

**Kit de Recursos
para la Prueba de
Disolución**

**Procedimientos
para
Calibración Mecánica y Prueba de Verificación de
Desempeño**

**Aparato 1 y Aparato 2
Versión 2,0
22 de marzo de 2010**

Alcance:

Este kit de recursos para la prueba de disolución provee una descripción de las mejores prácticas asociadas con la calibración mecánica y la Prueba de Verificación de Desempeño para los aparatos de disolución de canastilla y paletas de la USP y sus montajes de prueba. Las mejores prácticas han sido desarrolladas basándose en la experiencia adquirida por el laboratorio de la USP (9, 13, 14, 15) y en las sugerencias del Comité de Expertos en Biofarmacéuticos de la USP. Aunque no se trata de una norma que requiera un cumplimiento rígido, estos recursos tienen el propósito de proveer información que ayude al laboratorio de disolución a obtener resultados válidos de la prueba de disolución.

Audiencia:

Científicos, químicos y técnicos, gerentes de laboratorio con experiencia práctica en análisis de disolución que lleven a cabo y evalúen la prueba de verificación de desempeño.

Esta segunda versión del kit de recursos para la prueba de disolución representa un esfuerzo continuo para proveer información detallada que describa los procedimientos que, de ser usados, asegurarán un montaje de prueba de disolución apropiadamente calificado. Este kit de recursos para la prueba de disolución se actualizarán a medida que se encuentre disponible nueva información relevante para dicho propósito.

El concepto de calificación de instrumental analítico (AIQ, por sus siglas en inglés), que incluye la calificación de la instalación (IQ, por sus siglas en inglés), la calificación operativa (OQ, por sus siglas en inglés) y la calificación del desempeño (PQ, por sus siglas en inglés) cuenta con amplia aceptación. En el caso de los montajes de disolución, los pasos de calibración mecánica de esta guía deberían satisfacer la calificación operativa así como lo que concierne a la calificación de instalación. La calificación de desempeño puede satisfacerse mediante la prueba de verificación de desempeño (PVT, por sus siglas en inglés), para lo cual la USP ofrece el Estándar de Referencia oficial de Tabletas de Prednisona USP.

CONTENIDO

I. Calibración Mecánica

1. Entorno
2. Montaje
 - a. Cumplimiento de los componentes
 - b. Alineaciones
 - c. Motor y transmisión
 - d. Control de temperatura

II. Prueba de Verificación de Desempeño

1. Materiales de Referencia
2. Medio de Disolución
3. Procedimiento de Disolución
4. Procedimiento Analítico
5. Diseño del Estudio
6. Criterios

III. Periodicidad

IV. Nomenclatura

V. Referencias

VI. Apéndice

CALIBRACIÓN MECÁNICA

Entorno—

Se usan mesadas de trabajo para ubicar el equipo de disolución. Una mesada de trabajo adecuada debe estar nivelada, ser firme y proveer una masa inercial alta para limitar la vibración. Perturbaciones tales como apoyar recipientes de solución de gran volumen cerca del equipo pueden producir una vibración transitoria, pero no debería afectar el nivelado de la superficie.

Nivelación de mesas de trabajo—Se debe usar un nivel digital o de burbuja para medir la inclinación de la mesa de trabajo en dos direcciones ortogonales.

La inclinación de la superficie de la mesa de trabajo no deberá ser mayor de 1°. La influencia de la inclinación de la superficie de la mesada de trabajo sobre el montaje de disolución se compensa mediante dispositivos de nivelación (ver Cumplimiento de los Componentes, Base del Soporte del Vaso a continuación).

Montaje—

Todos los vasos y las partes individuales de los elementos de agitación (ejes, canastillas, paletas o aspas de las paletas) deben estar individualmente identificados y documentados y se los debe mantener siempre en la misma posición en el montaje de prueba para todas las corridas de disolución. Para facilitar la identificación y la conservación de registros, se deben identificar sistemáticamente las posiciones del aparato sobre la placa de soporte de los vasos en el montaje de prueba de disolución.

Cumplimiento de los Componentes

Canastilla (Aparato 1)—Las dimensiones de la canastilla deben cumplir con la Figura 1 en <711> Disolución. Usar un micrómetro y/o un calibre con vernier para medir las dimensiones requeridas. El cilindro de malla de la canastilla debe estar en ángulo recto con respecto al plano de los anillos inferior y superior. Usar una escuadra de ingeniero, un conjunto de calibres fijos en láminas o bloques, y un calibre con vernier para determinar la desviación (una desviación de 0,5 mm sobre una altura de 37 mm es aproximadamente 1 grado). La malla no presenta defectos groseros.

