

Resolución 4489 EXENTA

SE RECONOCE MÉTODO ALTERNATIVO PARA CALIFICACIÓN (CALIBRACIÓN) DE EQUIPOS DE DISOLUCIÓN (APARATOS CANASTILLO Y PALETA), UTILIZADOS EN ENSAYOS DE DISOLUCIÓN PARA LA CARACTERIZACIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS DE USO HUMANO

MINISTERIO DE SALUD; INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA



Fecha Publicación: 22-OCT-2015 | Fecha Promulgación: 09-OCT-2015

Tipo Versión: Única De : 22-OCT-2015

Url Corta: <http://bcn.cl/2hhrg>

SE RECONOCE MÉTODO ALTERNATIVO PARA CALIFICACIÓN (CALIBRACIÓN) DE EQUIPOS DE DISOLUCIÓN (APARATOS CANASTILLO Y PALETA), UTILIZADOS EN ENSAYOS DE DISOLUCIÓN PARA LA CARACTERIZACIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS DE USO HUMANO

Núm. 4.489 exenta.- Santiago, 9 de octubre de 2015.

Vistos:

Estos antecedentes y el cumplimiento de lo establecido en las siguientes normas técnicas: Norma Técnica N°127 "Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)" - decreto exento N° 28/2012 del Ministerio de Salud; Norma Técnica N°139 "Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL)" - decreto exento N° 543/2013 del Ministerio de Salud; Norma Técnica N°131 "Criterios destinados a establecer la equivalencia terapéutica" - decreto exento N° 027/2012 del Ministerio de Salud; Capítulo Disolución Farmacopea Norteamericana 2015 USP-38; Capítulos 5.17.1 Recomendación sobre las pruebas de disolución Farmacopea Europea 7.0; Capítulo 6.10 Ensayo Disolución Farmacopea Japonesa XVI; Guía para la Industria: "Uso de la calibración mecánica en aparatos de disolución 1 y 2 CGMP" - Food & Drug Administration FDA-2010; Práctica estándar para la calificación de aparato disolución canastillo y paleta Designación: E2503 - 13 - Sociedad Americana para el Ensayo de Materiales - ASTM International 2013; Memorándum N°1067/2015 del 21 de agosto de 2015 de la Jefa (T y P) del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos; Providencia N°1.778, del 28 de agosto de 2015 del Director de este Instituto.

Considerando:

Primero: Que, el punto 15.22 del Informe N° 32 OMS, aprobado por la Norma Técnica N° 127 dispone lo siguiente: "Los equipos e instrumentos de medición, pesaje, registro y control, deben someterse a servicios de mantenimiento y calibración a intervalos preestablecidos, y debe mantenerse un registro de estas operaciones. Para asegurar el funcionamiento satisfactorio de los instrumentos, éstos deben ser controlados diariamente o antes de su empleo en análisis. Debe indicarse claramente las fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento y calibración y las fechas en que se deba efectuar una recalibración";

Segundo: Que, el punto 5.2.1.7, de la Norma Técnica N°131 dispone lo siguiente: "Se deben validar todas las variables involucradas en el sistema, tanto las metodologías analíticas como las del aparato de disolución";

Tercero: Que, el punto 2.3 numeral (i) y (k) del Informe N°44 OMS, aprobado por la Norma Técnica N°139 dispone: "El laboratorio debe establecer, implementar y mantener procedimientos operativos estandarizados (POEs) escritos y autorizados incluyendo, pero no limitados a operaciones técnicas y administrativas, tales como: (i) la calificación de equipos; (k) mantenimiento preventivo y verificación de instrumentos y equipos";

Cuarto: Que, las farmacopeas internacionales, oficiales en nuestro país, tales como farmacopea norteamericana, europea, británica y japonesa en sus capítulos sobre el ensayo de disolución, describen los parámetros necesarios para calificar los equipos de disolución utilizando aparato canastillo y paleta descritos como "Aptitud del Aparato" o "calificación y validación". La revisión de estos capítulos permite asegurar que los requerimientos no son homogéneos entre ellos, es decir, la única farmacopea que exige calificar estos equipos mediante la prueba de verificación de desempeño "química" (PVT) es la farmacopea norteamericana (USP); por otro lado, los requerimientos comunes a todas ellas corresponden al control y cumplimiento de parámetros físicos o calibración mecánica;

