

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA
ESCUELA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

**EVALUACIÓN DEL ENVASE DE POLIVINILCLORURO (PVC) EN
AMPOLLA PARA USO ORAL, MEDIANTE LA ESTABILIDAD
QUÍMICA DE SOLUCIONES PATRÓN A BASE DE VITAMINAS DEL
COMPLEJO "B"
(Tiamina B1, Piridoxina B6 y Cianocobalamina B12)**

Informe de Tesis

Presentado por

Javier Estuardo Serrano Canahú

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

Guatemala, octubre de 2010.

**JUNTA DIRECTIVA
FACULTAD DE CIENCIA QUÍMICAS Y FARMACIA**

Dr. Oscar Cobar Pinto, Ph.D	DECANO
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, Ms.A.	SECRETARIO
Licda. Lillian Raquel Irving Antillón, Ms.A.	VOCAL I
Licda. Liliana Vides de Urizar	VOCAL II
Lic. Luís Antonio Gálvez Sanchinelli	VOCAL III
Br. María Estuardo Guerra Valle	VOCAL IV
Br. Berta Alejandra Morales Mérida	VOCAL V

DEDICATORIA

A Dios.

A mis padres, Estuardo Serrano y Carolina de Serrano.

A mis hermanos, Ana Carolina, Stephanie y Juan Pablo.

A mis sobrinos, Santiago y Luciana.

A mi abuela Tete.

A la memoria de mis abuelos, Guillermo Serrano y Clara Luz Solares.

A mis tíos.

A Katia.

A mis amigos.

A mis catedráticos, que aportaron valiosos conocimientos en mi formación y a la Universidad de San Carlos de Guatemala.

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi profundo agradecimiento a la Licda. Mariela Velásquez Valdez y al Lic. Francisco Estuardo Serrano V., por su ayuda, por su interés y por el esfuerzo realizado en el proceso de culminación de esta tesis. También quisiera agradecer a la Licda. Lucrecia Martínez de Haase y al Lic. Federico Nave, por su asesoría, orientación y apoyo en la realización de la presente investigación.

A las Instituciones que colaboraron con equipo, reactivos, documentación e instalaciones para la realización de la parte experimental, principalmente al Laboratorio de Farmacia Industrial de la Escuela de Química Farmacéutica, al Laboratorio Nacional de Salud del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Laboratorios Vizcaíno, S.A. y Laboratorio Farmamédica, S.A.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala y en especial a la Escuela de Química Farmacéutica de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

INDICE

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	2
3. Antecedentes	5
3.1 Generalidades.....	5
3.2 Definición del complejo B.....	8
3.2.1 Tiamina.....	8
3.2.2 Piridoxina	9
3.2.3 Cianocobalamina.....	10
3.3 Envases	10
3.3.1 Policloruro de vinilo.....	10
3.3.2 Vidrio tipo 1: borosilicato.....	13
4. Justificación.....	15
5. Objetivos	17
5.1 General	17
5.2 Específicos	17
6. Hipótesis.....	18
7. Materiales y métodos	19
7.1 Universo de trabajo.....	19
7.2 Muestra de trabajo.....	19
7.3 Diseño de la investigación	19
7.4 Recursos humanos.....	20
7.5 Recursos materiales	20
7.6 Procedimiento.....	21
7.6.7 Método de análisis cuantitativo por cromatografía líquida de alta presión	24
7.6.8 Método de análisis cuantitativo espectrofotométrico de la cianocobalamina.....	29

8. Resultados	31
8.1 Solución patrón para ensayo de evaluación de materiales de envase	31
8.2 Evaluación de la ampolla de vidrio tipo I, mediante la concentración de vitaminas en la solución patrón para ensayo	31
8.2.1 Evaluación de la ampolla de vidrio tipo I, porcentaje de pérdida	32
8.3 Evaluación de la ampolla de pvc, mediante la concentración de vitaminas en la solución patrón para ensayo	34
8.3.1 Evaluación de la ampolla de pvc, porcentaje de pérdida	35
8.4 Evaluación del pH de la solución patrón en los diferentes tipos de envase y tiempos de ensayo a 25°C.....	36
9. Discusión de resultados	37
10. Conclusiones.....	41
11. Recomendaciones.....	43
12. Referencias	44
13. Anexos	48
13.1 Anexo No. 1: Preparación solución patrón	48
13.2 Anexo No. 2: Modelo de registro para resultados	49
13.3 Anexo No. 3: Marco Legal	50
13.4 Anexo No. 4: Estudio de Estabilidad de Medicamentos	52
13.5 Anexo No. 5: Cromatogramas	66
13.6 Anexo No. 6: Imágenes	70

1. RESUMEN

Se realizó una evaluación del envase primario en forma de ampolla de polivinilcloruro (PVC), a través del modelo de estudios de estabilidad acelerada, para determinar la calidad de protección que brinda a una solución patrón para uso oral a base de vitaminas del complejo "B" (Tiamina B1, Piridoxina B6 y Cianocobalamina B12), por medio de la comparación con el envase primario de vidrio tipo I (borosilicato), que presenta la mayor protección. Las ampollas se llenaron con la solución patrón para posteriormente someterlas a una temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ durante 6 meses en una cámara de estabilidad, según lo indica el Reglamento Técnico Centroamericano, determinando la concentración al inicio, a los 30, 90 y 180 días, así mismo se determinó el pH y se realizó un examen visual de las condiciones de las ampollas de PVC. Para el análisis químico se utilizó la Cromatografía Líquida de Alta presión (CLAR ó HPLC por sus siglas en inglés) como método analítico para la identificación y cuantificación de las vitaminas hidrosolubles tiamina y piridoxina, y la espectrofotometría UV/Visible para la identificación y determinación de la cianocobalamina, según los métodos de cuantificación cromatográficos y espectrofotométricos propuestos; comparando con solución placebo y estándares de concentración conocida.

Se determinó luego del tiempo establecido, que la mejor protección frente a las condiciones establecidas, lo presenta el envase de vidrio tipo I, mientras que la degradación de los principios activos en el envase de PVC es significativamente mayor, también se observó el deterioro de algunas ampollas como deformación del envase y, en algunos casos, ruptura del material ocasionando la expulsión de su contenido, estas no fueron tomadas en cuenta para la realización de los análisis físicos y químicos correspondientes. Por lo anterior, se concluye que el PVC como material de empaque primario, no provee la protección equivalente respecto a la del vidrio tipo I, que es el que confiere la máxima protección.

2. INTRODUCCIÓN

Los estudios para evaluar la calidad de un envase primario para la conservación de especialidades farmacéuticas, incluyen la estabilidad del producto que se almacena para valorar su degradación, y así, determinar si el envase cumple con los requerimientos para su adecuada conservación, ya que de éste depende parcialmente la vida útil del mismo.

Es por ello, que la estabilidad es un requisito para los estudios farmacotécnicos o estudios de pre formulación farmacéutica, ya que con los mismos se tiene la información del comportamiento de un preparado farmacéutico en su envase, lo que le garantiza al formulador la seguridad de la estabilidad de su producto en su envase y a la vez la concentración adecuada de sus principios activos como aparecen indicados en la etiqueta del mismo. Es necesario asegurar la calidad de los medicamentos, ya que la experiencia profesional muestra que ningún producto o sus elementos precursores son estables en forma absoluta.

Además se debe tener la certeza de que cada medicamento que llega al usuario o paciente sea seguro, efectivo y dentro de la concentración aceptable; ya que su identidad química, color y consistencia, entre otras características, puede cambiar durante el tiempo transcurrido desde su manufactura hasta el momento de su consumo final y aquí la importancia del envase (1,2).

El estudio de estabilidad de un producto en su envase, se puede definir como un conjunto de pruebas y/o ensayos a diferentes temperaturas y tiempos, los cuales permiten pronosticar o establecer la vida útil o estable de una forma farmacéutica de dosificación, determinando así la fecha de vencimiento y en esta investigación, específicamente la calidad del envase PVC comparado con el vidrio de borosilicato que presenta la mejor estabilidad. La estabilidad, es una propiedad que se encuentra influenciada por el material de empaque, ya que éste mantiene al producto dentro de los límites farmacéuticos establecidos y, durante el tiempo de almacenamiento y uso del mismo, con las características químicas,

terapéuticas y toxicológicas que tenía en el momento de ser diseñado y fabricado (3).

Cuando se inicia la etapa de pre formulación de productos farmacéuticos nuevos, es indispensable conocer la estabilidad que provee el envase, es por ello que uno de los principales objetivos de estudiar la estabilidad, es predecir y observar cualquier cambio durante el tiempo de estudio de los productos patrón, sometidos a las diferentes condiciones de temperatura y se utilizarán los modelos que existen para los diversos tipos de estudios de estabilidad; tales como los estudios de estabilidad a corto plazo, los cuales han sido diseñados con el fin de aumentar la tasa de degradación química ó física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento. Estos estudios tienen como objetivo determinar los parámetros científicos de los procesos de degradación ó predecir la vida útil del medicamento, en condiciones normales de almacenamiento. Los resultados de estudios de estabilidad deben ser complementados por los estudios efectuados en condiciones normales ó en condiciones definidas de almacenamiento (1).

En el presente trabajo de tesis se realizó una investigación para la evaluación de dos diferentes tipos de envase, el de PVC y el de vidrio tipo I de borosilicato, que presenta la máxima estabilidad, conteniendo una formulación de vitaminas del complejo "B" para uso oral. La solución patrón de vitaminas del complejo "B" fue envasada en los dos diferentes tipos de envase en forma de ampollas, las cuales fueron sometidas posteriormente a una cámara de estabilidad por un periodo de seis meses y a una temperatura definida, realizando su análisis químico y la observación visual de las ampollas para registrar los posibles cambios, tanto en la solución como en el envase, para determinar y evaluar la protección que brindan a la solución patrón de vitaminas del complejo "B", a través de la cuantificación de sus principios activos y los cambios observados en la solución contenida en el envase.

Se determinó que el material de envase que provee la mejor protección para la solución patrón de uso oral a base de complejo "B" es el vidrio tipo I, que presenta la menor degradación de los principios activos, así como el menor aumento de pH y la mayor resistencia a las condiciones de temperatura estudiadas.

3. ANTECEDENTES

3.1 GENERALIDADES

Desde tiempos inmemorables, hasta mediados de los años 50, los preparados farmacéuticos eran sistemas complejos, los cuales eran obtenidos a través de extractos de drogas de origen animal o vegetal y se involucraba la estabilidad por observación directa de la conservación de las propiedades físicas y organolépticas.

Hoy en día, los preparados cada vez son más simples y la gran mayoría contienen un solo ingrediente farmacológico activo; de la misma forma, en la actualidad se dispone de métodos igualmente simples para la evaluación física y química de los medicamentos. La estabilidad como tal, es una propiedad que forma parte del concepto de calidad de un producto y es directamente afectada por una variedad de condiciones que incluyen el envase primario y la protección que éste brinda frente a la degradación química de sus principios activos, afectando también la vida útil. La fecha de expiración es el límite de la vida útil, manteniendo el margen de seguridad para el preparado farmacéutico (1).

En la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala, se dispone de varios trabajos de tesis de estabilidad; a continuación se presenta una reseña de los trabajos que tienen relación con el tema desarrollado:

- ❖ En el año 2,002 la estudiante Bertha Villela Ponce, realizó una investigación de tesis titulada “ANALISIS COMPARATIVO DE ESTABILIDAD ACELERADA Y ESTABILIDAD A LARGO PLAZO DE EMULSIONES COSMETICAS.”En la cuál se realizó un análisis comparativo de estabilidad acelerada y estabilidad a largo plazo de emulsiones cosméticas, para poder determinar si la estabilidad acelerada era un método confiable para predecir el tiempo de vida útil de dichas emulsiones. Para lo cual se utilizaron un total de 20 muestras de

emulsiones cosméticas aceite en agua y agua en aceite; sometiéndolas a temperaturas extremas, ya determinadas por la literatura; realizándoles estudios organolépticos y fisicoquímicos. Se llegó a la conclusión de que las características analizadas se encuentran entre los rangos establecidos, al comparar los resultados de las muestras sometidas a corto plazo y los resultados de las muestras sometidas a largo plazo (2).

- ❖ En el año 2,000 la estudiante Rosa María Mejicanos López, realizó una investigación de tesis titulada “ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS METODOS DE ESTABILIDAD ACELERADA UTILIZANDO EMULSIONES ACEITE EN AGUA Y AGUA EN ACEITE.” En la cuál se realizó un análisis comparativo de los métodos de estabilidad acelerada de seis semanas a dos tipos de emulsiones: agua en aceite y aceite en agua, con el objetivo de comprobar si los resultados de ambos son estadísticamente reproducibles y concordantes. Los parámetros analizados fueron organolépticos, viscosidad, densidad, pH, pruebas de centrifugación e índice de acidez. Se concluyó que estadísticamente no hay correlación ni concordancia entre los dos métodos, sin embargo, se puede decir que el estrés sirve de guía para saber el comportamiento futuro de la viscosidad de los dos tipos de emulsiones (4).

- ❖ En el año de 1,996 la estudiante Brenda Tello López, realizó una investigación de tesis titulada “ESTABILIDAD ACELERADA DE DICLOXACICLINA SUSPENSION PARA RECONSTITUIR POR CROMATOGRAFIA LIQUIDA DE ALTA RESOLUCION.” En la cuál se realizó un estudio de estabilidad acelerada de dicloxacilina en suspensión, por medio de cromatografía líquida de alta presión, para lo cual se fabricó el lote patrón de dicloxacilina sódica monohidrato granulado para reconstituir. Las muestras fueron sometidas a temperaturas de 37°C y 45°C durante tres meses, evaluando características físicas y químicas en intervalos de 30 días. Se concluyó que el tiempo de vida útil de la dicloxacilina sódica monohidrato en suspensión es mayor de 2 años,

por lo cuál se le atribuyó, por medio del gráfico probabilístico, una fecha de expiración de 52 meses (5).