Paleta (Aparato 2)—Las dimensiones de la paleta deben cumplir con la Figura 2 en el capítulo <711>. Usar un micrómetro y/o un calibre con vernier. Las superficies de las aspas de la paleta y del eje debe estar en buenas condiciones, libres de defectos groseros, sin raspaduras, y si están recubiertas, las superficies recubiertas también deben estar libres de raspaduras groseras e intactas.

Vasos—Los vasos cumplen con los requisitos dimensionales en <711> Disolución. Usar un calibre con vernier o un calibre de profundidad. Las superficies internas del vaso deben estar limpias, sin corrosión ni raspaduras.

Placa de Soporte de los Vasos (Placa base)—Se puede usar un nivel de burbuja. La inclinación de la placa base no es mayor de $0,5^\circ$ medida en dos direcciones ortogonales. La figura 1 muestra que se puede lograr una lectura cercana a $0,0^\circ$. La mayoría de los diseños de la placa base permiten ajustar la nivelación, en caso necesario, por lo regular mediante los tornillos de ajuste en los pies del montaje de soporte y el marco. Se debe tener en cuenta la tensión que ejerce la masa del baño de agua cuando está lleno sobre la estructura del montaje de prueba. Por consiguiente, la nivelación de la base del soporte del vaso se debería confirmar con el tanque de agua lleno.

Se debe evaluar visualmente la condición de la placa de soporte de los vasos para asegurar que sea uniforme, sin deformaciones ni alteraciones. La placa de soporte de los vasos debe resistir la deformación cuando esté bajo la presión de los vasos llenos.



Figura 1. Nivel electrónico indicando una lectura de 0,0° en la placa base de un montaje de prueba.

Alineaciones

Verticalidad del eje—Usar un transportador digital para verificar la verticalidad de los elementos de agitación. Medir la verticalidad de cada elemento de agitación en dos posiciones ortogonales (ver la Figura 2). La lectura ideal obtenida en una superficie vertical es 90,0°. No debería haber una desviación de más de 0,5° para una medición de 90,0°.

Verticalidad del vaso—Usar un transportador digital para verificar la verticalidad de los vasos en el montaje de disolución. Medir la verticalidad de cada vaso en dos posiciones orientadas a 90° alrededor del eje del vaso. Las mediciones se realizan en la superficie interna del vaso. La lectura ideal obtenida en una superficie vertical es 90,0°. No debería haber una desviación de más de 0,5° para una medición de 90,0°.

Centrado— determinar el centrado del eje del elemento de agitación dentro del vaso para cada posición. Se puede evaluar el centrado para el elemento de agitación colocado dentro del vaso tal como ocurriría durante la prueba. Medir el centrado con respecto al vaso cilíndrico a no más de 2 cm por debajo del reborde del vaso. Usar un centrador para evaluar la alineación del elemento de agitación y del vaso. La diferencia entre las lecturas más grande y más pequeña observadas no debe ser mayor de 2,0 mm para una rotación de 360°.

Como alternativa, el centrado puede medirse usando un divisor interno para obtener una distancia y midiendo la distancia con un calibre con vernier o un micrómetro (ver la Figura 3). Cuando se use este método alternativo, medir las distancias desde el eje hasta la pared interna del vaso en cuatro ubicaciones espaciadas a la misma distancia alrededor del vaso y no más de 2 cm por debajo del reborde del vaso (ver la Figura 3). La diferencia entre las lecturas más grande y más pequeña no es mayor de 2,0 mm.

Oscilación de la Canastilla —Usar un comparador analógico para medir la oscilación de cada uno de los elementos de agitación de la canastilla con la punta de la sonda del comparador analógico en el borde inferior de la canastilla. Llevar a cabo la medición de la oscilación total con el elemento de agitación instalado y rotar lentamente a través de 360°. La deflexión total de la punta de la sonda debe ser menor de 1,0 mm.

Oscilación de la Paleta —Medir la oscilación de cada elemento de agitación de la paleta. Usar un comparador analógico para medir la oscilación para el eje de la paleta en un punto sobre el eje a aproximadamente 1 cm por encima del asa de la paleta con el elemento de agitación instalado y girando lentamente a través de 360° (ver la Figura 4). La deflexión de la punta de la sonda debe ser menor de 1,0 mm.



Figura 2. Medición de la verticalidad del elemento de agitación usando un transportador digital. Motor y Transmisión

Velocidad de rotación—Medir la velocidad de rotación de todos los ejes de los elementos de agitación usando un tacómetro. La velocidad de rotación debería evaluarse a 50 rpm y a 100 rpm. Todas las velocidades medidas deberían tener una aproximación de ± 1 rpm al valor establecido.