Quinto: Que, publicaciones recientes demuestran que la varianza en los resultados del ensayo de disolución dentro de un mismo lote de tabletas estándar de referencia puede conducir a la irreproducibilidad de las mediciones de disolución y contribuir a la incertidumbre; así como estudios realizados por la USP utilizando aparato disolución 1 y 2 en los cuales se identifican, en base a los resultados obtenidos, otras variables que contribuyen a la variación total de la prueba de disolución^{2;3};

Sexto: Que, la Sociedad Americana para el Ensayo de Materiales - ASTM International ha publicado la guía: "Práctica estándar para la calificación de aparatos de disolución canastillo y paleta E2503-13", la cual describe un procedimiento para la calificación (calibración) mecánica de los equipos de disolución (aparatos canastillo y paleta), a fin de asegurar la reproducibilidad de los resultados. Una vez que el aparato cumple con todas las especificaciones mecánicas incluidas en esta práctica denominada Calificación Mecánica Mejorada, se considera calificado (calibrado) y no se requiere calificación adicional con tabletas calibradoras para disolución; y

Séptimo: Que, los hallazgos y resultados colectivos de los estudios publicados internacionalmente, concluyen que la dependencia exclusiva de las tabletas o comprimidos de prednisona estándar de referencia para evaluar el desempeño de los equipos de disolución (aparatos 1 y 2), no proporciona la seguridad de que el equipo se califica adecuadamente como exigen la Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).

Octavo: Que, existe evidencia científica que da cuenta que es posible considerar como un método alternativo para la calificación de los equipos disolutores y demostrar que operan consistentemente, de acuerdo a las necesidades establecidas, como es el de la Calificación Mecánica Mejorada (CMM).

1 Center for Drug Evaluation and Research (CDER) at the Food and Drug Administration (FDA) "Guidance for Industry: The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 - Current Good Manufacturing Practice (CGMP)", January 2010

2 Eator J. Deng G, Hauck W, Brown W, Manning R, Wahab S, 2007, Perturbation Study of Dissolution Apparatus Variables-A Design of Experiment Approach, Dissolution Technologies; 14(2): 20-26.

3 Deng G, Ashley AJ, Brown WE, Eaton JW, Hauck WW et al., 2008, The USP Performance Verification Test, Part I: USP Lot P Prednisone Tablets - Quality Attributes and Experimental Variables Contributing to Dissolution Variante, Pharmaceutical Research; 25(5): 1100-1109.

Teniendo presente: lo dispuesto en la ley N° 18.875 "Ley Orgánica Constitucional de Bases Generales de la Administración del Estado"; ley N° 19.880, que "Establece Base de los Procedimientos Administrativos que rigen los Actos de los Órganos de la Administración del Estado"; en los títulos I y II del libro Cuarto del Código Sanitario; en el decreto supremo N° 3/2010, del Ministerio de Salud, que "Aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano"; en los artículos 59 letra a) y b), 60 y 61 letra b) del decreto con fuerza de ley N° 1/2005 del Ministerio de Salud, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del decreto ley N° 2.763 de 1979 y de las leyes N° 18.933 y N° 18.469; y 4° letra b), 10° letra b) y 52° del decreto supremo N°

1.222 de 1996, de la misma Secretaría de Estado, que "Aprueba el Reglamento del Instituto de Salud Pública de Chile"; decreto N° 101/2015 del Ministerio de Salud; así como lo establecido en la resolución N° 1.600 de 2008, de la Contraloría General de la República; dicto la siguiente:

Resolución:

Reconózcase como método alternativo para calificación de equipos de disolución (aparatos canastillo y paleta) la Calificación Mecánica Mejorada (CMM), que se reproduce a continuación:

"Procedimiento para Calificación Mecánica Mejorada (CMM):

1. Alcance

1.1. Este procedimiento cumple el propósito de establecer los requerimientos para la calificación y puesta a punto de los equipos de disolución (aparatos canastillo y paleta).