- ❖ En el año de 1,994 la estudiante Nora Calderón Márquez, realizó una investigación de tesis titulada “EVALUACION DE LA ESTABILIDAD FISICOQUÍMICA DEL SULFATO FERROSO EN JARABES DE MANUFACTURA EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA NACIONAL.” En la cuál se evaluó el contenido de sulfato ferroso en jarabes de manufactura en la industria farmacéutica nacional, para lo cuál se recurrió a un estudio predictivo del comportamiento activo de las muestras en su presentación comercial, dichas muestras fueron sometidas a un envejecimiento acelerado y a largo plazo; las muestras fueron analizadas cuantitativamente y cualitativamente. Según resultados obtenidos, se concluyó que las muestras analizadas cumplen con la fecha de expiración indicada en la etiqueta, manteniéndose la concentración de sulfato ferroso dentro de los límites que establece la farmacopea (6).

- ❖ En el año de 1,992 la estudiante Ana Patricia Sapón Choz, realizó una investigación de tesis titulada “ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA EN CUATRO FORMULACIONES DE ELIXIR DE ACETAMINOFEN.” En la cuál se estudió la estabilidad acelerada en cuatro formulaciones de elixir de acetaminofén, puesto que es uno de los preparados más comunes utilizados por la población nacional. Se calculó el orden de reacción, tiempo de vida y la energía de activación según métodos ya establecidos. De acuerdo con los resultados obtenidos, se concluyó que todas las formulaciones tienen un tiempo de vida útil mayor a 3 años, lo cual demostró que la variación de excipientes utilizados en las formulaciones del presente estudio no interfieren significativamente en la estabilidad del elixir de acetaminofén (7).

- ❖ En el año de 1,991 la estudiante Ana Miriam del Rosario Dávila Hernández, realizó una investigación de tesis titulada “DETERMINACION DE LA ESTABILIDAD QUIMICA DE LA GLUCOSA POR MEDIO DE PRUEBAS DE ESTABILIDAD ACELERADA EN SALES DE REHIDRATACION ORAL, EMPACADAS EN SOBRES DE POLIETILENO Y FABRICADAS POR LAPROMED.”En la cuál se hizo una evaluación de la estabilidad de la glucosa, en la formulación de sales de rehidratación oral, elaboradas por el Laboratorio de Producción de Medicamentos (LAPROMED). Fue evaluada a diferentes condiciones de humedad y temperatura; las muestras permanecieron por tres meses a 37°C y a 45°C, otras muestras fueron sometidas a 37°C y a 80% de humedad y por último se analizaron unas muestras a 25°C – 33°C y 60% de humedad. Según los resultados obtenidos, se concluyó que la fórmula de las sales de rehidratación oral es químicamente estable en las condiciones extremas a la cual fue expuesta; sin embargo, la apariencia física de las muestras se ve considerablemente afectada, ya que el material de empaque no protege al producto en un alto porcentaje de humedad (8).

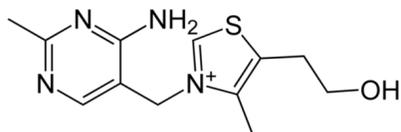
3.2 DEFINICION DEL COMPLEJO B

El complejo B que consta de tiamina (B1), riboflavina (B2), piridoxina (B6), cobalamina (B12), biotina, ácido fólico, niacina y ácido pantoténico .

3.2.1 Tiamina

La vitamina B1, también conocida como tiamina, es una molécula que consta de 2 estructuras cíclicas orgánicas interconectadas: un anillo pirimidina con un grupo amino y un anillo tiazol azufrado unido a la pirimidina por un puente metileno. Es soluble en agua e insoluble en alcohol. Su absorción ocurre en el intestino delgado (yeyuno, ileon) como tiamina libre y como difosfato de tiamina (TDP), la cual es favorecida por la presencia de vitamina C y ácido fólico pero inhibida por la presencia de etanol (alcohol). Es necesaria en la dieta diaria de la mayor parte de los

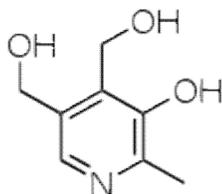
vertebrados y de algunos microorganismos. Su carencia en el hombre provoca una enfermedad conocida como beriberi (9,10).



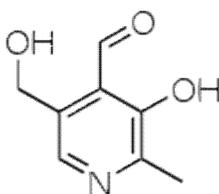
Estructura de la Tiamina

3.2.2 Piridoxina

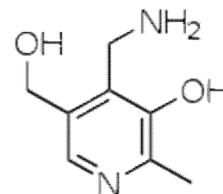
La vitamina B6 es una vitamina hidrosoluble, esto implica que se elimina a través de la orina, y se ha de reponer diariamente con la dieta. Se encuentra en el germen del trigo, carne y verduras, alimentos ricos en azúcares refinados, aditivos y colorantes. La vitamina B6 es en realidad un grupo de tres compuestos químicos llamados piridoxina (o piridoxol), piridoxal y piridoxamina:



Estructura de la piridoxina



Estructura del piridoxal



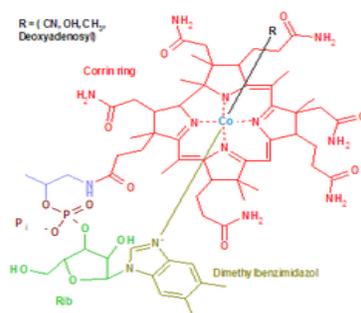
Estructura de la piridoxamina

Los derivados fosforilados del piridoxal y la piridoxina (fosfato de piridoxal (PLP) y fosfato de piridoxamina (PMP) respectivamente) desempeñan funciones de coenzima. Participan en muchas reacciones enzimáticas del metabolismo de los aminoácidos y su función principal es la transferencia de grupos amino; por tanto, son coenzimas de las transaminasas, enzimas que catalizan la transferencia de grupos amino entre aminoácidos; dichas coenzimas actúan como transportadores temporales de grupos amino (9,10).

3.2.3 Cianocobalamina

La cianocobalamina o vitamina B12 es un complejo hexacoordinado de cobalto. Cuatro posiciones de coordinación están ocupadas por un macro ciclo de corrina. Una de las posiciones axiales se completa con un grupo cianuro (CN⁻). Una cadena lateral del anillo de corrina compuesta por una amida, un grupo fosfato, una ribosa y un nucleótido completa la coordinación a través del resto 5,6-dimetilbenzimidazol en su extremo.

La corrina, el grupo fosfato y el CN⁻ proporcionan cada uno una carga negativa, presentándose el cobalto en estado de oxidación +3. El complejo resulta ser de bajo espín (9,10).



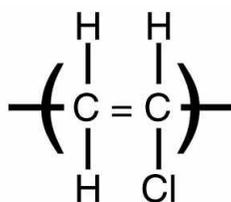
Estructura de la Cianocobalamina

3.3 ENVASES:

3.3.1 Policloruro de vinilo

El policloruro de vinilo o PVC es un polímerotermoplástico. Se presenta como un material blanco que comienza a reblandecer alrededor de los 80°C y se descompone sobre 140°C. Es un polímero por adición y además una resina que resulta de la polimerización del cloruro de vinilo o cloroetileno. Tiene una muy buena resistencia eléctrica y a la llama.

El átomo de cloro enlazado a cada átomo de carbono le confiere características amorfas principalmente e impiden su recristalización, la alta cohesión entre moléculas y cadenas poliméricas del PVC se deben principalmente a los momentos dipolares fuertes originados por los átomos de cloro, los cuales a su vez dan cierto impedimento estérico es decir que repelen moléculas con igual carga, creando repulsiones electrostáticas que reducen la flexibilidad de las cadenas poliméricas, esta dificultad en la conformación estructural, en la mayoría de las aplicaciones, hace necesario la incorporación de aditivos para ser obtenido un producto final deseado, aditivos tan peligrosos como los ftalatos, o los metales pesados, que tienen gran facilidad para migrar del producto y se asocian con un gran número de impactos en la salud.



Estructura del PVC

En la industria existen dos tipos:

- Rígido: para envases, ventanas, tuberías, las cuales han reemplazado en gran medida al hierro (que se oxida más fácilmente).
- Flexible: cables, juguetes, calzados, pavimentos, recubrimientos, techos tensados y otros.

Entre sus características están su alto contenido en halógenos. Es dúctil y tenaz; presenta estabilidad dimensional y resistencia ambiental. Además, es reciclable por varios métodos.

Características:

- Tiene una elevada resistencia a la abrasión, junto con una baja densidad (1,4 g/cm³), buena resistencia mecánica y al impacto, lo que lo hace común e ideal para la edificación y construcción.
- Al utilizar aditivos tales como estabilizantes, plastificantes entre otros, el PVC puede transformarse en un material rígido o flexible, característica que le permite ser usado en un gran número de aplicaciones.
- Es estable e inerte por lo que se emplea extensivamente donde la higiene es una prioridad, por ejemplo los catéteres y las bolsas para sangre y hemoderivados están fabricadas con PVC, así como muchas tuberías de agua potable.
- Es un material altamente resistente, los productos de PVC pueden durar hasta más de sesenta años como se comprueba en aplicaciones tales como tuberías para conducción de agua potable y sanitarios; de acuerdo al estado de las instalaciones se espera una prolongada duración del PVC así como ocurre con los marcos de puertas y ventanas.
- Debido a las moléculas de cloro que forman parte del polímero PVC, no se quema con facilidad ni arde por si solo y cesa de arder una vez que la fuente de calor se ha retirado. Se emplea eficazmente para aislar y proteger cables eléctricos en el hogar, oficinas y en las industrias debido a que es un buen aislante eléctrico. Los perfiles de PVC empleados en la construcción para recubrimientos, cielorrasos, puertas y ventanas, se debe a la poca inflamabilidad que presenta.
- Se vuelve flexible y moldeable sin necesidad de someterlo a altas temperatura (basta unos segundo expuesto a una llama) y mantiene la forma dada y propiedades una vez enfriado a temperatura ambiente, lo cual facilita su modificación.

- La producción de PVC va unida a la producción de cloro, uno de los mayores contaminantes que existen.
- Su alto contenido en cloro y aditivos convierten a este plástico en un veneno ambiental y para la salud en todo su ciclo de vida. Durante su producción, debido a la intervención de gran cantidad de sustancias tóxicas. Durante su uso, por la migración de aditivos tóxicos, y en su eliminación, terminando en los vertederos (contaminando el suelo y aguas subterráneas) o en las incineradoras (emitiendo sustancias tóxicas al aire).

Debido a que todos utilizamos estos productos cotidianamente, debemos ser conscientes de sus consecuencias tanto para nosotros como para el medio ambiente en el que vivimos.

- Alto valor energético. Cuando se recupera la energía en los sistemas modernos de combustión de residuos, donde las emisiones se controlan cuidadosamente, el PVC aporta energía y calor a la industria y a los hogares.
- Rentable. Bajo costo de instalación y prácticamente costo nulo de mantenimiento en su vida útil.

3.3.2 Vidrio tipo 1: borosilicato

Vidrio que contiene Boro, lo cual lo convierte en vidrio neutro. Se utiliza normalmente para envases farmacéuticos, tales como productos de laboratorio, frascos para inyectables, ampollitas, entre otros. Se obtiene usando óxido de boro en lugar de cal y sosa. Tiene alta resistencia al calor. Después de la sílice, su principal componente es el óxido de boro. Es prácticamente inerte, más difícil de fundir y de trabajar. Los átomos de boro se incorporan a la estructura como Si-O-B. Tiene alta resistencia a cambios

bruscos de temperatura, pero no tan alta como la del vidrio de sílice puro, pues aun cuando presenta el mismo tipo de vibración, la longitud de los enlaces varía más cuando está presente el boro y el material tiene un coeficiente de dilatación mayor. El valor de este coeficiente es 0.000005 centímetros por grado centígrado. Esto quiere decir que por cada grado centígrado que aumenta la temperatura, el vidrio se agranda 0.000005 centímetros. Se utiliza en la elaboración de utensilios de cocina para el horno y de material de laboratorio, pues es muy resistente al calor y a los cambios bruscos de temperatura. Estos objetos no se hacen de vidrio de sílice puro porque su manufactura es complicada, ya que tienen que alcanzar temperaturas de 1650°C para hacerlo (11, 12).

4. JUSTIFICACIÓN

Una buena parte de la estabilidad y protección de los productos farmacéuticos, le corresponde a su envase, y es por ello importante estudiar y conocer los envases alternativos que presentan versatilidad en la manufactura farmacéutica y un mejor costo, por lo cual para el presente trabajo se investigaron las cualidades de protección que presentan los envases tipo ampolla de polivinilcloruro (PVC), comparados con los de borosilicato (vidrio tipo I).

En los últimos años, el consumidor es más exigente y busca los aspectos o atributos en los productos que le demuestren confiabilidad, a través de la calidad que presentan los mismos o quienes los representan, sin embargo, en los productos farmacéuticos mucha de esta calidad esta inmersa dentro de sus etapas o procesos de diseño y formulación, proceso de fabricación, almacenamiento y envases entre otros, cualidades que están fuera de la posibilidad de evaluación por parte del usuario, es por ello que los gobiernos y las legislaciones, exigen a los fabricantes o laboratorios, cumplir con ciertas exigencias y normas que son monitoreadas y exigidas a nivel internacional y en nuestro caso por el Ministerio de Salud Publica y Asistencia Social de Guatemala, para garantizar a los consumidores productos confiables y de calidad.

En un medicamento la identidad química, las propiedades fisicoquímicas, organolépticas y otras pueden cambiar durante el tiempo que transcurre desde su fabricación hasta el momento de su consumo. Por lo cual es necesario realizar estudios a los envases para conocer la estabilidad y la seguridad que prestan a los productos farmacéuticos que resguardan y, en este caso, para la solución patrón a base de vitaminas del complejo "B" envasada en ampollas de polivinilcloruro (PVC) para realizar la comparación con la solución envasada en vidrio tipo I de borosilicato, que presentan la máxima estabilidad como material de envase.

