19 ed. Argentina: Editorial médica panamericana; 1995.

17. Dash A, Singh S, Tolman J. Pharmaceuticals: basic principles and application to pharmacy practice [Internet]. Estados Unidos de América: Elsevier; 2014. [Citado 22 Dic 2017]. Disponible en:

https://books.google.com.mx/books?id=2TITAAAQBAJ&pg=PA103&dq=surface+active+agents+dissolution++rate&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjQI5OIxo_ZAhUI3IMKHac5C5sQ6AEIKDAA#v=onepage&q&f=false

18. Pedersen M. The impact of coating properties on tablet dissolution. Innovations in pharmaceutical technology.[Internet]. 2008 [Citado el 18 de dic 2017];24. Disponible en: http://iptonline.com/articles/public/IPT_24_p68nonprint.pdf

19. Zúñiga T, León G, Hernández E. Impacto del recubrimiento estético sobre la liberación de tabletas osmóticas bicompartimentales de Nifedipino. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéutica [Internet]. 2013 [Citado el 18 de dic 2017]; 44(3). Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/579/57929953007.pdf>

20. Villafuerte L. los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Revista mexicana de ciencias farmacéuticas [Internet]. 2011 [Citado 18 Dic 2017]; 42 (1): 18-36. Disponible en:

<http://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v42n1/v42n1a3.pdf>

21. Administración de Alimentos y Drogas FDA. Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. Estados Unidos Departamento de salud y servicios humanos, 1997.

22. Pharmachit. [Internet]. Mistry R. Selection of a dissolution media.2011 [Citado 19 Dic 2017]. Disponible en:

<http://www.pharmachitchat.com/selection-of-dissolution-media-a-review>

23. Seeger N, Lange S, Klein N. Impact of Vibration and Agitation Speed on Dissolution of USP Prednisone Tablets RS and Various IR Tablet Formulations. Pharm SciTech.[Internet]. 2015 [Citado 28 Dic 2017];16 (4): 759-766.Disponible en:

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1208%2Fs12249-015-0356-3.pdf>

24. Gao Z, Thies A, Doub W. Vibration effects of lab equipment on dissolution testing with USP paddle method. J Pharm Sci.[Internet].2010 [Citado 28 Dic 2017].

25. Vangani S, Flick T, Tamayo G, Chiu R. Cauchon N. Vibration Measurements on Dissolution Systems and Effects on Dissolution of Prednisone Tablets RS. Dissolution Technologies.[Internet].2007 [Citado 28 Dic 2017].6-15. Disponible en:

http://www.dissolutiontech.com/DTresour/200702Articles/DT200702_A01.pdf

26. Sandile M, Khamanga M, Walker R. The Effects of Buffer Molarity, Agitation Rate, and Mesh Size on Verapamil Release from Modified-Release Mini-Tablets Using USP Apparatus 3.Dissolution technologies.[Internet].2007 [Citado 28 Dic 2017]. 19-23. Disponible en:

http://www.dissolutiontech.com/DTresour/200705Articles/DT200705_A02.pdf

27. United States Pharmacopeia 40 and National Formulary 35, United States Pharmacopeial Convention, Inc.: Rockville, MD, 2017. [Citado el 20 Sep 2017]; Disponible en:

http://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/m99470-gc_711.pdf

28. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 9ed. European Pharmacopoeia Convention. European directorate for the quality of medicines and healthcare. [Citado el 20 Sep 2017]; Disponible en:

<http://www.uspbpep.com/ep50/2.9.3.%20Dissolution%20test%20for%20solid%20dosage%20forms.pdf>

29. Agilent Technologies. Agilent BIO-DIS Apparatus 3 / 7, Operator's Manual. Estados Unidos de America: Agilent Technologies, Inc.; 2014. [Citado el 20 Sep 2017]; Disponible en:

https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/App_3_App_7_Op_Man.pdf

30. Roja T. 2014. Factors effecting dissolution and dissolution testing. Malla Reddy College of Pharmacy. 256212886025. [Citado el 20 Sep 2017]; Disponible en:

<https://www.slideshare.net/bharathpharmacist/dissolution-39685858>

31. Borst I, Ugwu S, Beckett H. New and extenden applications for USP drug release apparatus 3. Dissolution Technologies [internet]. 1997. [Citado 20 Mar 2017].11 -18. Disponible en:

http://www.dissolutiontech.com/DTresour/1997Articles/DT199702_A02.pdf

32. Rohrs B. Calibration of the USP 3 (Reciprocating Cylinder) Dissolution apparatus. Dissolution Technologies [internet]. 1997. [Citado 22 Mar 2017].11 -18.