Control de Temperatura

Colocar vasos que contengan 500 mL de agua a temperatura ambiente en cada posición del sistema. Con el control de temperatura ajustado para alcanzar 37°C en los vasos, medir la temperatura del agua en cada vaso usando un termómetro calibrado. Después del equilibrio, la temperatura del medio medida en todos los vasos debe concordar dentro de un intervalo de 0,4°C (p. ej., 36,7° a 37,1°).

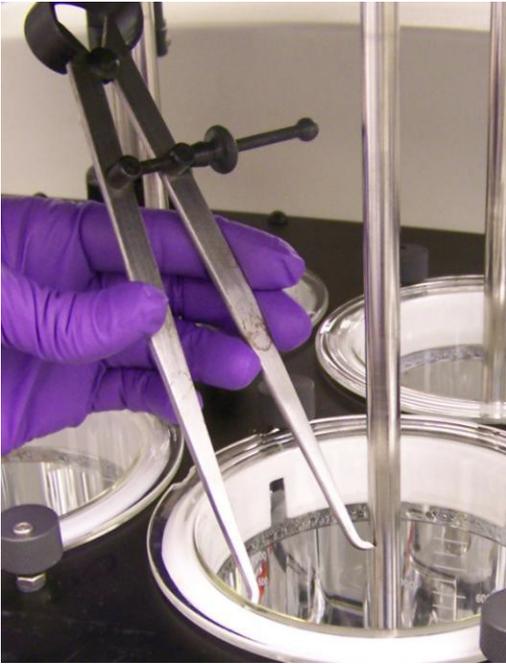


Figura 3. En este caso, un divisor interno, usado en la determinación alternativa de centrado, se usa para adquirir la distancia desde el interior del vaso hasta el eje. La distancia entre los puntos de contacto del divisor se mide mediante un calibrador con vernier o un micrómetro.



Figura 4. Comparador analógico que muestra la sonda en contacto con el eje de la paleta instalada (tener en cuenta que la medición de la oscilación de la canastilla es similar con la punta de la sonda en contacto con el borde inferior de la canastilla). Se puede usar un diseño de punta de sonda distinto, tal como una punta plana y larga.

PRUEBA DE VERIFICACIÓN DE DESEMPEÑO

La evaluación debe realizarse para todas las posiciones/vasos en el

montaje. Materiales de Referencia—

ER Tabletas de Prednisona

USP ER Prednisona USP

Los Materiales de Referencia usados en la Prueba de Verificación de Desempeño deben almacenarse según se indica en el Certificado respectivo.

Medio de Disolución—

La Prueba de Verificación de Desempeño para los Aparatos 1 y 2 emplea un medio específico según se describe en el Certificado. El medio es desgasificado.

Procedimiento de Desgasificación USP—Calentar un volumen apropiado del medio a una temperatura entre 41°C y 45°C. Filtrar mediante vacío a través de un filtro de membrana de 0,45 µm (del tipo volumen alto y presión baja [HVLP, por sus siglas en inglés] o equivalente). Continuar agitando el medio bajo presión reducida durante 5 minutos adicionales.

El vacío medido debe ser menos de 100 mbar.

Se debe tener cuidado al manipular y usar el medio desgasificado. El contenido de gas disuelto tenderá a incrementarse y los procedimientos que incrementen el mezclado del medio de disolución o que incrementen el área de contacto entre la atmósfera y el medio tenderán a incrementar la velocidad de reequilibrio. Se debe planear un tiempo mínimo para el equilibrio térmico del medio y la corrida debe iniciarse sin demora. Se permiten otros procedimientos de desgasificación, pero se debe demostrar su equivalencia con el procedimiento USP, lo cual puede verificarse usando un medidor de gas disuelto. Para el análisis con el ER Tabletas de Prednisona USP, se ha demostrado que es aceptable un nivel de oxígeno disuelto no mayor de 6 ppm aproximadamente.

El volumen se mide con una aproximación de $\pm 1\%$ del valor especificado. El volumen de medio declarado (p. ej., 500 mL) es para la medición a temperatura ambiente. Debido a que la temperatura de la prueba es mayor que la temperatura ambiente, se debe tener una posibilidad de ajuste por la expansión en el calentamiento. Se puede obtener una medida del volumen de medio más exacta e independiente de la temperatura a través de su peso.

Llenar los vasos con medio y colocarlos en el montaje; equilibrar la temperatura del medio a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}$. Medir la temperatura del medio en cada vaso. El medio se equilibra cuando la temperatura ha alcanzado el punto de referencia y ésta no cambia entre dos lecturas sucesivas realizadas con un intervalo de tiempo no menor de tres minutos entre cada una (un cambio de no más de $0,2^{\circ}$ para cada vaso). La temperatura del medio de disolución se confirma en cada vaso al momento del equilibrio y al completar la prueba de disolución.