Por lo anteriormente descrito, es de suma importancia realizar estudios de pre formulación para evaluar la estabilidad que presentan los envases primarios como medios de protección de los productos o preparados farmacéuticos, con el fin de conocer las propiedades de protección y seguridad que ofrecen los envases para mantener en su interior y preservar la calidad de los productos farmacéuticos.

5. OBJETIVOS

5.1 GENERAL

Evaluar la calidad de protección que presentan las ampollas de polivinilcloruro (PVC), conteniendo una solución patrón para uso oral a base de vitaminas del complejo "B" (Tiamina B1, Piridoxina B6 y Cianocobalamina B12), determinando su concentración al someterlas a una temperatura definida durante un tiempo establecido, según lo indica el Reglamento Técnico Centroamericano, Resolución No. 148-2005 (COMIECO XXXIII) para estudios de estabilidad acelerada.

5.2 ESPECÍFICOS

- 5.2.1 Analizar las características y el comportamiento de la solución patrón a base de complejo "B", sometida a las condiciones de operación en una cámara de estabilidad por un período de tiempo determinado, en los envases de polivinilcloruro (PVC) y vidrio tipo I (borosilicato).
- 5.2.2 Determinar el comportamiento de la solución patrón a base de las vitaminas del complejo "B" en envases de polivinilcloruro (PVC) y borosilicato (vidrio tipo I) a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
- 5.2.3 Comparar los resultados del comportamiento de la solución patrón a base de complejo "B", sometida a las condiciones de operación en una cámara de estabilidad por un período de tiempo determinado, en los envases de polivinilcloruro (PVC) y vidrio tipo I (borosilicato).
- 5.2.4 Estimar la calidad de protección que presenta el envase de polivinilcloruro (PVC) respecto al envase de borosilicato (vidrio tipo I), conteniendo una solución patrón a base de complejo "B", tomando como base los parámetros de las especificaciones de la solución patrón y lo indicado por el Reglamento Técnico Centroamericano, Resolución No. 148-2005 (COMIECO XXXIII).

6. HIPOTESIS

Las cualidades de protección que presentan los envases de polivinilcloruro (PVC) frente al de borosilicato (vidrio tipo I), para una solución patrón de uso oral a base del complejo "B", son equivalentes en su comportamiento cinético de degradación, al ser sometidos a las mismas condiciones de temperatura en una cámara de estabilidad durante seis meses, según las condiciones para los estudios de estabilidad acelerados indicados por el Reglamento Técnico Centroamericano, Resolución No. 148-2005 (COMIECO XXXIII).

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO

En el presente trabajo se utilizaron un total de 100 muestras de solución patrón para uso oral a base de vitaminas del complejo "B", envasado en ampollas de polivinilcloruro (PVC) y borosilicato(vidrio tipo I).

7.2 MUESTRA DE TRABAJO

Solución patrón para uso oral de vitaminas del complejo "B", formulado para su evaluación en dos tipos diferentes de material de envase.

7.3 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

7.3.1 Muestreo: se realizó en función de las fechas programadas para los análisis, según lo establecido e indicado en el programa de estabilidad acelerado y en los que se tomaron las muestras de un lote patrón, envasado en los dos diferentes tipos de materiales de envase elegidos para la presente investigación.

7.3.2 Diseño experimental: el tipo de diseño experimental fue descriptivo, por lo que se realizó una comparación de los dos tipos de envase en función del cambio de concentración de los principios activos a través del tiempo y en las mismas condiciones de temperatura, para evaluar el tipo de protección que confiere el envase de PVC, en relación al envase de vidrio tipo I de referencia.

7.3.3 Variantes de interés: se determinó la variación en concentración de los principios activos de la solución patrón, versus el tiempo transcurrido, ya que éste es la base del control para la evaluación de la estabilidad que presentan los materiales de envase.

7.3.4 Análisis de los datos: para evaluar las características cuantitativas, el análisis de los datos de los resultados analíticos se realizó por medio de gráficas comparativas, en las cuáles se observa el cambio en la concentración de la solución patrón en función del tiempo para ambos tipos de envase; para evaluar las características cualitativas, se realizó un análisis organoléptico y la revisión óptica de los envases (13, 14).

7.3.5 Interpretación: la interpretación de los resultados se llevó a cabo por medio de una comparación gráfica entre las concentraciones de tiamina, piridoxina y cianocobalamina de la solución patrón, para así determinar la estabilidad de las mismas en los dos tipos de envase. Ver anexo 2.

7.4 RECURSOS HUMANOS

Autor de la tesis: Javier Estuardo Serrano Canahú.

Asesora: Licda. Ana Mariela Velásquez Valdez.

Co Asesor: Lic. Estuardo Serrano V.

Revisora: Licda. Lucrecia Martínez de Haase.

7.5 RECURSOS MATERIALES

- Reactivos:
 - Etanol 95%
 - Metanol para cromatografía
 - Acetonitrilo
 - Agua para cromatografía
 - Agua destilada
 - Tiamina Clorhidrato
 - Piridoxina Clorhidrato
 - Cianocobalamina
 - Acetato de Potasio
 - Acido Fórmico.

- Estándares de: Tiamina Clorhidrato con título 100.03%, Piridoxina Clorhidrato con título 100.02% y Cianocobalamina con título 100.08%.
- Materiales y Equipo:
 - Envase tipo ampollas de borosilicato (vidrio tipo I)
 - Envase tipo ampollas de polivinilcloruro (PVC)
 - Balanza analítica y semianalítica
 - Balones volumétricos
 - Cámara de estabilidad acelerada con control de temperatura y humedad
 - Celdas para determinación espectrofotométrica de cuarzo
 - Cromatógrafo HPLC Marca Lacrom Hitachi
 - Espectrofotómetro UV/Visible marca Perkin Elmer
 - Filtros Millipore FH 0.5 um. Catálogo Número FHUP 04700
 - Filtro Millipore HV 0.45 um. Catálogo Número 01300
 - Filtros Millipore GV 0.5 um. Catálogo Número GVHP 0.4700.
 - Hornos
 - Jeringas de inyección
 - Llenadora de líquidos y selladora de mordazas y soplete
 - Pipetas volumétricas
 - Potenciómetro
 - Probetas, termómetros, vasos de precipitar,
 - Refrigeradora

7.6 PROCEDIMIENTO

- Revisión bibliográfica.
- Se hicieron las especificaciones para el producto patrón y se ensayaron las técnicas y metodologías de análisis correspondientes.
- Etapa de fabricación de la solución patrón para uso oral de complejo "B".
- Se realizó el análisis inicial (0 días) del lote patrón de solución a base de complejo "B".

- Etapa de envasado de la solución patrón en los envases de los materiales de vidrio tipo I y PVC.
- Se ingresaron las muestras de la solución patrón a base de complejo “B” envasadas en material de PVC y vidrio tipo I, a los efectos de la cámara de estabilidad.
- Se efectuó el análisis químico de las muestras a los 30,90 y 180 días.
- Se determinaron las observaciones físicas y organolépticas durante el tiempo establecido.
- Análisis de los resultados obtenidos.
- Realización del informe final.

7.6.1 Información del lote patrón a emplear en el estudio de los materiales de envase a través del modelo de estabilidad acelerada:

Material de envase – empaque: ampollas de PVC y vidrio tipo 1, de 10 mL de volumen.

Cada 10 mL de solución contienen:

Componentes	Cantidad	Unidades
Piridoxina HCl	1.0000	mg
Tiamina HCl	1.0000	mg
Cianocobalamina	0.1000	mg
Metilparabeno sódico	0.0180	mg
Propilparabeno sódico	0.0020	mg
Agua destilada csp	10.0000	mL

7.6.2 Condiciones del estudio para la evaluación de los materiales de envase a través del modelo de estabilidad acelerada:

La evaluación de la protección que confieren los dos diferentes materiales de envase, se realizó a través del modelo de estudios de estabilidad

acelerada, sometiendo la solución patrón contenida en ampollas de PVC y vidrio tipo I, en una cámara de estabilidad bajo las siguientes condiciones (15):

Parámetros	Intervalo
Temperatura	40°C ± 2°C

7.6.3 Plan de Muestreo

Planeación	Especificaciones			
Tiempos de muestreo	Inicial	30 días	90 días	180 días
Número de muestras para el estudio	50 ampollas de 10 mL, por cada tipo de envase			
Número de muestras analizadas por periodo	10 ampollas de 10 mL por cada tipo de envase			

7.6.4 Métodos Analíticos para la cuantificación e identificación de los principios activos:

Para el análisis químico se utilizó el método de Cromatografía Líquida de Alta Presión (CLAR ó HPLC por sus siglas en inglés) como método analítico para la identificación y cuantificación de las vitaminas hidrosolubles tiamina y piridoxina, y la espectrofotometría UV/Visible para la identificación y determinación de la cianocobalamina, presentes en las ampollas llenadas con la formulación patrón de la solución para uso oral de vitaminas del complejo "B", según los métodos de cuantificación cromatográficos y espectrofotométricos propuestos; comparando con solución placebo y estándares de concentración conocida (16,17).

7.6.5 Especificaciones de la solución patrón de complejo B

Análisis Físico:

Características	Parámetros
Descripción	Solución líquida translúcida
Color	Ligeramente rojo pálido
Olor	Característico Complejo B
pH	3.0-5.0

Análisis Químico:

Principio Activo	Concentración
Cianocobalamina	0.1 mg/mL
Piridoxina HCl	10 mg/mL
Tiamina HCl	10 mg/mL

7.6.6 Modelo de tabla de recopilación de resultados

Tiempo (días)	% Cianocobalamina	% Piridoxina	% Tiamina
0			
30			
90			
180			

7.6.7 Método de análisis cuantitativo por cromatografía líquida de alta presión:

El equipo utilizado es un cromatógrafo líquido de alta presión ELITE LaCrhom conformado de las siguientes partes:

1. Computadora.
2. Impresora.

3. Módulo de bomba L-2130.
4. Módulo de automuestreador L-2200
5. Módulo de horno y columna L-2300
6. Módulo de detector UV L-2400
7. Módulo de organizador L-2000

El cromatógrafo es de cuatro canales; A, B, C y D, en los cuales se colocaron los siguientes solventes:

A: Agua.

B: Acetonitrilo.

C: Fase móvil.

D: Metanol.

8. Columna:
 - LiChroCART 250-4
 - Cat. 1.50984
 - LiChrospher 60
 - RP-select B (5 μ m)
 - Lote: L 165018
 - No. 054552
9. Precolumna:
 - LiChroCART 4-4
 - LiChrospher 60 RP-select B (5 μ m)

7.6.7.1 Acondicionamiento de la columna:

Se utilizó una nueva columna que se acondicionó previamente a ser utilizada durante horas con metanol puro, a un flujo de 1.0 mL/minuto. El programa de acondicionamiento de la columna fue de la siguiente forma, con los solventes previamente filtrados:

Tiempo Minutos	Canal A % Agua	Canal B % Acetonitrilo	Canal C % Fase móvil	Flujo mL/min
0	0	100	0	1
30	0	100	0	1
45	73	27	0	1
50	73	27	0	1
60	0	5	95	1
65	0	25	75	1

Se procedió a acondicionar en forma manual el HPLC, con 75% de la fase móvil y 25% de acetonitrilo a flujo de 1 mL/minuto, hasta que se prepararon las muestras para realizar la secuencia de las lecturas, programando el orden de las muestras.

7.6.7.2 Preparación de la fase móvil, buffer pH: 2.2.

Se pesaron 0.6804 gramos de KH_2PO_4 y 0.5506 gramos de AHS (ácido heptanosulfónico), disolviendo en agua desmineralizada en un balón volumétrico de 500 mL y llevar a volumen de aforo con agua desmineralizada.

Se midió el pH inicial para llevarlo a un pH=2.2 con solución de ácido ortofosfórico.

Se realizó la mezcla y colocación de la solución en el canal D (18).

7.6.7.3 Preparación del estándar.

Se pesaron 0.0250 gramos de estándar de tiamina clorhidrato USP con exactitud, para luego agregar en un balón volumétrico de 25 mL y disolver con fase móvil.

Se pesaron 0.0250 gramos de piridoxina clorhidrato USP, se disolvieron en el mismo balón volumétrico de 25 mL donde se disolvió la tiamina y se llevó a volumen de aforo con fase móvil. La concentración resultante del

estándar de tiamina clorhidrato fué de 1.0 mg/mL, la concentración de piridoxina clorhidrato fué de 1.0 mg/mL.

Se filtró la muestra con un filtro de 0.45 μm en un vial del cromatógrafo y se procedió a colocarla en el automuestreador (19).

7.6.7.4 Preparación de la muestra.

Se midió 1 mL de la solución patrón para transferir a un balón volumétrico de 10 mL, se llevó a volumen con la fase móvil para así obtener una concentración aproximada de 1 mg/mL de tiamina HCl y piridoxina HCl (18).

Se filtró la muestra con un filtro de 0.45 μm en un vial del cromatógrafo y se procedió a colocarla en el automuestreador.

7.6.7.5 Detector.

Se utilizó un detector ultravioleta a una longitud de onda de 280 nm.

7.6.7.6 Lavado de columna.

TIEMPO MINUTOS	CANAL A % Agua	CANAL B % Acetonitrilo	CANAL C % Fase móvil
0	0	25	75
15	100	0	0
75	100	0	0
90	0	100	0
120	0	100	0

El flujo es de 1 mL/min, y programar el apagado de la bomba al transcurrir el tiempo de lavado.

7.6.7.7 Cálculos.

Los cálculos se realizaron en base al tamaño del área de la señal tanto del estándar como de la muestra de la siguiente manera: (20)

$$C_m = \frac{A_{mx} \times Conc. Std.}{A_{Std}}$$

Donde:

C_m = concentración de la muestra.

A_{mx} = área de la muestra.

$Conc. Std.$ = concentración del estándar.

A_{Std} = área del estándar.