1.2. El uso de este procedimiento se aplica también a equipos de disolución automatizados.

1.3. Los valores indicados se encuentran en unidades del Sistema Internacional de Unidades (SI). No hay otras unidades de medida incluidas.

1.4. Este procedimiento no pretende considerar todos los problemas de seguridad asociados a su uso. Es responsabilidad del usuario establecer prácticas de seguridad y determinar la aplicabilidad de las limitaciones reglamentarias antes de su uso.

1.5 Este procedimiento de calificación no exime la realización de validaciones o verificaciones a los sistemas de apoyo o accesorios adosados a los equipos de disolución (ej. muestreador automático, etc.).

1.6 Una vez que el equipo disolutor cumple con todas las especificaciones mecánicas incluidas en el procedimiento, se considerará calificado (calibrado) y no se requerirá calificación adicional con tabletas de prednisona estándar de referencia (calibradoras) para disolución.

2. Importancia y uso

2.1. Este procedimiento describe en detalle el proceso para la adecuada calificación mecánica mejorada de los equipos de disolución (aparatos canastillo y paleta), a fin de asegurar la reproducibilidad de los resultados.

2.2. Una vez que el equipo con sus aparatos cumplan con todas las tolerancias (especificaciones) incluidas en este procedimiento, se considera calificado y no se requiere calibración adicional con tabletas de prednisona estándar de referencia (calibradoras) para disolución.

3. Responsabilidad de los analistas u operadores

3.1. Verificar y registrar las dimensiones de los vasos, canastillos y paletas al momento de la recepción a través de la medición o revisión de los certificados de análisis (COA) o Certificado de Conformidad (COC).

3.2. Asegurar que el equipo con sus aparatos están calificados y aptos para la realización de los ensayos de disolución.

4. Procedimiento

i. Los equipos o instrumentos de medición a utilizar deben ser trazables a una fuente de calibración estándar reconocida por parte de un proveedor de calibración nacional o internacional, siempre que sea posible.

ii. Los equipos o instrumentos a utilizar deben ser capaces de entregar las

mediciones con las cifras significativas necesarias según cada tolerancia o especificación de las variables evaluadas.

iii. La Calificación Mecánica Mejorada se compone de 3 actividades:

- . Mantenimiento,
- . Verificación de Dimensiones de Vasos, Ejes/Canastillos y Paletas, y
- . Calificación Mecánica del Equipo Disolutor.

Estas tres actividades en conjunto deben estar conformes para calificar como operativo el equipo; si alguna actividad no cumple con las tolerancias establecidas, deben tomarse las acciones correctivas necesarias para corregir la desviación y volver a someter al equipo disolutor al proceso de calificación mecánica mejorada.

iv. Cada actividad (mantenimiento, verificación de dimensiones y calificación mecánica) debe ser registrada documentalmente.

4.1. Mantenimiento:

Se debe establecer un programa de mantenimiento adecuado, en función de la frecuencia de uso del equipo con sus aparatos y los requisitos del sistema de calidad, teniendo en cuenta las recomendaciones de mantenimiento del fabricante y el programa de mantenimiento general.

4.2. Verificación de dimensiones de vasos, ejes/canastillos y paletas:

Puesta a punto equipo disolutor, durante la instalación del equipo o después de la sustitución de piezas o componentes, comprobar que la descripción y las dimensiones críticas para cada parte cumplan con la descripción y dimensiones originales.

4.2.1. Dimensiones de los vasos:

Se debe verificar periódicamente (mínimo 1 vez al año) las dimensiones internas de los vasos con un dispositivo de medición adecuado. Adicionalmente, se debe verificar la forma y el estado de ellos.