Calibración Mecánica y Prueba de Verificación de Desempeño

Aparato 1 y Aparato 2 de la USP

Versión 2,0

Medio de Disolución para *ER Tabletas de Prednisona* —500 mL de agua purificada desgasificada. (Ver la sección anterior sobre desgasificación.)

El burbujeo de nitrógeno no es un procedimiento de desgasificación adecuado y, por ende, no debería usarse.

Procedimiento de Disolución—

Altura del Elemento de Agitación —Ajustar la distancia entre la parte inferior de la superficie interna del vaso y la parte inferior del elemento de agitación. Usar calibradores de altura para verificar la distancia entre la parte inferior del vaso y el elemento de agitación. Medir la distancia para cada posición de vaso. Algunos montajes de prueba permiten ajustar la altura del elemento de agitación antes del inicio de la prueba. Todos los valores deben estar dentro del intervalo de 23,0 y 27,0 mm.

Canastillas—Colocar una tableta en cada una de las canastillas secas. Acoplar la canastilla a su eje. Se considera que la prueba empieza cuando la canastilla se sumerge en el medio a la altura prescrita. Iniciar de inmediato la agitación.

Paletas—Dejar que la tableta caiga en el vaso de una manera estandarizada, p. ej., a lo largo de la pared del vaso o en el centro del vaso a lo largo del eje de la paleta. Se considera que la prueba empieza cuando la tableta descansa en el fondo del vaso. Las condiciones más reproducibles se presentarán con la muestra ubicada directamente debajo del eje de la paleta (p. ej., en el eje del vaso). Iniciar de inmediato la agitación.

Cronometrado—Registrar el tiempo de inicio de la prueba de disolución usando un cronómetro calibrado. El tipo de procedimiento inicial debe permitir la toma y filtración de la muestra de todas las posiciones dentro del límite de tolerancia vigente de $\pm 2\%$ durante un periodo (± 36 segundos para una corrida de 30 minutos). Se puede adaptar el tiempo requerido para muestrear cada vaso con un inicio escalonado que permita un intervalo de tiempo de inicio mínimo entre vasos, lo cual es recomendable siempre que sea posible.

Observaciones—Registrar con cuidado cualquier observación visual de la prueba de disolución, tales como oscilación de la canastilla, formación de burbujas de aire o la condición o el movimiento de las partículas de la tableta en desintegración.

Muestreo—La toma de la alícuota de la muestra y su filtración finalizan el intervalo de prueba. Después de 30 minutos de análisis, y continuando con la rotación, retirar una porción del medio de disolución de cada vaso, aproximadamente 30 mL. Muestrear a partir de una zona a mitad de camino entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canastilla o la parte superior del aspa de la paleta, a no menos de 1 cm de la pared del vaso. Filtrar cada muestra de inmediato a través de un filtro para jeringa (tipo PVDF o equivalente de 0,45 μm), desechando la primera porción de 5 mL del filtrado. [Nota: Los filtros equivalentes proveerán un filtrado con una respuesta analítica con una aproximación de 1% a la de la solución no filtrada. El volumen de descarte depende del filtro y puede no ser idéntico al recomendado en este documento.] Enfriar las muestras de disolución filtradas a temperatura ambiente antes del análisis UV (las soluciones muestra y estándar están a la misma temperatura). No centrifugar la muestra. Se deben usar filtros, cánulas y jeringas limpias independientes y sin usar para cada Calibración Mecánica y Prueba de Verificación de Desempeño

Aparato 1 y Aparato 2 de la USP

Versión 2,0

vaso.

Muestreo Automatizado

Si se usan, los métodos de muestreo automatizados y las sondas para filtros deben validarse contra el método de muestreo manual. Las variables incluyen el arrastre de mediciones anteriores desde superficies del sistema expuestas a la solución de prueba, el tiempo de retardo para el análisis espectrométrico en línea y la interferencia del filtro.

Procedimiento Analítico—

La espectrometría en el ultravioleta (UV) se usa para determinar la concentración de prednisona disuelta a partir de la Tableta Estándar de Referencia. La absorbancia de la solución muestra se compara con la absorbancia del material estándar de referencia apropiado disuelto en el medio de disolución. Preparar dos preparaciones estándar independientes, un estándar de trabajo y un estándar de control. Preparar los estándares dentro de las 24 horas de su uso. El siguiente es un ejemplo de procedimiento para la preparación de soluciones estándar de referencia:

Solución estándar de prednisona: Transferir aproximadamente 25 mg de ER Prednisona USP a un matraz volumétrico de 25,0 mL. Disolver en aproximadamente 10 mL de alcohol con ultrasonido. Después de enfriar a temperatura ambiente, diluir con alcohol a volumen. Diluir 5,0 mL de solución madre en 500,0 mL de agua purificada.