7.6.8 Método de análisis cuantitativo espectrofotométrico de la cianocobalamina.

El equipo de espectrofotometría contó con las siguientes partes:

1. Celdas de cuarzo.
2. Computadora.
3. Espectrofotómetro marca Perkin Elmer.
4. Impresora.

7.6.8.1 Preparación del estándar.

Se pesaron 0.0160 gramos de estándar de cianocobalamina USP con exactitud, para agregar en un balón volumétrico de 25 mL, disolver con agua desmineralizada y llevar a volumen de aforo. Se tomó una alícuota de 4 mL de la solución anterior y se transfirió a un balón volumétrico de 25 mL, se llevó a volumen de aforo y se mezcló. La concentración resultante del estándar de cianocobalamina fué de 0.1024 mg/mL.

Se lavó la celda de cuarzo con agua desmineralizada y se llenó con la solución estándar hasta la marca de llenado. Se procedió a tomar la lectura de la solución estándar en el espectrofotómetro, utilizando agua desmineralizada como solución blanco.

7.6.8.2 Preparación de la muestra.

Se midió 1 mL de la solución patrón para transferir a un balón volumétrico de 10 mL, llevar a volumen con agua desmineralizada para así obtener una concentración aproximada de 0.1 mg/mL de cianocobalamina (18).

Se procedió a lavar la celda de cuarzo con agua desmineralizada y llenar con la solución patrón hasta la marca de llenado. Se tomó la lectura de la solución patrón en el espectrofotómetro, utilizando agua desmineralizada como solución blanco.

7.6.8.3 Detector.

Se utilizó un detector UV/Visible a una longitud de onda de 550 nm.

7.6.8.4 Cálculos.

Los cálculos se realizaron en base al tamaño del área de la señal tanto del estándar como de la muestra de la siguiente manera:

$$C_m = \frac{A_{mx} \times Conc. Std.}{A_{Std}}$$

Donde:

- C_m = concentración de la muestra.
- A_{mx} = área de la muestra.
- Conc.Std. = concentración del estándar.
- A_{Std} = área del estándar.

7.6.8.5 Determinación del pH de la solución patrón.

Se determinó el valor de pH de la solución patrón inicial al tiempo 0 y posteriormente a los tiempos de 30, 90, 180 días. Se determinó el pH inicial o día 0 a una temperatura de 25°C y, en el caso de las determinaciones a los diferentes tiempos, se llevaron a temperatura de 25°C para posteriormente determinarles el valor del pH reportado en la tabla de resultados.

8. RESULTADOS

8.1 Solución patrón para ensayo de evaluación de materiales de envase:

Se realizó un análisis físico y organoléptico de la solución patrón al momento de su fabricación; los parámetros fueron establecidos de acuerdo a la revisión bibliográfica realizada.

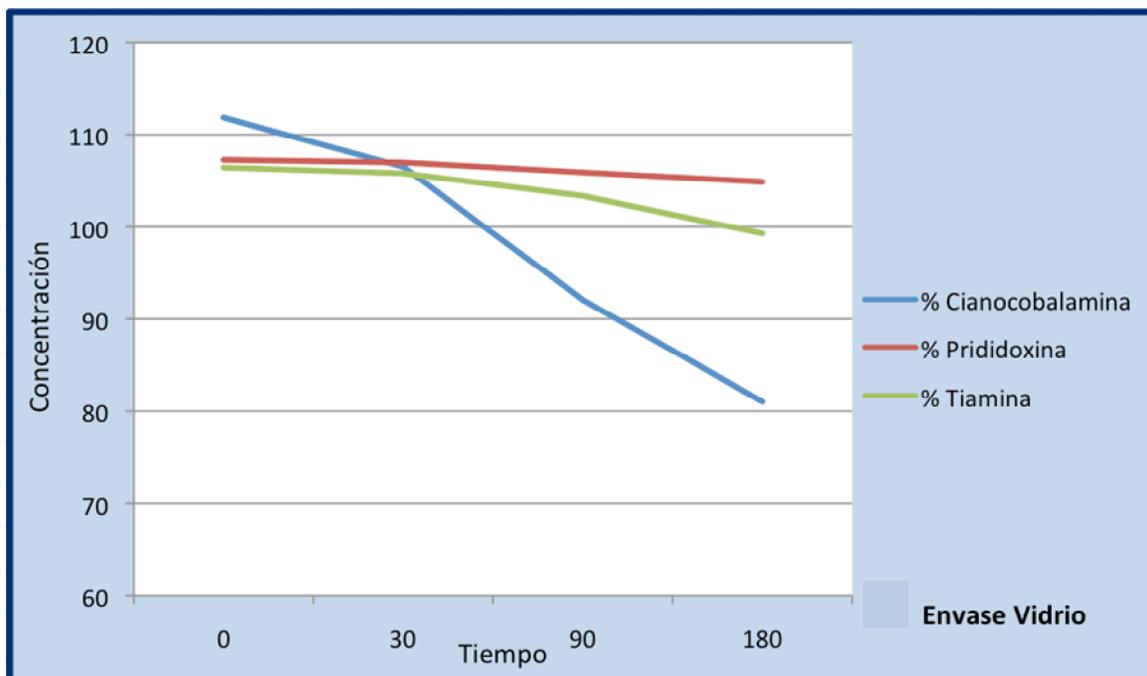
Características	Parámetros	Análisis inicial
Descripción	Solución líquida translúcida	Cumple
Color	Ligeramente rojo pálido	Cumple
Olor	Característico Complejo B	Cumple
pH	3.0-5.0	3.35

8.2 Evaluación de la ampolla de vidrio tipo I, mediante la concentración de vitaminas en la solución patrón para ensayo:

Se realizó un análisis químico de la solución patrón, previo a someterla a las condiciones de la cámara de estabilidad, mediante las técnicas analíticas propuestas, para determinar la concentración, en porcentaje, de los principios activos y que se identificó como tiempo inicial o tiempo 0. Posteriormente, se realizaron de la misma forma determinaciones de los principios activos a los 30, 90 y 180 días a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ para el envase de vidrio tipo I.

Tiempo (días)	% Cianocobalamina	% Piridoxina	% Tiamina
0	111.84	107.25	106.41
30	106.49	106.96	105.77
90	92.08	105.87	103.33
180	81.04	104.84	99.28

Gráfica No.1: degradación de la concentración de las vitaminas del complejo “B”, en función del tiempo, para el envase de vidrio tipo I.

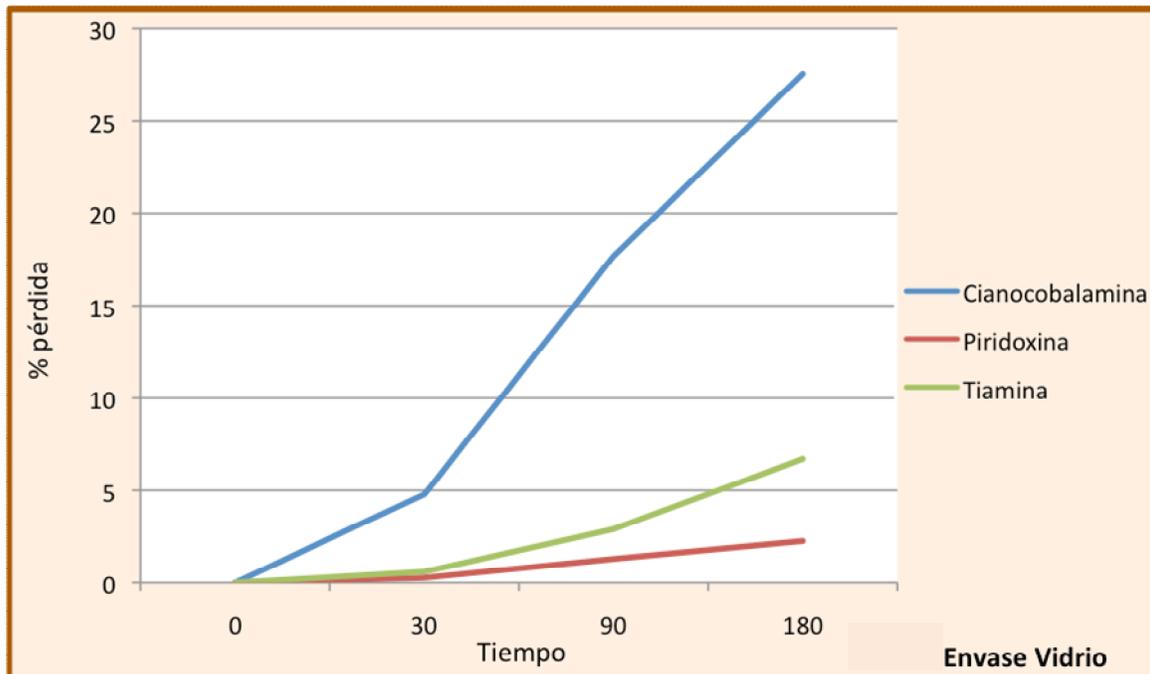


8.2.1 Evaluación de la ampolla de vidrio tipo I, porcentaje de pérdida:

En la gráfica siguiente se observa el porcentaje de pérdida de cada principio activo de la solución patrón, calculado de la pérdida por degradación en la cámara de estabilidad y la forma que fue aumentando respecto al tiempo.

Tiempo (días)	Cianocobalamina % pérdida	Piridoxina % pérdida	Tiamina % pérdida
0	0.00	0.00	0.00
30	4.78	0.27	0.60
90	17.67	1.29	2.89
180	27.54	2.25	6.70

Gráfica No.2: porcentaje de pérdida de la concentración de las vitaminas del complejo "B", en función del tiempo, para el envase de vidrio tipo I.

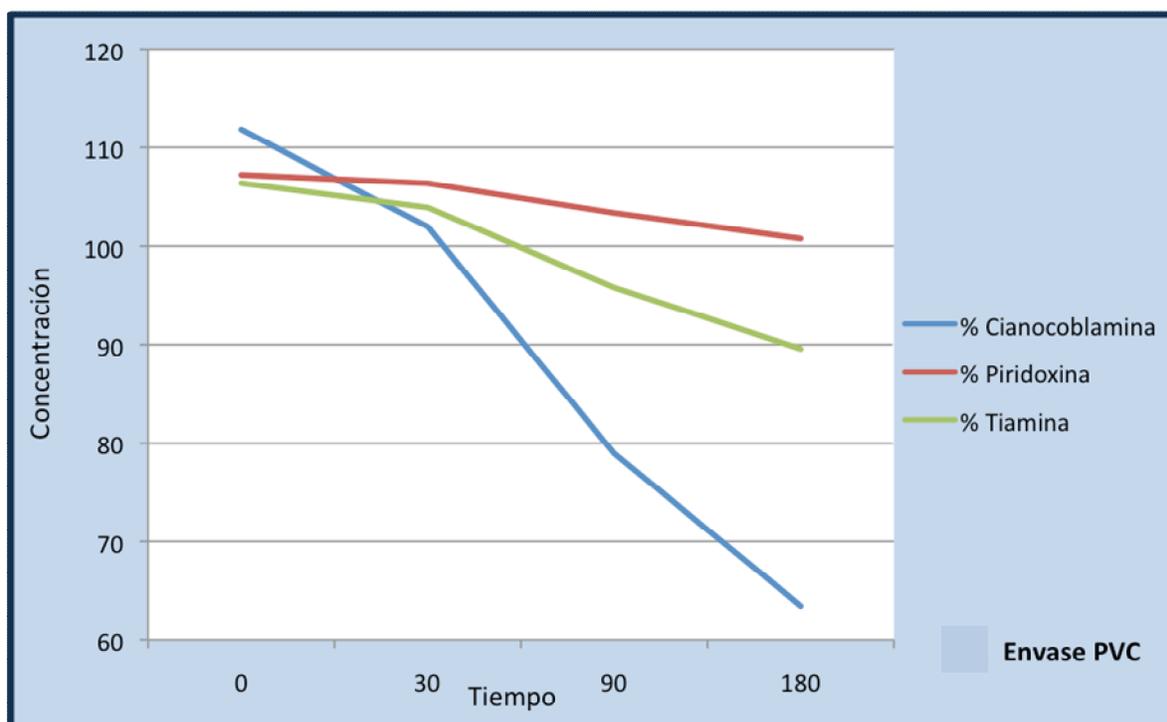


8.3 Evaluación de la ampolla de PVC, mediante la concentración de vitaminas en la solución patrón para ensayo:

Se realizó un análisis químico de la solución patrón, previo a someterla a las condiciones de la cámara de estabilidad, mediante las técnicas analíticas propuestas, para determinar la concentración, en porcentaje, de los principios activos y que se identificó como tiempo inicial o tiempo 0. Posteriormente, se realizaron de la misma forma determinaciones de los principios activos a los 30, 90 y 180 días a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ para el envase de PVC.

Tiempo (días)	% Cianocobalamina	% Piridoxina	% Tiamina
0	111.84	107.25	106.41
30	101.95	106.40	103.92
90	78.94	103.36	95.78
180	63.46	100.75	89.57

Gráfica No.3: degradación de la concentración de las vitaminas del complejo "B", en función del tiempo, para el envase de PVC.