Vasos cilíndricos y semiesféricos, corresponde como mínimo a:

- 1) Dimensión interna (diámetro interno y profundidad), los costados laterales deben ser

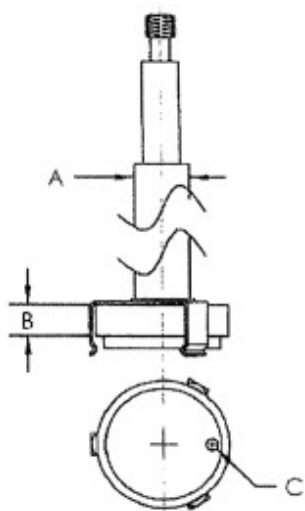


Figura N° 1

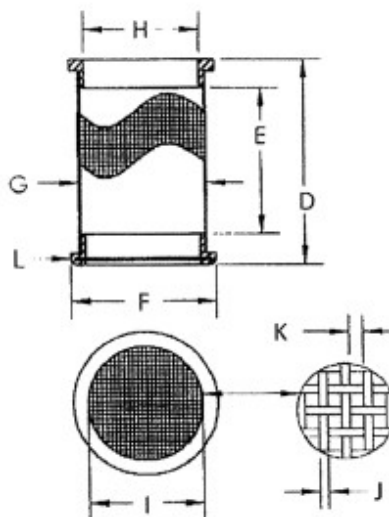


Figura N° 2

cilíndricos;

- 2) Fondo del vaso debe ser liso y sin defectos; y
- 3) Ajuste del vaso dentro del aparato disolutor debe ser de tal manera que asegure un funcionamiento estable y el centrado del eje en su interior.

4.2.2. Dimensiones de los ejes/ canastillos:

Se debe verificar periódicamente (mínimo 1 vez al año) las dimensiones relevantes de los canastillos y sus ejes con un dispositivo de medición adecuado.

Dimensiones críticas a medir en cada canastillo corresponden como mínimo a (ver figuras N°1 y N°2):

- 1) Diámetro del eje (A),
- 2) Espesor de la porción más amplia del adaptador canastillo-eje (B),
- 3) Altura total canastillo (D),
- 4) Diámetro interior en la parte superior del canastillo (H),
- 5) Diámetro exterior de la rejilla (G),
- 6) Altura de la rejilla abierta (E),
- 7) Diámetro exterior de la parte inferior del canastillo (C),
- 8) Diámetro de la rejilla en la parte inferior (I); y
- 9) Número de malla (mesh) de la rejilla (J y K), diámetro del agujero de ventilación (F) y oscilación de la base (L), estos requerimientos se dan por cumplidos con los valores declarados en los certificados (COA o COC), cuando sea posible.

4.2.3. Dimensiones de las paletas:

Se debe verificar periódicamente (mínimo 1 vez al año) las dimensiones relevantes de las paletas con un dispositivo de medición adecuado.

Dimensiones críticas para cada paleta, corresponden como mínimo a (ver figura N° 3):

- 1) Diámetro externo del eje (C),

- 2) Altura de la paleta (F),
- 3) Espesor de la paleta (G),
- 4) Dimensión parte plana de la paleta (porción inferior) (E),
- 5) Radio del borde externo de la paleta (H),
- 6) Altura punto central del radio H (I),

Oscilación axial de la paleta (A); Oscilación radial de la paleta (B); Radio del extremo o punta de la paleta (J); estos requerimientos se dan por cumplidos con los valores declarados en los certificados (COA o COC), cuando sea posible.

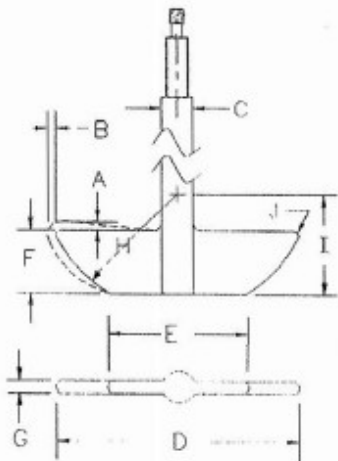


Figura N° 3

4.3. Calificación mecánica de equipo disolutor:

Realizar estas pruebas con la frecuencia determinada por el sistema de calidad (mínimo cada 6 meses) o después de una reparación o traslado. Si el equipo no está en uso rutinario, la calificación mecánica mejorada se puede realizar antes de ejecutar la primera prueba de disolución.