Disponible en:

http://www.dissolutiontech.com/DTresour/1997Articles/DT199705_A02.pdf

33. Carlin J, Granados D, Cruz L, Sandoval M, Cervantes M. Cómo seleccionar y escribir un documento farmacéutico. México: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza-UNAM; 2010.

34. Martin G, Gray V. Overview of Dissolution Instrument Qualification, Including Common Pitfalls. Dissolution Technologies [internet]. 2011. [Citado 25 Mar 2018].6 -

10. Disponible en:

http://www.dissolutiontech.com/DTresour/201105Articles/DT201105_A01.pdf

35. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros autorizados, centros de investigación o instituciones hospitalarias. (DOF 6 de mayo 2013).

36. Pharma Test GmbH. USP Dissolution Instrument Calibration or PQ.Alemania: Pharma Test GmbH; 05-200740-09.I.OE

37. Ríos Maribel. Realidades de la prueba de disolucion. Pharmaceutical Technology en Español. [Internet]. 2010. [Citado 28 Dic 2017]; 7 (6): 10-14. Disponible en:

http://www.pharmatechespanol.com.mx/data/pharmatechespanol/files/pdf/pt_enero_febrero_2010.pdf

38. Skoung W. Calibration of Dissolution Rate Apparatuses: A User's Perspective. Dissolution Technologies.[Internet]. 1995. [Citado 28 Dic 2017]; 1 (2): 3-5. Disponible en:

http://www.dissolutiontech.com/DTresour/1995Articles/DT199411_A01.pdf

39. Secretaria de Salud. NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.(DOF 9 de septiembre de 2015).

40. International Organization for Standardization. ISO/IEC Guide 25:1990. General requirements for the competence of calibration and testing laboratories.

41. Gray V. Challenges to the dissolution test, including equipment calibration. Dissolution Technologies.[Internet]. 2006. [Citado 28 Dic 2017]; 12 (2): 6-9. Disponible en:

http://www.dissolutiontech.com/DTresour/200605Articles/DT200605_A01.pdf

42. Rohrs B. Calibration of the USP3 (Reciprocating cylinder) dissolution apparatus. Dissolution Technologies. [Internet]. 1997. [Citado 29 Dic 2017]; 4 (2): 11-18. Disponible en:

http://www.dissolutiontech.com/DTresour/1997Articles/DT199705_A02.pdf

43. Borst I, Uguw S, Beckett H. New and extended applications for USP drug release apparatus 3. Dissolution Technologies. [Internet]. 1997. [Citado 29 Dic 2017]; 4 (1): 11-15. Disponible en:

http://www.dissolutiontech.com/DTresour/1997Articles/DT199702_A02.pdf

44. Cárdenas H, Cortés A. Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos. México: Universidad Autónoma Metropolitana - Unidad Xochimilco; 1996.

45. Vila J. Tecnología farmacéutica. Vol. II. España: Editorial Síntesis; 2001.

46. Merino C, Perea C. Disolución comparativa *in vitro* de tabletas comerciales de fenazopiridina. [Tesis licenciatura]. México: Universidad Nacional Autónoma de México- Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

47. Ramos B, Georges M, Dutra M, Gomes H. Applications of USP apparatus 3 in assessing the *in vitro* release of solid oral dosage forms. BJPS. [Internet]. 2015. [Citado 22 Dic 2017]; 51 (2): 265-272. Disponible en:

<http://www.scielo.br/pdf/bjps/v51n2/1984-8250-bjps-51-02-00265.pdf>

48. Razvi N. Ahmad S. Ghazal L. The effect of surfactant on the dissolution rate of ibuprofen tablets. Intl. Chern. Pharm. Med. [Internet]. 2005. [Citado 22 Dic 2017]; 2 (1): 213-216. Disponible en:

<https://pdfs.semanticscholar.org/4529/536d6767d7668ee8e4ee378b44b49ea989a1.pdf>

49. Agusburger L, Hoag S. Pharmaceutical dosage forms:tablets. Vol 1: Unit operations and mechanical properties. 3 ed. Estados unidos: Taylor & Francis group; 2008.