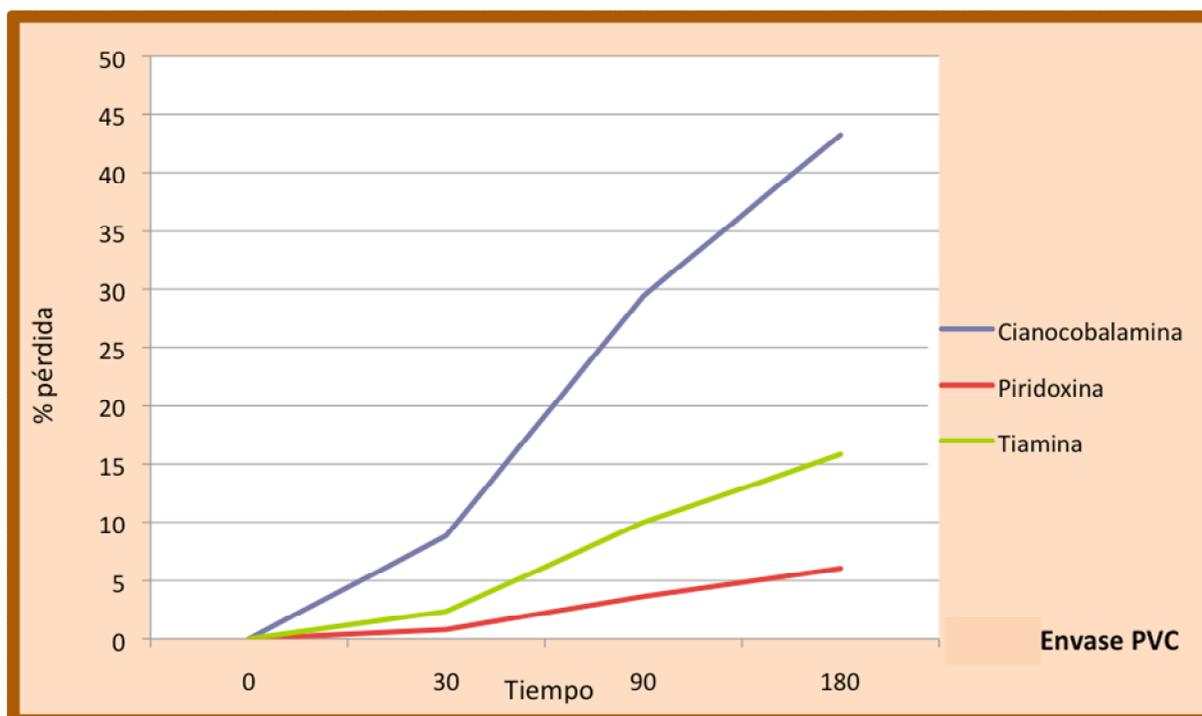


8.3.1 Evaluación de la ampolla de PVC, porcentaje de pérdida:

El porcentaje de pérdida para el envase de PVC, fue calculado de la misma forma que para el envase de vidrio tipo I, de forma que fue posible comparar la degradación de la solución patrón en ambos tipos de envase respecto al porcentaje de pérdida de los principios activos en cada tipo de envase.

Tiempo (días)	Cianocobalamina % pérdida	Piridoxina % pérdida	Tiamina % pérdida
0	0.00	0.00	0.00
30	8.84	0.79	2.34
90	29.42	3.63	9.99
180	43.26	6.06	15.83

Gráfica No.4: porcentaje de pérdida de la concentración de las vitaminas del complejo "B", en función del tiempo, para el envase de PVC.



8.4 Evaluación del pH de la solución patrón en los diferentes tipos de envase y tiempos de ensayo a 25°C:

Se relizaron determinaciones del pH de la solución patrón, previo a someterla a las condiciones de la cámara de estabilidad, a los 30, 90 y 180 días; donde se observa el aumento del pH en función del tiempo para cada tipo de envase. La determinación al tiempo 0 fue realizada a 25°C, al igual que las determinaciones a los 30, 90 y 180 días.

Días	pH PVC	pH vidrio tipo I
0	3.35	3.35
30	3.61	3.58
90	4.11	4.04
180	4.97	4.88

Gráfica No.5: aumento del pH en función del tiempo de degradación, para el envase de vidrio tipo I y el envase de PVC.



9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El desarrollo del trabajo experimental se llevó a cabo en dos etapas diferentes, en la primera etapa se formuló, envasó y analizó la solución patrón para los ensayos en sus envases y en la segunda etapa se evaluó la calidad de protección que presenta el envase de polivinilcloruro (PVC) respecto al envase de borosilicato (vidrio tipo I), conteniendo una solución patrón a base de complejo "B", tomando como base los parámetros de las especificaciones de la solución patrón y la estabilidad de las vitaminas seleccionadas y expuestas bajo las condiciones de temperatura definidas en la cámara de estabilidad durante seis meses.

Para el análisis se empleó la cromatografía HPLC para la cuantificación de las vitaminas tiamina y piridoxina, y espectrofotometría UV/visible para la determinación de cianocobalamina.

Se procedió a la selección de los modelos cinético-matemáticos, de orden "cero" o "uno", que mejor describan la evolución de los diferentes indicadores físico-químicos (concentración de vitaminas), así, como los parámetros de las ecuaciones de deterioro, basados en el modelo de Arrhenius.

Para ello, se sometieron a una temperatura de 40°C, con el fin de observar y obtener el tiempo estimado de vida útil para la solución patrón envasada en los materiales evaluados a la condición de temperatura estudiada, según la Norma COGUANOR.

Se observaron casos en los que existió un deterioro en el envase de PVC, como deformaciones y rupturas que ocasionaron la pérdida de la solución patrón que contenían; dicho suceso se clasificó como una respuesta negativa del envase ante las condiciones de estabilidad que se esperan adecuados para el envase primario que debe prestarle protección a su contenido; de igual forma se pudo

observar deterioro de la solución patrón con un cambio evidente en su coloración de un color rojo pálido a un color café.

Para el análisis por HPLC, se estabilizó el sistema por medio de un gradiente de acetonitrilo y solución buffer de fosfato de potasio 30 mM, pH 2.2. Las condiciones iniciales del gradiente para la fase móvil fueron 6 % de acetonitrilo y un 94 % de buffer fosfato que se mantuvieron de manera isocrática durante los primeros 5 minutos. Posteriormente la concentración del acetonitrilo fue en aumento lineal hasta un 25 % durante 20 minutos.

El tiempo de adquisición de datos fue de 30 minutos y el volumen de inyección fue de 20 μ L. La absorbancia de la tiamina y la piridoxina en elución fue monitoreada por un detector de ultravioleta a 280 nm de longitud de onda. La identificación de los picos se basó en el tiempo de retención, comparando los picos de los patrones con las muestras problema.

Es importante comentar que entre los factores que afectan la estabilidad de la solución patrón de vitaminas del complejo "B", se encuentra la incompatibilidad propia de las mismas vitaminas, es decir, la reacción de unas con otras causando su degradación. La tiamina clorhidrato se degrada con el aumento de la temperatura formando azufre elemental y tiocromo 4-metil-5-(β -hidroxietil) tiazol, que reacciona con la cianocobalamina, degradándola, lo cuál explica su mayor degradación con respecto a la tiamina y a la piridoxina.

Para fines prácticos de cuantificación, la concentración de cianocobalamina fue aumentada en la etapa de formulación de la solución patrón, lo que fue de utilidad para contrarrestar en cierta medida la degradación que tiene la cianocobalamina respecto a los productos de degradación de la tiamina. Por lo anteriormente expuesto, es recomendable agregar un exceso de cianocobalamina en las formulaciones de vitaminas del complejo "B" que contienen tiamina.

La actividad microbiológica no solo afecta la calidad de las preparaciones farmacéuticas, sino que también afecta de manera negativa su estabilidad, por lo que en la formulación de la solución patrón se han añadido presevantes que no presentan reactividad con ninguna de las vitaminas estudiadas, sin embargo es importante mencionar para estudios posteriores que los parabenos, preservantes utilizados, interfieren en la cuantificación cromatográfica.

Se procedió, en la preparación de la solución patrón, siguiendo en todo momento las buenas prácticas de laboratorio y de fabricación (BPL y BPM), de acuerdo con los resultados obtenidos en la cuantificación de tiamina, piridoxina y cianocobalamina, se observó por medio de la comparación de las concentraciones en los dos diferentes tipos de envase, que la mayor degradación de las tres vitaminas se da en las ampollas de PVC, en las cuales también se observó el deterioro de algunas ampollas como deformación del envase y, en algunos casos, ruptura del material ocasionando la expulsión de su contenido, estas no fueron tomadas en cuenta para la realización de los análisis físicos y químicos correspondientes. Por lo anterior, se concluye que el PVC como material de empaque primario, no provee la protección equivalente respecto a la del vidrio tipo I, que es el que confiere la máxima protección.

El pH de la solución patrón varió en función del tiempo y la degradación de los principios activos, como se observa en la gráfica No.5, así como en los dos diferentes tipos de envase, donde se observó un ligero aumento en el pH de la solución contenida en las ampollas de PVC. Dicho aumento no afecta directamente las concentraciones de las vitaminas, ya que se mantienen los valores de pH, en ambos tipos de envase, dentro de los límites de la especificación, en los cuales no se observa una descomposición de ninguna de las vitaminas estudiadas. La variación del pH que se observó entre la solución patrón contenida en las ampollas de PVC y las ampollas de vidrio tipo I, indica que el pH de la solución patrón es más estable al encontrarse en el envase de vidrio tipo I, mientras que es más inestable en el envase de PVC.

En los estudios de estabilidad, el factor de pH, como en este caso, es un indicador del grado de degradación o inestabilidad de las soluciones, por lo que es importante mencionar que el valor de un pH básico puede ocasionar la precipitación de las vitaminas estudiadas en solución acuosa y, como se observa en el presente estudio, dicho valor aumenta con el tiempo en ambos tipos de envase, por lo que se debe tomar en consideración que el pH debe de monitorearse y controlarse, tanto en la etapa de formulación como en la realización de estudios de estabilidad para especialidades farmacéuticas que contengan vitaminas del complejo "B".

Se realizó la determinación de las concentraciones de las vitaminas del complejo "B", a los tiempos especificados, comparando cada uno de los resultados para cada vitamina y su comportamiento cinético dentro del envase evaluado, como se muestra en las gráficas No.1 y No.3, con lo cual se realizó una comparación entre la degradación y el porcentaje de pérdida (gráficas No.2 y No.4), para la solución patrón, contenida en cada tipo de envase y se determinó que el envase de PVC muestra un mayor porcentaje de degradación de la concentración de las vitaminas del complejo "B" respecto al envase de vidrio tipo I y, por lo tanto, es inferior el tipo de protección que éste brinda a la solución patrón.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, se concluyó que las cualidades de protección que presentan los envases de polivinilcloruro (PVC) frente al de borosilicato (vidrio tipo I), para una solución patrón de uso oral a base del complejo "B", no son equivalentes en su comportamiento cinético de degradación, al ser sometidos a las mismas condiciones de temperatura en una cámara de estabilidad durante seis meses, según las condiciones para los estudios de estabilidad acelerados indicados por el Reglamento Técnico Centroamericano.

10. CONCLUSIONES

- 10.1** Al analizar las características y el comportamiento de la solución patrón a base de complejo "B", sometida a las condiciones de operación en una cámara de estabilidad por un período de tiempo determinado, se comprobó que existe un cambio en la coloración, en el pH y en la concentración de los activos de la misma, en ambos tipos de envases estudiados.
- 10.2** Los envases deborosilicato (vidrio tipo I), presentan un comportamiento de degradación o inestabilidad de la solución patrón a base de las vitaminas del complejo "B" a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, determinándose que éste envase presenta la menor degradación, es decir, es el material que presenta mayor protección a la solución patrón, tal y como se esperaba y como es descrito en el marco teórico.
- 10.3** Los envases de polivinilcloruro (PVC), presentan un comportamiento de degradación o inestabilidad de la solución patrón a base de las vitaminas del complejo "B" a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, determinándose que el envase de PVC presenta la mayor degradación, es decir, es el material que presenta menor protección a la solución patrón.
- 10.4** La calidad de protección que presenta el envase de polivinilcloruro (PVC) respecto al envase de borosilicato (vidrio tipo I), a través de la solución patrón, tomando como base los parámetros de las especificaciones iniciales, se pudo determinar que el material de PVC presenta deficiencias en relación al vidrio tipo I, presentando menor protección, encontrándose una mayor degradación, mayor variación de pH, cambios de coloración, riesgo de derrame y mayor posibilidad de exposición con el medio externo debido a defectos en el cierre.

10.5 Las cualidades de protección que presentan los envases de polivinilcloruro (PVC) frente al de borosilicato (vidrio tipo I), para una solución patrón de uso oral a base del complejo “B”, no son equivalentes en su comportamiento cinético de degradación, al ser sometidos a las mismas condiciones de temperatura en una cámara de estabilidad durante seis meses, según las condiciones para los estudios de estabilidad acelerados indicados por el Reglamento Técnico Centroamericano.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1 Agregar excesos de las vitaminas del complejo “B” para la preparación de especialidades farmacéuticas envasadas en PVC, dado que como envase presenta menor protección que el vidrio tipo I.
- 11.2 Considerar que el pH debe de monitorearse y controlarse, tanto en la etapa de formulación como en la realización de estudios de estabilidad para especialidades farmacéuticas que contengan vitaminas del complejo “B”, ya que valores de pH elevados pueden causar la precipitación de las vitaminas en solución acuosa y, como se observa en los resultados del estudio, dicho valor aumenta con respecto al tiempo.
- 11.3 Tomar en cuenta en los estudios de preformulación farmacéutica el tipo de envase primario, dado que a pesar de que se busca la reducción de costos o máximo rendimiento en la mayoría de casos, es muy posible que como en el presente trabajo se encuentren desventajas que puedan incidir sobre la calidad del mismo.
- 11.4 Hacer un estudio microbiológico del comportamiento del envase de PVC, con soluciones patrón, sometidas a condiciones severas de temperatura y estabilidad.
- 11.5 Continuar con este tipo de investigaciones, ampliándola a otros tipos de materiales de envase, para conocer la estabilidad que estos presentan para las diferentes formas y preparaciones farmacéuticas.

12. REFERENCIAS

1. Reglamento Técnico Unión Aduanera Centro América. R-UAC 11.01.04:02 . PRODUCTOS FARMACEUTICOS. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO. Editado por: Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología, CONACYT. Comisión Guatemalteca de Normas, COGUANOR. Ministerio de Fomento, Industria y Comercio, MIFIC. Secretaría de Industria y Comercio, SIC.
2. Villela Ponce, Bertha. ANALISIS COMPARATIVO DE ESTABILIDAD ACELERADA Y ESTABILIDAD A LARGO PLAZO DE EMULSIONES COSMETICAS. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Junio 2002.
3. Reglamento Técnico Unión Aduanera Centro América. R-UAC 11.01.02:02 . PRODUCTOS FARMACEUTICOS. ETIQUETADO DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS PARA USO HUMANO. Editado por: Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología, CONACYT. Comisión Guatemalteca de Normas, COGUANOR. Ministerio de Fomento, Industria y Comercio, MIFIC. Secretaría de Industria y Comercio, SIC.
4. Mejicanos López, Rosa María. ANALISIS COMPARATIVO DE DOS METODOS DE ESTABILIDAD ACELERADA UTILIZANDO EMULSIONES ACEITE EN AGUA Y AGUA EN ACEITE. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Marzo 2000.
5. Tello López, Brenda. ESTABILIDAD ACELERADA DE DICLOXACICLINA SUSPENSION PARA RECONSTITUIR POR CROMATOGRFIA LIQUIDA DE ALTA RESOLUCION. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Enero1996.