Realizar mediciones UV a la longitud de onda de máxima absorción. Para prednisona, usar 242 nm. La absorbancia de la solución se mide en una celda de cuarzo de longitud de paso de 1,0 cm. Usando la ley de Beer, los valores calculados de absortividad (unidades de absorbancia por mg/mL) de los estándares de trabajo y de control deberían concordar con los valores históricos y entre sí con una aproximación de 1%. Se puede encontrar información adicional sobre el análisis espectrofotométrico en <851> Espectrofotometría y Dispersión de Luz.

Diseño e interpretación del estudio—

La Prueba de Verificación de Desempeño está diseñada para usarse tanto en un procedimiento de una etapa o de dos etapas. La prueba de una etapa es el procedimiento a usar si no se indica lo contrario. La prueba opcional de dos etapas está compuesta por el análisis de dos corridas de datos y se aplica a montajes con menos de 12 posiciones. La tabla siguiente provee el número de muestras a tomar para montajes con configuración variada en procedimientos de una etapa o de dos etapas.

Tamaño del conjunto de datos para análisis de una etapa y de dos etapas

Número de posiciones en el montaje de prueba	Número de datos		
	Prueba de etapa individual	Primera etapa de la prueba de dos etapas	Segunda etapa de la prueba de dos etapas

6	1	6	12
7	1	7	14
8	1	8	16
12	1	—	—

[Tener en cuenta que para el montaje de prueba de doce posiciones únicamente se lleva a cabo la prueba de etapa individual.]

Calcular el porcentaje disuelto en cada vaso del montaje. Determinar la media geométrica y el coeficiente de variación % (%CV, por sus siglas en inglés). El proceso es el siguiente.

Prueba de Una Etapa

1. Para cada posición en el montaje, determinar el porcentaje disuelto en el tiempo de muestreo especificado. Transformar los resultados de porcentaje disuelto a la escala logarítmica natural y determinar la media y la varianza. Para montajes con 12 posiciones (12 vasos de disolución), no se requiere análisis adicional.
2. Para montajes con menos de 12 posiciones, repetir la Etapa 1 analizando un conjunto adicional de tabletas. Nuevamente, después de transformar los resultados de porcentaje disuelto a la escala logarítmica natural, determinar la media y la varianza.
3. Calcular el promedio de las dos medias y de las dos varianzas obtenidas en los Pasos 1 y 2. (Usar los resultados del Paso 1 por sí solos para montajes con 12 posiciones.)
 4. Convertir los resultados del Paso 3 en una media geométrica (GM) y en coeficiente de variación porcentual (%CV). Ver el ejemplo de cálculo a continuación para más detalles.
5. Comparar los resultados del Paso 4 con la aceptación de Una **Etapa**. La media geométrica no debe caer fuera de los límites y el %CV no debe ser mayor que el límite. Si ambos cumplen con los criterios, el montaje ha pasado la Prueba de Verificación de Desempeño.

Prueba de Dos Etapas Opcional

Un laboratorio puede optar por implementar la Prueba de Verificación de Desempeño como una prueba de Dos Etapas. La prueba de Dos Etapas es un medio estadísticamente válido para permitir la posibilidad de detener la prueba en la primera etapa con un requisito de %CV más estricto. A continuación se presentan las instrucciones paso a paso para la prueba de dos etapas.

1. Para cada posición en el montaje, determinar el porcentaje disuelto en el tiempo de muestreo especificado. Después de transformar los resultados de porcentaje disuelto a la escala logarítmica natural, determinar la media y la varianza.
2. Convertir los resultados del Paso 1 en una media geométrica y %CV, y comparar con los intervalos de aceptación de la **1^{ra} Etapa de las Dos Etapas**. La media geométrica no debe caer fuera de los límites y el %CV no debe ser mayor que el límite. Para el cálculo de la media geométrica y el %CV, ver el ejemplo de cálculo para más detalle.
3. Si los resultados del Paso 2 satisfacen ambos criterios de aceptación, detener la prueba; el montaje ha pasado la Prueba de Verificación de Desempeño. De otro modo, continuar con el Paso 4.