50. Gibaldi M. Feldman S. Weiner N. Hydrodynamic and diffusional considerations in assessing the effects of surface active agents on dissolution rate of drugs. UDC [Internet] 1970 [Citado 22 Dic 2017]; 4: 715-723. Disponible en:

https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb1958/18/4/18_4_715/pdf/-char/ja

51. Fotaki N. Brown W. Kochling J. Chokshi H. Miao H, Tang K. et al. Rationale for selection of dissolution media: three case studies. Dissolution Technologies. 2013 [Citado 22 Dic 2017]; 6-13. Disponible en:

http://www.dissolutiontech.com/DTresour/201308Articles/DT201308_A01.pdf

52. Stamatopoulos K. Batchelor H. Alberini F. Ramsaya J. Simmons M. Understanding the impact of media viscosity on dissolution of a highly water soluble drug within a USP 2 mini vessel dissolution apparatus using an optical planar induced fluorescence (PLIF) method. International journal of pharmaceutics. [Internet]. 2015 [22 Dic 2017]; 495 (2015): 362-373. Disponible en: [https://ac.els-cdn.com/S0378517315302003/1-s2.0-S0378517315302003-main.pdf?_tid=73c9ccf0-0c28-11e8-afee-](https://ac.els-cdn.com/S0378517315302003/1-s2.0-S0378517315302003-main.pdf?_tid=73c9ccf0-0c28-11e8-afee-00000aab0f01&acdnat=1518023031_a93c9ba153006368139d65288b725b7e)

[00000aab0f01&acdnat=1518023031_a93c9ba153006368139d65288b725b7e](https://ac.els-cdn.com/S0378517315302003/1-s2.0-S0378517315302003-main.pdf?_tid=73c9ccf0-0c28-11e8-afee-00000aab0f01&acdnat=1518023031_a93c9ba153006368139d65288b725b7e)

53. Nagpal M. Rankha P. Dhingra G. Gupta S. Evaluation of various dissolution media for predicting the in vivo performance of bcs class ii drug. Int. J. Chem. Sci. [Internet]. 2010 [19 Dic 2017]; 8(2): 1063-1070. Disponible en:

<http://www.tsijournals.com/articles/evaluation-of-various-dissolution-media-for-predicting-the-in-vivo-performance-of-bcs-class-ii-drug.pdf>

54. Pharma Test GmbH. Why is vibration an issue for dissolution testing?. Alemania: Pharma Test GmbH; 05-200750.

55. Ghayas S, Heraz M, Anjum F, Balg M. Factors influencing the dissolution testing of drugs. Health Research [internet]. 2013 [Citado 16 Mar 2017]; Vol (1)(1):1-11. Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/258044089_Factors_Influencing_the_Dissolution_Testing_of_Drugs

56. Particle Sciences. In Vitro Dissolution testing for solid oral dosage forms. Particle Science [Internet] 2010 [Citado el 16 Mar 2017] ; Vol: 1-2. Disponible en: http://www.particlesciences.com/docs/technical_briefs/TB_2010_5.pdf

57. Florence A, Attwood D. Physicochemical Principles of Pharmacy. Inglaterra: The Mc Millan; 1981.

58. Ramos B. Georges M. Dutra M. Gomes H. Applications of USP apparatus 3 in assessing the in vitro release of solid oral dosage forms. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences [Internet] 2015[Citado 17 de Mar 2017]; Vol: 51 265-272. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/bjps/v51n2/1984-8250-bjps-51-02-00265.pdf>

59. Gracia S. Comparación de perfiles de disolución de tabletas de patente de tolubutamida y productos comerciales de metformina.[Tesis maestría]. Mexico: Universidad Nacional Autonoma de Nuevo Leon; 2002.

60. Hanson W. Handbook of Dissolution Testing. 2ed. Estados Unidos: Aster Publishing Corporation; 1991.