6. Calderón Márquez, Nora. EVALUACION DE LA ESTABILIDAD FISICOQUÍMICA DEL SULFATO FERROSO EN JARABES DE MANUFACTURA EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA NACIONAL. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Julio 1994.
7. Sapón Choz, Ana Patricia. ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA EN CUATRO FORMULACIONES DE ELIXIR DE ACETAMINOFEN. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Agosto 1992.
8. Dávila Hernández, Miriam del Rosario. DETERMINACION DE LA ESTABILIDAD QUIMICA DE LA GLUCOSA POR MEDIO DE PRUEBAS DE ESTABILIDAD ACELERADA EN SALES DE REHIDRATACION ORAL , EMPACADAS EN SOBRES DE POLIETILENO Y FABRICADAS POR LAPROMED. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Junio 1991.
9. Goodman & Gilman. LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA. Novena Edición. McGraw-Hill Interamericana. México. 1996 (683-684)
10. Page W. et al. Hoffman. FARMACOLOGÍA INTEGRADA. Harcourt. España. 1993. (489)
11. Callister W. et al. INTRODUCCIÓN A LA CIENCIA E INGENIERÍA DE LOS MATERIALES. Volumen 1. Reverté, España. 2007. (432)
12. Martínez Mendoza, J. I. FIJACIÓN DE CONTAMINANTES METÁLICOS PROVENIENTES DE RESIDUOS INDUSTRIALES MEDIANTE EL PROCESO DE VITRIFICACIÓN. Tesis Licenciatura. Ingeniería Química con área en Ingeniería de Procesos. Departamento de Ingeniería Química y Alimentos,

Escuela de Ingeniería y Ciencias, Universidad de las Américas Puebla, México.
Mayo, 2006.

13. Fuentelsaz Gallego, Carmen, et al. ELABORACIÓN Y PRESENTACIÓN DE UN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN Y UNA TESINA. Universitat Barcelona, España. 2006. (40-44)
14. Tamayo, Mario. EL PROCESO DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA. Limusa, México. 2004. (263-305)
15. Comisión Guatemalteca de Normas. NORMA OBLIGATORIA GUATEMALTECA PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano. COGUANOR 11.01.04:04. Guatemala. 2004. (2-16)
16. FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA. FORMULARIO NACIONAL. Edición XXXI. Versión en español. 2008. Estados Unidos.
17. Jiménez F, et. al. CONCEPTOS BÁSICOS SOBRE ESTABILIDAD. Universidad de Colombia. Facultad de Ciencias. Departamento de Farmacia. Colombia. 2008.
18. Skoog, Leary. ANÁLISIS INSTRUMENTAL. 4a. Edición. McGraw-Hill. España. 1994. (857)
19. The United States Pharmacopeial Convention, 2003. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA XXVI, THE NATIONAL FORMULARY XX. Compendia of Standards. USA. (554, 2011-2012).
20. Gilbert H. Ayres. ANÁLISIS QUÍMICO CUANTITATIVO. University of Texas, Austin, Harla, México. 1994. (287, 522)

- 21.** ICH-FDA Guidelines For the photostability testing of new drug substances and products. GUIA DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS. Federal Register. Volumen 62, No. 95. Estados Unidos. 1997. Disponible en: <http://www.netsalud.sa.cr/ms/drc/Guiavalidacion.DOC>

- 22.** Cooper M. QUALITY CONTROL IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY. New York: Academic Press. Vol. I 245p. Vol. II. Estados Unidos. 1972.(332)

- 23.** Quattrocchi O.A. et al. INTRODUCCIÓN A LA HPLC, APLICACIÓN Y PRÁCTICA. Artes Gráficas Farro, Argentina. 1992. (219)

- 24.** Organismo Legislativo, Congreso de la República de Guatemala. CÓDIGO DE SALUD. Decreto 90-97. Artículo 1-6. Guatemala. 1997.

13. ANEXOS

13.1 ANEXO No. 1

PREPARACIÓN DE FORMULACIÓN PATRÓN

Solución Patrón de Complejo "B" en envases de PVC y vidrio tipo I:

Preparación de la solución patrón:

Procedimiento:

- Pesar 5 g de vitamina B1 y B6, y 0.50 mg de vitamina B12 de pureza conocida.
- Preparar 2.5 litros de solución patrón, agregar las vitaminas a 1.0 litro de agua destilada y agitar hasta disolución completa; calentar 1.0 litro de agua destilada y agregarle los parabenos hasta completar la disolución, enfriar a temperatura ambiente y agregarle las vitaminas del complejo "B", aforar a 2.5 litros con agua destilada para tener una solución patrón de concentración conocida según la formulación propuesta.
- Llenar las ampollas de PVC y vidrio tipo I con la formulación patrón a 10.0 mL cada una.
- Efectuar la cuantificación de los componentes del complejo "B" formulados al tiempo 0, o inicial para cada parámetro, por medio de cromatografía de alta presión, HPLC.
- Estandarizar el método analítico propuesto para la cuantificación por medio de HPLC (21, 22).

13.2 ANEXO No. 2

Modelo de registro para resultados**Nombre genérico:** Complejo "B"**Concentración:** 30 mg/ 5 ml**No. Lote:** Patrón 1**Fecha de fabricación:**

	Datos teóricos	Iniciales 0 días	30 días	90 días	180 días
Concentración	90-110%				
Apariencia	Líquido fluido y claro				
Color	Ligeramente rojo pálido				
Olor	Característico				
pH	3.0 – 5.0				

Según los parámetros especificados en la USP 31 (16).

13.3 ANEXO No. 3

MARCO LEGAL

DECRETO NUMERO 90- 97 EL CONGRESO DE LA REPUBLICA DE GUATEMALA

ARTICULO 1. DEL DERECHO A LA SALUD. Todos los habitantes de la República tienen derecho a la prevención, promoción, recuperación y rehabilitación de su salud, sin discriminación alguna.

ARTICULO 2. DEFINICION. La salud es un producto social resultante de la interacción entre el nivel de desarrollo del país, las condiciones de vida de las poblaciones y la participación social, a nivel individual y colectivo, a fin de procurar a los habitantes del país el más completo bienestar físico, mental y social.

ARTICULO 3. RESPONSABILIDAD DE LOS CIUDADANOS. Todos los habitantes de la República están obligados a velar, mejorar y conservar su salud personal, familiar y comunitaria, así como las condiciones de salubridad del medio en que viven y desarrollan sus actividades.

ARTICULO 4. OBLIGACION DEL ESTADO. El Estado, en cumplimiento de su obligación de velar por la salud de los habitantes y manteniendo los principios de equidad, solidaridad y subsidiaridad, desarrollará a través del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social en coordinación con las instituciones estatales centralizadas, descentralizadas y autónomas, comunidades organizadas y privadas, acciones de promoción, prevención, recuperación y rehabilitación de la salud, así como las complementarias pertinentes, a fin de procurar a los guatemaltecos el más completo bienestar físico, mental y social. Asimismo, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social garantizará la prestación de servicios gratuitos a aquellas personas y sus familias, cuyo ingreso personal no les permita costear parte o la totalidad de los servicios de salud prestados.

ARTICULO 5. PARTICIPACION DE LA COMUNIDAD. El Estado garantizará el ejercicio del derecho y el cumplimiento del deber de la comunidad de participar en la administración parcial o total de los programas y servicios de salud. Para fines de este Código, en lo sucesivo la administración comprenderá la planificación, organización, dirección, ejecución, control y fiscalización social.

ARTICULO 6. INFORMACIÓN SOBRE SALUD Y SERVICIOS. Todos los habitantes tienen, en relación con su salud, derecho al respeto a su persona, dignidad humana e intimidad, secreto profesional y a ser informados en términos comprensibles sobre los riesgos relacionados con la pérdida de la salud y la enfermedad y los servicios a los cuales tienen derecho.

ARTICULO 7. LEY DE OBSERVANCIA GENERAL. El presente Código es ley de observancia general, sin perjuicio de la aplicación de las normas especiales de seguridad social. En caso de existir dudas sobre la aplicación de las leyes sanitarias, las de seguridad social y otras de igual jerarquía, deberá prevalecer el criterio de aplicación de la norma que más beneficie la salud de la población en general. Igualmente, para los efectos de la interpretación de las mismas, sus reglamentos y de las demás disposiciones dictadas para la promoción, prevención, recuperación y rehabilitación de la salud de la población, privará fundamentalmente el interés social (24).

13.4 ANEXO No. 4

Reglamento Técnico Centroamericano. Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano. RTCA.11.01.04:05. ICS 11.120.10. Resolución No.148-2005 (COMIECO XXXIII).

**PRODUCTOS FARMACEUTICOS.
ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS PARA USO
HUMANO**

CORRESPONDENCIA: Este Reglamento no tiene correspondencia con ninguna norma internacional

ICS 11.120.10

RTCA 11.01.04:05

Reglamento Técnico de Unión Aduanera Centroamericana, editada por:

- Comisión Guatemalteca de Normas, COGUANOR
- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT
- Ministerio de Fomento, Industria y Comercio, MIFIC
- Secretaría de Industria y Comercio, SIC
- Ministerio de Economía, Industria y Comercio, MEIC

INFORME

Los respectivos Comités Técnicos de Normalización a través de los Entes de Normalización de los Estados Parte del Protocolo de Guatemala, son los organismos encargados de realizar el estudio o la adopción de los reglamentos técnicos. Están integrados por representantes de la Empresa Privada, Gobierno, Organismos de Protección al Consumidor y Académico Universitario.

Este Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:05 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamento para Uso Humano, fue adoptado por los Subgrupos de Medidas de Normalización y Medicamentos y Productos Afines de la Región Centroamericana. La oficialización de este Reglamento Técnico, conlleva la aprobación por el Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO).

MIEMBROS PARTICIPANTES DEL COMITÉ

Por El Salvador:

CONACYT

Por Guatemala:

COGUANOR

Por Nicaragua:

MIFIC

Por Costa Rica:

MEIC

Por Honduras:

SIC

1. Objeto

El objetivo del presente Reglamento es establecer las directrices para los estudios de estabilidad de los medicamentos, exigido como requisito en el proceso de registro sanitario o primera renovación, y en caso de cambios posteriores al registro, después de la fecha de publicación de este reglamento, para el establecimiento del período de validez, la fecha de vencimiento de cada lote y las condiciones de almacenamiento de cada producto.

2. Campo de aplicación

Las disposiciones de este reglamento son de aplicación para todos aquellos medicamentos fabricados en el territorio de los Estados Parte del Protocolo de Guatemala, así como todos aquellos importados a la misma, para determinar la vida útil de estos y para fines de registro sanitario.

Se exceptúan de la aplicación de este Reglamento los homeopáticos y las fórmulas magistrales.

3. Definiciones y terminología

3.1 Bracketing (Diseño de análisis de extremos): el diseño de un programa de estabilidad en el cual solo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño (por ejemplo concentración y tamaño de empaque), son analizados en todos los tiempos como en un diseño completo. El diseño asume que la estabilidad de cualquiera de los niveles intermedios está representada por los resultados de los extremos analizados. En otras palabras, cuando un medicamento tiene la misma forma cualitativa en el mismo material de envase, en presentaciones con diferentes concentraciones de fármaco, se puede presentar los resultados del estudio de estabilidad de las presentaciones con la menor y mayor concentración del fármaco.

3.2 Condiciones definidas de almacenamiento: condiciones específicas, diferentes a las condiciones normales de almacenamiento, que rotulan en el envase de los productos inestables a determinadas temperaturas y humedades o al contacto con la luz. Por eje. "Protéjase contra la luz" (exposición directa a la luz solar).

3.3 Condiciones normales o naturales de almacenamiento en estantería: almacenamiento en lugar seco, bien ventilado a temperatura entre 15° y 30° Centígrados.

3.4 Condiciones de almacenamiento controlado: almacenamiento a temperatura y humedad relativa de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y $65\% \pm 5\%$ respectivamente.

3.5 Condiciones de almacenamiento extremas: son aquellas condiciones que no cumplan con las condiciones normales o naturales de almacenamiento.

3.6 Estabilidad: es la capacidad que tiene un producto o un principio activo de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad establecidas.

3.7 Estudios de estabilidad: pruebas que se efectúan para obtener información sobre las condiciones en las que se deben procesar y almacenar las materias primas o los productos semielaborados o terminados, según sea el caso. Las pruebas de estabilidad también se emplean para determinar la vida útil del medicamento en su envase original y en condiciones de almacenamiento especificadas.

3.8 Estudios acelerados de estabilidad: estudios diseñados con el fin de aumentar la tasa de degradación química o física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento. Estos estudios tienen como objeto determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación o predecir la vida útil del medicamento, en condiciones normales de almacenamiento. El diseño de estos estudios puede incluir temperaturas elevadas, altas humedades y exposición a la luz intensa. Los resultados de estudio acelerados de estabilidad deben ser complementados por los estudios efectuados en condiciones de almacenamiento normales o en condiciones definidas de almacenamiento.

3.9 Estudios de estabilidad a largo plazo (tiempo real): son aquellos en que se evalúan las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el periodo de vencimiento bajo condiciones normales o definidas de almacenamiento.

3.10 Estudios de estantería: estudios diseñados para verificar la estabilidad del medicamento a partir de lotes de producción almacenados, bajo condiciones normales o naturales.

3.11 Envase/empaque primario: es todo material que tiene contacto directo con el producto, con la misión específica de protegerlo de su deterioro, contaminación o adulteración y facilitar su manipulación.