4. Repetir el Paso 1 con un conjunto adicional de tabletas y, después de transformar los resultados de porcentaje disuelto a la escala logarítmica natural, determinar la media y la varianza para los datos obtenidos en este paso.
5. Promediar las dos medias y las dos varianzas obtenidas en los Pasos 1 y 4.
6. Convertir los resultados del Paso 5 a una media geométrica y en coeficiente de variación porcentual (%CV). Para el cálculo de la media geométrica y el %CV, ver el ejemplo de cálculo para más detalle.
7. Comparar los resultados del Paso 6 con los intervalos de aceptación de la **2da Etapa de las Dos Etapas**. La media geométrica no debe caer fuera de los límites y el %CV no debe ser mayor que el límite. Si ambos cumplen con los criterios de aceptación, el montaje ha pasado la Prueba de Verificación de Desempeño.

Ejemplo de cálculo (expresado como funciones de hoja de cálculo de Microsoft Excel):

Corrida 1: x_1, x_2, \dots, x_n en escala logarítmica natural: $\text{Ln } x_1, \text{Ln } x_2, \dots, \text{Ln } x_n$

Corrida 2: $x_{n+1}, x_{n+2}, \dots, x_{2n}$ en escala logarítmica natural: $\text{Ln } x_{n+1}, \text{Ln } x_{n+2}, \dots, \text{Ln } x_{2n}$

1ra Etapa de Dos Etapas para n=6, 7, 8 y Etapa Individual para

n=12: Media Geométrica 1 = $\exp(\text{promedio}(\text{Ln } x_1:\text{Ln } x_n))$

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

Etapa Individual o 2da Etapa de Dos Etapas para n=6, 7, 8:

Media Geométrica = $\exp(\text{promedio}(\text{promedio}(\text{Ln } x_1:\text{Ln } x_n), \text{promedio}(\text{Ln } x_{n+1}:\text{Ln } x_{2n}))) = \exp(\text{promedio}(\text{Ln } x_1:\text{Ln } x_{2n}))$

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

exp: función exponencial (e^x) var: varianza sqrt: raíz cuadrada *: multiplicar

100: factor de conversión a porcentaje

Criterios

La media geométrica y el %CV para los datos derivados del procedimiento de disolución se comparan con los límites de aceptación apropiados. Los límites de aceptación se proveen en el Certificado para la Tableta Estándar de Referencia usada.

[Todos los valores deben calcularse basándose en la cantidad declarada para cada Tableta Estándar de Referencia (10 mg para ER Tabletas de Prednisona). El peso real de la tableta no es relevante para los cálculos.]

Se encuentra disponible en el sitio Web de la USP una herramienta que se puede usar para realizar el cálculo (www.USP.org)

PERIODICIDAD/FRECUENCIA

La USP recomienda la siguiente periodicidad en relación con los procedimientos de calibración mecánica y la Prueba de Verificación de Desempeño.

Calibración mecánica: intervalos de seis meses

Prueba de Verificación de Desempeño: intervalos de seis meses. Se requiere la Prueba de Verificación de Desempeño para un aparato específico si dicho aparato se usa en el montaje de prueba. La evaluación de ambos Aparatos 1 y 2 se requiere únicamente si ambos Aparatos se usan en el montaje de prueba.

La calibración mecánica y la Prueba de Verificación de Desempeño deben realizarse al momento de la instalación, cambio de ubicación o reparación del montaje.

NOMENCLATURA

Aparato: La unidad básica para el análisis de desempeño in vitro de unidades de dosificación. El aparato consta de un recipiente (vaso) para la unidad de dosificación y el medio de disolución, un dispositivo para generar el movimiento del medio de disolución (elemento de agitación), control de temperatura y soporte para mantener el vaso y el elemento de agitación en una orientación fija. Por lo regular, se agrupan de seis a ocho aparatos en un montaje de prueba de disolución.

Elemento de Agitación: Paleta, canastilla y eje rotatorios, u otro dispositivo para generar el movimiento del medio de disolución relativo a la unidad de dosificación en análisis.

Posición: Ubicación dentro de un montaje de prueba de disolución en el que se emplea un aparato particular. **Montaje:** Combinación de múltiples aparatos que provee control de la temperatura, movimiento unificado controlado de los elementos de agitación, así como la oportunidad de inicio simultáneo o individual de los aparatos.

Placa de Soporte de los Vasos (Placa base): Elemento estructural del montaje de prueba que sostiene y provee soporte a los vasos durante la prueba. Algunos diseños de montaje usan la placa de unidad motriz para posicionar los vasos.

Placa de Unidad Motriz: Estructura de soporte para el mecanismo motriz de los elementos de agitación. Las partes móviles de la unidad motriz se protegen de la contaminación mediante una cubierta que también provee protección al operador contra lesiones. Por lo regular, la cubierta removible de la unidad motriz no se considera una superficie adecuada sobre la cual pueda

determinarse la nivelación de la placa de la unidad motriz.