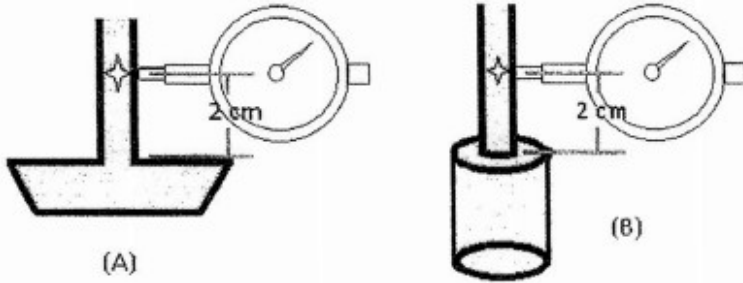
Algunos fabricantes suministran herramientas especiales o incorporan dispositivos de calibración mecánicos automáticos dentro del equipo, los cuales pueden ser utilizados.

Dependiendo de los ajustes necesarios para cumplir con los criterios de calificación mecánica mejorada, se debe mantener la posición y orientación de cada vaso; así como la posición de las paletas y de los ejes/canastillos, para garantizar la correcta puesta a punto del equipo.

4.3.1. Bamboleo de los ejes (oscilación del eje):

Colocar un dial indicador de oscilación, con errores sistemáticos de medida conocidos, de manera que la sonda del indicador toque el eje giratorio, a unos 2 cm por encima de la parte superior de la paleta o canastillo. El indicador se coloca de manera que la sonda presione ligeramente el eje giratorio (ver figura N° 4). El valor absoluto de la diferencia entre las lecturas máximas y mínimas corresponde a la oscilación o bamboleo.

Tolerancia: El valor medido no deberá ser superior a 1,0 mm de oscilación total.



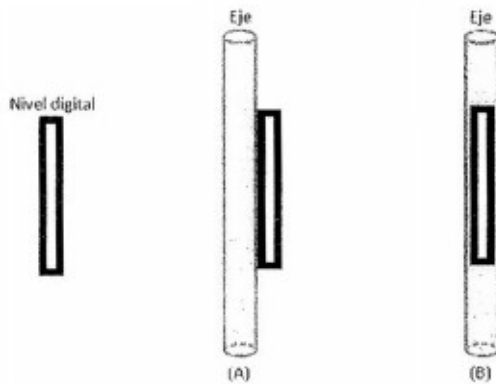
❖: Zona posicionamiento de la sonda del dial indicador para el eje de paleta (A) y canastillo (B)

Figura N° 4

4.3.2. Verticalidad de los ejes para canastillo y paleta:

Utilizar un nivel digital, con errores sistemáticos de medida conocidos, para determinar la verticalidad de los ejes. Medir la verticalidad en grados en 2 posiciones ortogonales de cada eje; una con el nivel en el borde lateral del eje y la segunda girando 90 ° hacia el orde frontal alrededor del eje (ver figura N° 5). Si fuese necesario, la verticalidad se puede medir con los ejes elevados por sobre el equipo.

Tolerancia: Los valores medidos para cada posición de cada eje, no deberá ser superior a 0,5° respecto a la posición vertical.