3.12 Envase/empaque secundario: es todo material que tiene contacto con uno o más envases primarios, con el objeto de protegerlos y facilitar su comercialización hasta llegar al consumidor final.

3.13 Fecha de expiración: fecha que señala el final del periodo de eficacia del o los principios activos del medicamento y a partir de la cual no deben administrarse; basándose en estudios de estabilidad.

3.14 Lote: es una cantidad específica de cualquier material que haya sido manufacturado bajo las mismas condiciones de operación y durante un periodo determinado, que asegura características y calidad uniforme dentro de ciertos límites especificados y es producido en un ciclo de manufactura.

3.15 Lote piloto: lote producido para fines experimentales, generalmente de menor tamaño que el lote de producción. Un lote piloto puede elaborarse para destinarlo a estudios de estabilidad, estudios clínicos, etc.

3.16 Matrixing (Diseño de análisis de matriz): es una técnica estadística que se emplea para llevar a cabo estudios de estabilidad en los que en cada tiempo de toma de muestras, solamente se analiza una fracción del total de muestras sometidas a las condiciones definidas para el estudio, de manera tal que en el siguiente tiempo de análisis se selecciona otro grupo de muestras diferentes y así sucesivamente hasta el final del estudio.

3.17 Medicamento o producto farmacéutico: es toda sustancia simple o compuesta, natural o sintética, o mezcla de ellas, con forma farmacéutica definida, destinada al diagnóstico, prevención, tratamiento, alivio o cura de enfermedades o síntomas asociados a ellas en los seres humanos.

3.18 Número de lote: es cualquier combinación de letras, números o símbolos que sirven para la identificación de un lote.

3.19 Período de validez: intervalo de tiempo en que se espera que un medicamento, después de su producción, permanezca dentro de las especificaciones aprobadas. Este período es utilizado para establecer la fecha de expiración individual de cada lote.

3.20 Período de validez comprobado: es el lapso de tiempo determinado mediante estudios de estabilidad en condiciones normales o naturales de almacenamiento o definidas por el fabricante, realizados con el producto envasado en su material de empaque / envase primario para comercialización. El período de validez está sujeto a cambios, que pueden ser solicitados por el fabricante a las autoridades sanitarias a medida que se generen nuevos datos comprobatorios de la estabilidad, hasta por un tiempo máximo de cinco (5) años.

3.21 Período de validez tentativo: es un período de validez establecido con carácter provisional no mayor a dos (2) años, estimado por proyección de datos provenientes de estudios acelerados de estabilidad, efectuados con el producto envasado en el material de empaque primario utilizado para su comercialización. Este período de validez está sujeto a comprobación mediante estudios de estabilidad en condiciones normales o naturales de almacenamiento. El período de validez tentativo es aplicable para productos farmacéuticos de nuevo desarrollo, para aquellos todavía no comercializados y los ya comercializados en el país para los cuales no existía el respaldo de estudios de estabilidad en condiciones normales de almacenamiento.

3.22 Principio o ingrediente activo: toda sustancia natural, sintética o semi-sintética, que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifica por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

3.23 Protocolo de estudio de estabilidad: es un plan detallado que describe la forma como se generan y analizan los datos de estabilidad para la sustentación de un período de validez. Debe incluir entre otras cosas: especificaciones de principios activos, excipientes y materiales de empaque, tamaño, tipo y números de los lotes empleados para el estudio; Métodos de ensayo, métodos analíticos validados (cuando se requiera de acuerdo con la Norma de Validación de Métodos Analíticos vigente), especificaciones y criterios de

aceptación para el producto terminado, plan de muestreo, condiciones y forma de almacenamiento. Además incluirá las pautas a seguir para el análisis estadístico y evaluación de los datos.

4. Condiciones para realizar estudios de estabilidad

La estabilidad de un medicamento debe realizarse en condiciones aceleradas o normales.

4.1 Condiciones para realizar estudios acelerados de estabilidad.

Se aplica para el registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro; se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o tres lotes de producción con la formulación y el material de empaque / envase primario sometido a registro.

CONDICIONES DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD QUE NO REQUIERAN REFRIGERACIÓN NI CONGELACIÓN	
TIEMPO 6 MESES (180 DIAS)	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	ANÁLISIS
40° C ± 2° C con 75 % ± 5 % de humedad relativa para formas farmacéuticas sólidas	Inicial 90 días 180 días
40° C ± 2° C para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas	Inicial 90 días 180 días
40° C ± 2° C para todas las demás formas farmacéuticas	Inicial 180 días

Nota: Se acepta para objeto de este Reglamento Técnico, como mínimo tres (3) intervalos analíticos, el inicial, el final y uno intermedio de los cuales este último, puede presentarse a un tiempo menor o mayor de 90 días. Se aceptan, también, 4 ó más intervalos para apoyar el estudio.

CONDICIONES DE ESTUDIO PARA MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN REFRIGERACIÓN	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	ANÁLISIS
25° C ± 2° C con 60% ± 5% de humedad relativa	Tiempo no menor de 6 meses

El empaque primario de un medicamento con un principio activo fotosensible debe proporcionar: protección a la luz y demostrar que el producto es estable. Para esto debe evaluar un lote conservado bajo condiciones de luz natural o luz artificial que simulen condiciones normales, durante un tiempo de 3 meses con análisis inicial y final. En el caso que el producto lleve un empaque que lo proteja de la luz, se requerirá únicamente la presentación de documentación técnica que avale dicha protección.

Si el medicamento en estudio no cumple con los requisitos de tiempo, humedad o temperatura descritas en los numerales anteriores, deben realizar estudios de estabilidad a largo plazo bajo condiciones particulares y el tiempo en que se propone conservar y/o usar el producto, presentando resultados a tiempo inicial y tiempo 12 meses.

4.2 Condiciones para realizar estudios de estabilidad a largo plazo

Se efectúan en tres lotes pilotos o en tres lotes de producción en condiciones naturales o normales controladas de almacenamiento por un período mínimo, igual al período de caducidad tentativo. Para confirmar el período de caducidad de un medicamento deberá analizarse de acuerdo al siguiente cuadro.

PERIODO	FRECUENCIA DE ANÁLISIS
Primer año	Inicial, 3,6,9,12 meses
Segundo año	18-24 meses
Tercer año	Cada 12 meses hasta un máximo de cinco años.

Nota: Se aceptarán otras frecuencias de análisis siempre y cuando se demuestre el período de validez propuesto para el producto.

CONDICIONES DE ESTUDIO PARA MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN REFRIGERACIÓN	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	ANÁLISIS
5° C ± 3° C	Tiempo no menor de 12 meses

CONDICIONES DE ESTUDIO PARA MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN CONGELACIÓN	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	ANÁLISIS
-20 °C ± 5°C	Tiempo no menor de 12 meses

Se pueden aplicar los estudios reducidos empleando métodos estadísticos como Matrixing y Bracketing.

4.3 Cambios posteriores: toda solicitud de cambio posterior al registro requiere la presentación de estudios de estabilidad, cuando se haya modificado uno o más de los siguientes puntos:

4.3.1 El material de empaque / envase primario.

4.3.2 La fórmula en términos cualitativos y cuantitativos. No será necesario presentar estudios de estabilidad del producto con una nueva fórmula cuali-cuantitativa en el caso de modificaciones en las cantidades de excipiente(s) de un máximo de 10% con respecto al peso total de la fórmula (en el caso de líquidos puede ser tanto con respecto al peso como al volumen), siempre y cuando no se le agreguen nuevos excipientes al producto ni se suprima alguno que sea fundamentalmente necesario para su estabilidad (preservantes, antioxidantes, etc.). Además, de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura, será responsabilidad del titular del medicamento el llevar a cabo estudios que demuestren que la estabilidad del producto no se ha alterado al cambiar un proveedor de materia prima o alguna característica física de presentación de la materia prima.

4.3.3 El método de fabricación del producto.

4.3.4 El sitio de manufactura: En el caso de un cambio en el sitio de manufactura hacia una localización distante de la original, (por ejemplo: cambio de país, y en algunos casos, cambio de provincia), deben realizarse nuevos estudios de estabilidad en un mínimo de dos lotes. Esto con el fin de establecer si es válido aplicar al producto fabricado en el nuevo sitio, el mismo período de vencimiento asignado originalmente, siempre y cuando los resultados sean satisfactorios. Pueden admitirse datos de estudios acelerados de estabilidad de mínimo tres meses, realizados con muestras del nuevo sitio de fabricación y con un compromiso de realizar el estudio de estabilidad bajo condiciones naturales de almacenamiento, por parte del titular y de presentarlo ante la autoridad de salud competente. Dicho de otra manera, es necesario demostrar en un estudio acelerado que a los tres meses se obtienen, con el producto fabricado en el nuevo sitio, resultados comparables a los que se obtuvieron, en su momento, con el producto fabricado en el sitio original siguiendo el mismo protocolo, para que de esta forma se pueda asignar la misma fecha de vencimiento que había sido aprobada inicialmente, la cual quedará sujeta a comprobación con estudios bajo condiciones naturales de almacenamiento. Si el cambio de sitio de manufactura se da en la misma planta, o en la misma área climática dentro del mismo país, no será necesario presentar resultados de nuevos estudios de estabilidad, siempre y cuando se mantengan condiciones similares en cuanto a la fórmula, el método de manufactura y los equipos empleados.

4.3.5 Todos aquellos otros factores que puedan afectar la estabilidad del producto a criterio del titular.

5. Evaluaciones del estudio de estabilidad de un medicamento

5.1 El estudio de estabilidad de un medicamento, debe incluir las pruebas requeridas para cada forma farmacéutica. Cuando el medicamento no requiere alguna de las pruebas indicadas, deberá sustentarse técnicamente.

5.2 La determinación de las sustancias relacionadas y/o productos de degradación, se realizará cuando la monografía lo establezca.

5.3 Parámetros a evaluar

Tabletas, tabletas recubiertas y grageas: concentración de principio activo, características organolépticas, desintegración, disolución y humedad cuando proceda.

Cápsulas: concentración de principio activo, características organolépticas del contenido y de la cápsula, disolución y humedad cuando proceda.

Emulsiones: concentración de principio activo, características organolépticas, viscosidad y límites microbianos. Cuando proceda: prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos y esterilidad. Todos los estudios deben llevarse a cabo en muestras en contacto con la tapa para determinar si existe alguna interacción entre ellos, que afecte la estabilidad del producto.

Soluciones y suspensiones: concentración de principio activo, características organolépticas, pH, límites microbianos y cuando proceda: suspendibilidad (en suspensiones), pérdida de peso (envase de plástico), prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, esterilidad, materia particulada. Todos los estudios deben llevarse a cabo en muestras en contacto con la tapa para determinar si existe alguna interacción, que afecte la estabilidad del producto.

Polvos para suspensión para uso oral: concentración de principio activo, características organolépticas, humedad y cuando proceda prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, límite microbiano, éste se debe llevar a cabo en análisis inicial y final. Al reconstituirlo, se deben seguir las instrucciones indicadas en la etiqueta y los parámetros a examinar durante el período de conservación recomendado son: concentración del principio activo, características organolépticas y pH.

Soluciones inyectables, polvos para suspensión inyectable y polvos liofilizados: concentración de principio activo, características organolépticas, humedad y cuando proceda prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, esterilidad, pirógenos, éstas se deben llevar a cabo en análisis inicial y final. Si el producto es para reconstituir, se debe preparar de acuerdo a las instrucciones indicadas en la etiqueta y los parámetros a examinar durante el período de conservación recomendado son: concentración del fármaco, características organolépticas y pH.

Aerosoles y nebulizadores: concentración de principio activo, dosis de aspersión concentración/acción de la válvula cuando aplique, características organolépticas, tamaño de la partícula en suspensiones. Se debe considerar las especificaciones para límite microbiano.

Cremas, geles, pastas y unguentos (pomadas): concentración de principio activo, características organolépticas, homogeneidad, viscosidad, pH, límites microbianos. Cuando proceda: prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, tamaño de partícula, pérdida de peso (envase plástico) y esterilidad.

Supositorios y óvulos: Concentración de principio activo, temperatura de fusión, características organolépticas, disolución cuando aplique y tiempo de licuefacción.

5.4 Si existen otros parámetros físicos, químicos o biológicos del medicamento que no se mencionen en este reglamento que puedan afectar durante el estudio de estabilidad, se deben determinar de acuerdo a lo establecido en bibliografía internacional reconocida.

5.5 Para las formas farmacéuticas no incluidas en este reglamento, las pruebas físicas, químicas, microbiológicas y biológicas que se deben efectuar durante un estudio de estabilidad, deben ser las reportadas en la bibliografía internacional o del fabricante debidamente validadas.

5.6 Para obtener un período de vencimiento tentativo, se requiere que los datos analíticos de los estudios acelerados de estabilidad demuestren que los resultados no se salgan de las especificaciones de estabilidad. Se considera que un medicamento sometido a este tipo de estudio ha sufrido cambios significativos cuando:

5.6.1 El Porcentaje de pérdida de potencia inicial está por debajo del límite inferior especificado en la monografía del producto.

5.6.2 Los productos de degradación o sustancias relacionadas exceden el criterio oficial de aceptación u otro establecido por el fabricante, si no existiera un criterio oficial

5.6.3 El pH del producto excede las especificaciones aceptadas por el fabricante, en los casos en que sea aplicable.

5.6.4 La disolución excede el criterio de aceptación oficial hasta un máximo de 24 unidades ensayadas, en los casos en que sea aplicable.

5.6.5 El producto no reúne los criterios de aceptación para las características físicas, de apariencia o ambas de acuerdo con las especificaciones del fabricante y según la forma farmacéutica (p. Ej: color, olor, sabor, homogeneidad, dureza, friabilidad, viscosidad, facilidad de resuspensión, etc), siempre y cuando estas características sean relevantes para la calidad seguridad y eficacia del producto y estén vinculadas con un cambio de potencia del mismo. Se aceptarán desviaciones en los parámetros de apariencia debidamente sustentadas y documentadas por el titular del registro.