Sistema de Disolución: montaje de prueba conectado a la unidad de muestreo y filtro pero sin instrumentos tales como un espectrofotómetro UV/VIS o un cromatógrafo HPLC.

Corrida: Terminología común para el procedimiento de preparación de la alícuota de muestra de disolución. Según se indica en la sección *Interpretación* en <711> Disolución, el conjunto de muestra más pequeño analizado comprende seis unidades de dosificación. Una corrida puede incluir múltiples intervalos de muestreo, pero se concluye al retirar las alícuotas de muestra (con filtración) en el tiempo de muestreo final especificado.

REFERENCIAS

1. PhRMA Subcommittee on Dissolution Calibration. Dissolution Calibration: Recommendations for Reduced Chemical Testing and Enhanced Mechanical Calibration. *Pharm. Forum* 2000, 26 (4), 1149–1166
2. Glasgow, M., Dressman, S., Brown, W., Foster, T., Schuber, S., Manning, R., Williams, R.L., and Hauck, W.W. —The USP Performance Verification Test, Part II: Collaborative Study of USP's Lot P Prednisone Tablets. *Pharm. Res.* 2007.
3. International Conference on Harmonization. Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. 2005. Disponible en: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA417.pdf>. Consultado el 22 de diciembre de 2006.
4. American Society of Mechanical Engineers (ANSI/ASME) Y14.5M-1994: Dimensioning and Tolerancing Standard. Washington, DC. 1994.
5. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América. USP 32–NF 27, Capítulo General Disolución <711>. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América, Rockville, MD. 2008.
6. Scott, P. —Geometric Irregularities Common to the Dissolution Vessel. *Dissolution Technologies*. 12 (1), 18–21 2005.
7. Tanaka, M., Fujiwara, H., and Fujiwara, M. —Effect of the Irregular Inner Shape of a Glass Vessel on Prednisone Dissolution Results. *Dissolution Technologies*. 12 (4), 15–19, 2005.
8. Deng, G., Ashley, A.J., Brown, W.E., Eaton, J.W., Hauck, W., Kikwai-Mutua, L.C., Liddell, M.R., Manning, R.G., Munoz, J.M., Nithyanandan, P., Glasgow, M., Stippler, E., Wahab, S.Z., and Williams, R.L. —The USP Performance Verification Test, Part III: USP Lot P Prednisone Tablets— Quality Attributes and Experimental Variables Contributing to Dissolution Variance. *Pharm. Res.* 2007.
9. Eaton, J., Deng, G., Hauck, W.W., Brown, W. Manning, R.G., and Wahab, S. —Perturbation Study of Mechanical Calibration Variables Using USP Prednisone Reference Standard Tablets—A Design of Experiment Approach. *Dissolution Technologies* 14(1), 20-26, 2007.
10. McCarthy, L.G., Kosiol, C., Healy, A.M., Bradley, G., Sexton, J.C., and Corrigan, O.I. —Simulating the Hydrodynamic Conditions in the United States Pharmacopeia Paddle Dissolution Apparatus. *AAPS PharmSciTech*. 4 (2), Article 22, 2003.
11. Baxter, J.L., Kukura, J., and Muzzio, F.J. —Shear-Induced Variability in the United States Pharmacopeia Apparatus 2: Modifications to the Existing System. *The AAPS Journal*. 7 (4), Article 83, 2006.
12. Cox, D.C., Wells, C.E., Furman, W.B., Savage, T.S., and King, A.C. —Systematic Error Associated with Apparatus 2 of the USP Dissolution Test II: Effects of Deviations in Vessel Curvature from That of a Sphere. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 71 (4), 395–399, 1982.