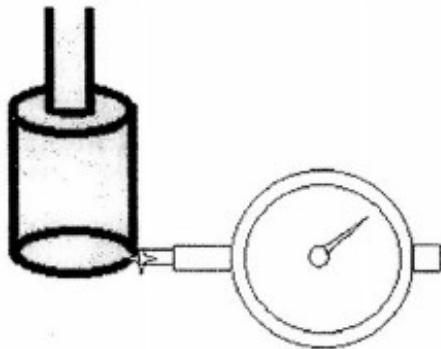
Posicionamiento del nivel digital en el eje
(A) borde lateral del eje;
(B) borde frontal (a 90° de la posición (A))

Figura N° 5

4.3.3. Bamboleo de los canastillos (oscilación del canastillo):

Colocar un dial indicador de oscilación, con errores sistemáticos de medida conocidos, de manera que la sonda del indicador toque el borde inferior del canastillo giratorio (Ver figura N° 6). El valor absoluto de la diferencia entre las lecturas máximas y mínima es la oscilación.

Tolerancia: El valor medido no deberá ser superior a 1,0 mm de oscilación total.



- ❖: Zona posicionamiento de la sonda del dial en el borde inferior del canastillo.

Figura N° 6

4.3.4. Centrado de los vasos:

Para medir el centrado de los vasos alrededor de los ejes (canastillo, paleta o uno sustituto) se requerirá de un dispositivo de centrado, con errores sistemáticos de medida conocidos, análogo o digital (ver figura N° 7a 1) o en su defecto utilizar un compás de calibre interior (ver figura N° 7b) junto a un pie metro, con errores sistemáticos de medida conocidos. Se debe ejecutar la medición en dos niveles diferentes: en el borde superior del vaso (a no más de 2 cm del borde del vaso) y justo por encima de la ubicación del canastillo o paleta (ver figura N° 7a 3).

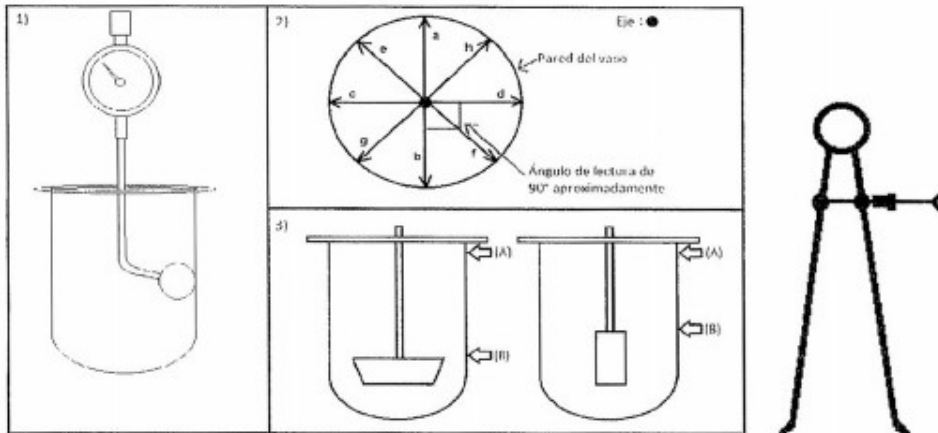
Si se utiliza un dispositivo de centrado girar lentamente los ejes del equipo (~ 25 rpm) y comprobar el centrado de los vasos en ambos niveles, las mediciones efectuadas entregan datos para calcular el TIR (por sus siglas en inglés: lectura total del indicador). Si se utiliza un compás de calibre interior junto a un pie metro de exactitud conocida, medir como mínimo ocho posiciones radiales en ambos niveles (ver figura N° 7a 2)) y calcular el diferencial entre las lecturas máxima y mínima (máx-min) observadas en cada nivel.

Tolerancia: para ambos procedimientos, dispositivo de centrado y compás de calibre interior junto a un pie metro, corresponde a lo siguiente respectivamente:



1. Canastillo: $TIR \leq 2,0 \text{ mm}$ o Diferencial máx-min $\leq 2,0 \text{ mm}$;
2. Paleta: $TIR \leq 2,0 \text{ mm}$ o Diferencial máx-min $\leq 2,0 \text{ mm}$;

Si los vasos no están centrados en cualquiera de los 2 niveles, ajustarlos según las recomendaciones del fabricante para lograr el centrado y repetir el proceso hasta que ambos niveles, tanto inferior y como superior, se encuentren ajustados dentro de 1 mm respecto a la línea central.



- 1) Dispositivo de centrado, el cual posee un dial indicador. La esfera debe tocar la pared interna del vaso.
- 2) Posiciones de las 8 medidas desde eje a la pared del vaso. La distancia se verifica con un compás de calibre interior y luego el radio adquirido por el compás se mide con un pie de metro.
- 3) Niveles de verificación para el centrado de vasos para paleta y canastillo (borde superior (A) y justo sobre el aparato correspondiente (B)). Estos niveles de verificación ((A) y (B)) se aplican cuando se utiliza el dispositivo de centrado (1) o compás de calibre interior (junto a pie de metro) (2).

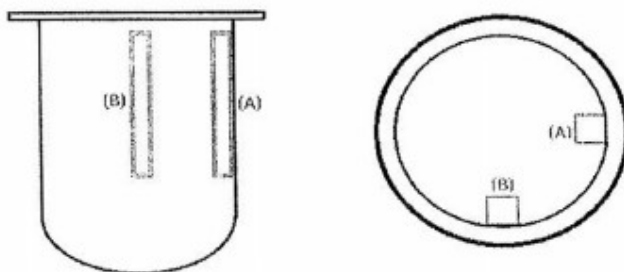
Figura N° 7a

Figura N° 7b

4.3.5. Verticalidad de los vasos:

Utilizar un nivel digital, con errores sistemáticos de medida conocidos, para medir la verticalidad de cada vaso. Levantar el cabezal o los ejes y medir la verticalidad en grados en 2 posiciones ortogonales del vaso; una con el nivel en la pared interna lateral y la segunda girando 90° alrededor de la pared hacia la posición frontal (ver figura N° 8).

Tolerancia: El vaso no debe estar a más de 1,0° respecto a la posición vertical en cualquiera de los 2 puntos de medición, repetir para cada uno de los vasos del equipo.



Posiciones del nivel dentro del vaso de disolución (Vista frontal y superior del vaso)

- (A) pared interna lateral
- (B) pared interna frontal (a 90° respecto a la posición (A))

Figura N° 8

4.3.6. Profundidad de canastillos y paletas:

Si la altura de la paleta/ canastillo es ajustable, se debe utilizar un medidor de profundidad, con errores sistemáticos de medida conocidos, o un verificador de profundidad junto a un pie de metro, con errores sistemáticos de medida conocidos, para establecer la distancia entre la parte inferior de cada una de las paletas/ canastillos y el fondo de los vasos.

Tolerancia: La profundidad debe estar dentro de un 8% de la altura deseada. Ejemplo: para una altura de 25 mm desde el fondo del vaso hasta borde inferior del aparto, la altura puede estar entre 23 y 27 mm (8 % de 25 mm = 2 mm).

4.3.7. Velocidad de rotación:

Se utiliza un tacómetro, con errores sistemáticos de medida conocidos, para medir la velocidad de rotación del eje de los aparatos canastillo o paleta. Se debe realizar la verificación de velocidad de rotación a 50 y 100 rpm.

Tolerancia: La velocidad de rotación debe estar dentro de ± 2 rpm de la velocidad establecida (50 o 100 rpm).

Si se desea verificar la velocidad de rotación a 125 rpm o superior, la tolerancia será ± 2 % de la velocidad establecida. Bajo los 125 rpm el criterio es ± 2 rpm.

4.3.8. Sensor de temperatura de vasos:

En caso de que el sistema posea un sensor térmico, para comprobar la temperatura del baño y/o el medio en cada vaso, se debe verificar el comportamiento de cada sensor térmico respecto a un estándar de temperatura trazable con errores sistemáticos de medida conocidos.

Tolerancia: La diferencia entre la temperatura que indica el sensor del equipo no debe ser mayor de $\pm 0,5$ % del valor de referencia.

En caso de ser mayor a ese rango, se debe dejar una observación en el registro correspondiente, indicando cuál y cómo será el error o la corrección a aplicar a las lecturas del sensor del equipo.