13. Nithyanandan, P., Deng, G., Brown, W., Manning, R., Wahab, S. Evaluation of the Sensitivity of USP Prednisone Tablets to Dissolved Gas in the Dissolution Medium Using Apparatus 2. *Dissolution Technologies* 13(3), 15-18, 2006.
14. Liddell, M., Deng, G., Hauck, W., Brown, W., Wahab, S., Manning, R. —Evaluation of Glass Dissolution Vessel Dimensions and Irregularities. *Dissolution Technologies* 14(1), 28-33, 2007.
15. Liddell, M, Deng, G., Hauck, W. —Dissolution Testing Variability: Effect of Using Vessels from Different Commercial Sources. *American Pharmaceutical Review*, 2007
16. Hauck WW, Manning RG, Cecil TL, Brown WE, Williams RL. Proposed change to acceptance criteria for dissolution performance verification testing. *Pharm Forum*. 2007;33(3):574–579.
17. Hauck WW, Cecil TL, Brown WE, Abernethy DR, Koch WF, Williams RL. USP responses to comments on *Stimuli* article, —Proposed change to acceptance criteria for dissolution performance verification testing. *Pharm Forum*. 2008;34(2):474–476.
18. Hauck WW, DeStefano AJ, Stippler ES, Brown WE, Abernethy DR, Koch WF, Williams RL. Description of the Upcoming Change in Data Analysis for USP Dissolution Performance Verification Tests. *Pharm Forum*. 2008;34(6):1630–1635.
19. Hauck WW, Abernethy DR, Williams RL. Metrologic approaches to setting acceptance criteria: Unacceptable and unusual characteristics. *J. Pharm Biomedical Analysis* 2008;48:1042–1045
20. Guidance for Industry, The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 —Current Good Manufacturing Practice (CGMP)
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM198649.pdf>

APÉNDICE

Equipo Usado en la Calibración Mecánica y en la Prueba de Verificación de Desempeño

Nivel de burbuja—se usa para medir la inclinación de un objeto y para nivelar máquinas. Un nivel de burbuja verdadero emplea la posición observada de una burbuja con respecto a líneas de referencia en un tubo llenado con fluido para indicar el nivelado o plomada. Un transportador digital indica los grados de inclinación medidos por medios electrónicos.

Tacómetro—mide la velocidad de rotación en revoluciones por minuto. Los tacómetros pueden ser mecánicos (la rotación es transferida y medida directamente por el dispositivo) o electrónicos (frecuencia de los reflejos de luz o frecuencia electromagnética inducida, medida por el dispositivo). Los tacómetros pueden calcular la velocidad de rotación promedio durante intervalos deseados.

Calibre—mide la distancias entre dos puntos o superficies opuestos. La veracidad y precisión de la medición con un calibre puede verificarse mediante bloques patrón. Los bloques patrón son materiales estandarizados que representan un intervalo de distancias y se usan como distancias de referencia para calibrar herramientas de medición.

Compás (Divisor interno como en la Figura 4)—transfiere una distancia desde una posición que de otro modo sería inaccesible a una ubicación en la que la distancia puede ser determinada usando un calibre. Los compases pueden tener puntos orientados hacia dentro o hacia fuera para permitir la transferencia de distancias internas o externas. Las puntas del compás se ajustan para encajar a través de los puntos que se van a medir y fijar; posteriormente se retira el compás y se mide la distancia entre las puntas.

Centrador—determina la orientación dentro del vaso del eje de agitación con respecto a la línea central. El centrado del eje en el vaso se puede estimar acoplando un comparador analógico especialmente diseñado al eje del elemento de agitación que posteriormente permita medir la distancia desde el eje hasta el vaso. La exactitud de las distancias provista por este centrador puede verificarse usando un calibre. Como alternativa, se puede usar un compás y un calibrador. El compás se usa para transferir la distancia de modo que pueda ser medida mediante un calibrador. También se encuentran disponibles calibradores especialmente diseñados que pueden medir la distancia entre puntos inaccesibles, por ejemplo, entre paredes internas de un vaso de disolución.

Comparador analógico (Runout gauge)—se usa para medir la excentricidad de una superficie rotatoria. La veracidad y precisión de la lectura del indicador puede verificarse con un calibre, galga de espesores o bloque patrón.

Calibrador de Altura—permite establecer la distancia entre la parte inferior del elemento de agitación y la parte inferior interna del vaso. Los calibradores de altura del elemento de agitación pueden diseñarse para actuar como bloques patrón o como calibres. Los diseños de bloque patrón, que tienen una distancia fija de 25 mm entre las superficies opuestas, se insertan en el

espacio de interés donde se verifica la distancia mediante contacto (toca/no toca). El calibrador de altura tipo calibre se coloca de manera similar pero, al actuar como un calibre, se puede medir la distancia real.

Termómetro—mide la temperatura del baño de agua y del medio de disolución en los vasos para la Prueba de Verificación de Desempeño (ver <21> Termómetros)

Galga de espesores—pequeñas piezas de metal, por lo regular de acero, de diversos espesores con mediciones marcadas en cada pieza que se usan para proveer un espesor estándar. Se pueden usar galgas de espesores como espesores estándar para verificar la reproducibilidad y la repetibilidad de las mediciones realizadas con calibres y comparadores analógicos.

Bloques patrón—por lo regular representan espesores más grandes que los provistos por las galgas de espesores y se usan cuando es apropiado un espesor estándar mayor.