5. Verificación operacional

5.1. Previa a la realización de un ensayo: Previo a cada ensayo de disolución con un equipo calificado realice lo siguiente:

5.1.1. Examen visual de vasos: Cada vaso deberá estar libre de arañazos, grietas, hoyos, y residuos.

5.1.2. Examen visual de canastillo: Cada canastillo debe estar libre de defectos tales como:

- a. Oxidación o corrosión;
- b. Libre de alambres que salen más allá del canastillo;
- c. Agujeros de malla tapados;
- d. Abolladuras en la malla tanto en los costados como el fondo;
- e. Deformaciones respecto de su configuración original; y
- f. Comprobar que la fijación del canastillo al eje (clips, juntas o-rings, etc.) corresponda a lo descrito en el método analítico a utilizar.

5.1.3. Examen visual de paleta: Cada paleta se debe examinar visualmente para detectar defectos tales como la oxidación y piezas sueltas de recubrimiento que salgan de la superficie, esto especialmente para paletas recubiertas de politetrafluoroetileno (PTFE) u otro recubrimiento.

5.1.4. Eliminar fuentes de vibración: No debe haber vibración significativa en el equipo de disolución o medio. Algunas posibles fuentes de vibración son el entorno circundante, es decir el aparato de disolución en sí mismo o uno de sus componentes o un baño de agua circulante con calentador externo. Se debe eliminar cualquier fuente de vibración que esté cercana al equipo disolutor.

5.2. Controles al momento de realización de un ensayo:

5.2.1. Temperatura del medio: La temperatura del medio en el interior de cada vaso se mide antes y después de realizar un ensayo de disolución. Se debe registrar las temperaturas medidas.

Tolerancia: La temperatura del medio debe ser $\pm 0,5$ °C del valor fijado, a menos que la monografía o método a utilizar señale otra tolerancia.

5.2.2. Temperatura del baño: La temperatura del baño del equipo disolutor debe ser medida antes, durante (mínimo un punto) y después de realizar el ensayo de disolución. Se debe registrar las temperaturas medidas.

5.2.3. Velocidad de rotación de los ejes: La velocidad de rotación debe ser medida durante el ensayo de disolución (Basta con ver el display del equipo disolutor para constatar este parámetro). Se podría registrar las velocidades observadas.

5.2.4. Altura del aparato: Antes de empezar un ensayo se debe constatar que la altura de los canastillos o paletas están dentro de la tolerancia correspondiente (Altura $\pm 8\%$). No es necesario registrar las alturas medidas.

5.2.5. Desgasificado de medios de disolución: Se debe realizar el adecuado desgasificado del medio de disolución mediante las siguientes opciones:

- a. Método farmacopéico o normalizado; o
- b. Equipo semiautomatizado que caliente y desgasifique el medio de disolución, estos equipos deben ser verificados/ calificados a fin de demostrar su buen desempeño.

6. Informe calificación:

El informe del procedimiento de la calificación mecánica mejorada (CMM) debe registrar al menos la siguiente información:

- 6.1. La fecha de realización de la calificación;
- 6.2. Identificación del analista y visto bueno de supervisor;
- 6.3. Identificación del fabricante del equipo de disolutor; Número de modelo y serie;
- 6.4. Identificación del fabricante de los vasos y su código o serie;
- 6.5. Identificación y código de los equipos, instrumentos o herramientas utilizadas;
- 6.6. Listado de los parámetros de calificación, ubicación de el o los puntos de medición y su tolerancia o especificación;
- 6.7. Resultados obtenidos y cuando corresponda, registrar adicionalmente los resultados de calificación mecánica mejorada después de cualquier ajuste o reparación.
- 6.8. Comentarios/ Observaciones;
- 6.9. Conclusión y Calificación del proceso de Calificación Mecánica Mejorada".

Anótese, comuníquese y publíquese en el Diario Oficial.- Alex Figueroa Muñoz, Director (T y P) Instituto de Salud Pública.