5.6.5 Se excede el límite microbiano según el caso.

5.7 Estos datos anteriormente expresados deben ser confirmados con Estudios de estabilidad a largo plazo o estantería.

5.8 El período de validez será asignado por el fabricante y autorizado por la autoridad competente.

5.9 El período de validez asignado por el fabricante, puede ser ampliado cuando se justifique con la presentación del estudio de estabilidad a largo plazo o estantería de tres lotes de producción, por medio de un dictamen. Sin embargo, no puede ser mayor a 5 años.

5.10 Para los productos biológicos, además de los parámetros descritos, según su forma farmacéutica, se requiere evaluar su potencia como actividad biológica, de acuerdo a lo que establecen las Farmacopeas y la bibliografía reconocida o la propia investigación del fabricante.

5.11 Para un medicamento con la misma fórmula cualitativa en el mismo material de envase, en presentaciones con diferentes concentraciones de principio activo, pueden presentarse los resultados del estudio de estabilidad de las presentaciones con menor y mayor concentración del principio activo.

6. Información a incluir en el formato para presentar resultados de estudios de estabilidad

6.1 Los resultados de los estudios de estabilidad deben presentarse firmados por el profesional responsable del estudio o por el profesional técnico designado por el titular. Se pueden admitir también estudios de estabilidad de un laboratorio de referencia firmados por el director técnico de dicho laboratorio.

6.2 Un estudio de estabilidad debe contar con la siguiente información:

6.2.1 Información general

- Nombre comercial y genérico del producto
- Forma farmacéutica y concentración del principio activo
- Nombre del fabricante y país
- Fecha de realización del estudio (inicio y final del estudio)

6.2.2 Información relativa de lotes evaluados

- Fórmula cuali-cuantitativa del producto
- Número de lote (mínimo 3 lotes)
- Fecha de fabricación
- Tamaño del lote

6.2.3 Descripción del material de envase y empaque

- Empaque primario
- Sistema de cierre

6.2.4 Especificaciones del producto

- a) Los valores de temperatura y humedad relativa correspondiente a cada grupo de datos cuando aplique.
- b) Los datos de potencia obtenidos correspondientes a cada lote, expresados en términos de valor absoluto y promedio \pm desviación estándar o en porcentajes.
- c) Los resultados del ensayo de disolución (cuando aplique), los cuales deben expresarse en porcentaje sobre lo etiquetado en forma individual para cada unidad evaluada y como promedio del número de unidades según etapa del ensayo.

- d) Si las concentraciones no son cuantificables, los resultados deben ser referidos a los límites de sensibilidad del método, expresados en función de la concentración estándar. Cuantificación de los productos de degradación, cuando existan especificaciones de límites.
- e) Los resultados de los estudios de desafío a los preservantes con el fin de demostrar que su actividad se mantiene al final de la vida útil de aquellos medicamentos en los cuales la concentración de preservante(s) es un parámetro crítico (p. Ej: colirios, inyectables de dosis múltiple, etc).
- f) Los demás parámetros indicativos de la estabilidad física, química o microbiológica del producto (según la forma farmacéutica), relevantes a la estabilidad.
- g) Se debe incluir las conclusiones del estudio indicando el período de validez solicitado y las condiciones de almacenamiento definidas para el producto, se presentarán las discusiones, en caso que se requieran. Podrán aceptarse condiciones de almacenamiento, en el etiquetado, indicando una temperatura entre 25°C y 30°C (Zona IV) o de la temperatura aprobada para el estudio.
- h) El nombre y la firma del profesional responsable del estudio de estabilidad o por el profesional técnico designado por el titular, así como el nombre del laboratorio y país donde se llevó a cabo dicho estudio. Debe indicarse los criterios de aceptación, de conformidad con los mismos y disposición final.

6.2.5 Metodología analítica para cada parámetro evaluado

Cuando se cambie el método analítico durante el estudio de estabilidad, debe demostrarse que los dos métodos son equivalentes mediante un proceso de validación de acuerdo con el Reglamento Técnico Centroamericano de validación de métodos analíticos vigente.

6.2.6 Método analítico validado cuando se requiera de acuerdo con el Reglamento Técnico Centroamericano de validación de métodos analíticos vigente.

6.2.7 Tablas de resultados con sus fechas de análisis

6.2.8 La Autoridad Competente podrá solicitar la presentación de los tratamientos matemáticos y estadísticos a los cuales fueron sometidos los datos para el establecimiento del período de validez propuesto por el fabricante, en aquellos casos en los que existan dudas.

6.2.9 Ensayo de estabilidad.

- Condiciones de almacenamiento
- Intervalos analíticos
- Fecha de muestreo

- Para medicamentos que deben ser reconstituidos y que son de dosis múltiples presentar datos de estabilidad de la formulación tanto antes como después de la reconstitución. No será necesario presentar estudios de estabilidad después de reconstituido, para los medicamentos de dosis única.
- Evaluación y análisis de los datos
- Conclusiones. Propuesta de fecha de vencimiento y condiciones de almacenamiento.

7. Disposiciones transitorias

Los medicamentos que deben renovar su registro sanitario posteriormente a la entrada en vigencia de este reglamento, podrán presentar estudios de estabilidad en condiciones normales de almacenamiento con resultados a los tiempos cero y de validez propuesto por el fabricante. En su defecto, se aceptará por única vez, estudios acelerados de estabilidad para respaldar el período de validez hasta un máximo de 24 meses.

8. Vigilancia y verificación

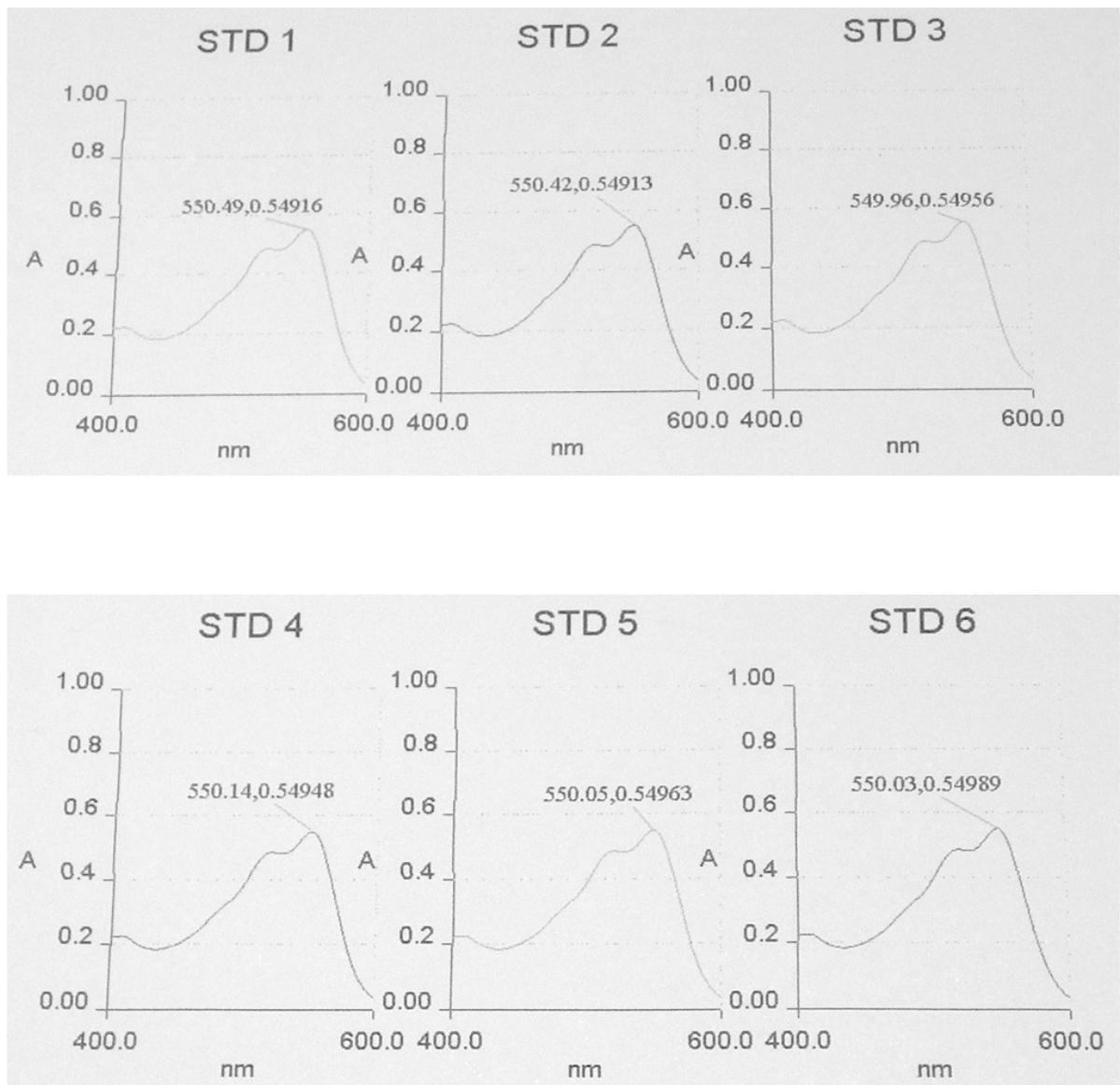
Corresponde la vigilancia y verificación de este Reglamento Técnico a las Autoridades Regulatorias de Registro Sanitario de Medicamentos y otras autoridades competentes de cada Estado Miembro.

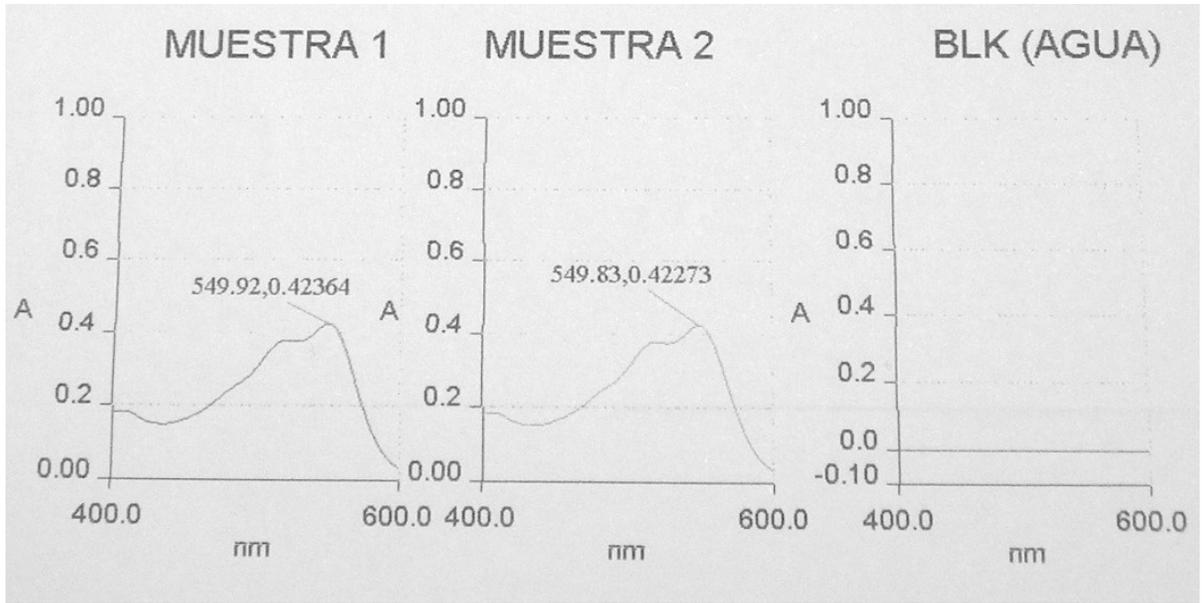
FIN DEL REGLAMENTO TÉCNICO

13.5 ANEXO No. 5

Cromatogramas de la solución patrón de referencia a base de vitaminas del complejo B (cianocobalamina, piridoxina y tiamina), envasados en vidrio y PVC sometido a los estudios de estabilidad.

Cianocobalamina





Tiamina y piridoxina

C:\HPCHEM\1\DATA\210710\AVITAM50.D

Muestra: std mezcla

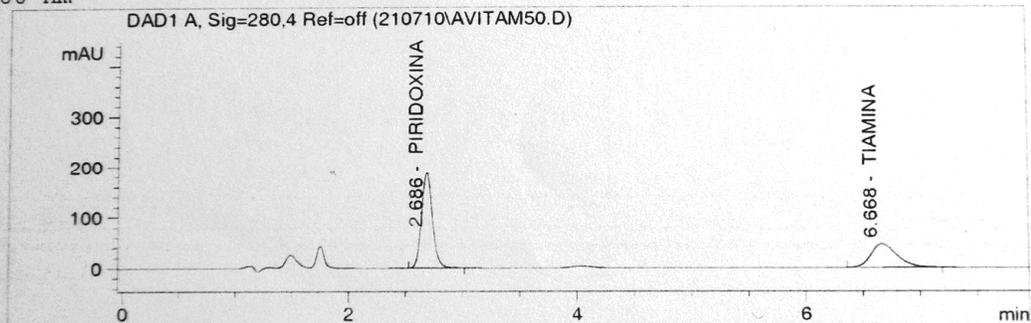
Vol. Iny.: 20 μ l

Ubicacion: Vial 45

Hora: 07:38:35 p.m.

Metodo: C:\HPCHEM\1\METHODS\VITACCH.M

Vitaminas complejo B... FM agua/metanol/Acido acetico glacial/
hexanosulfonato de sodio (730/270/10/1.40 g), flujo 1.0 mL/min, 280 nm y
360 nm



Peak #	RT [min]	Type	Width [min]	Height	Area	Area %	Name
1	2.686	BB	0.101	186.985	1233.587	62.767	PIRIDOXINA
2	6.668	BB	0.241	46.110	731.742	37.233	TIAMINA

*** Fin de Reporte ***

C:\HPCHEM\1\DATA\210710\AVITAM06.D

Muestra: FM

Vol. Iny.: -

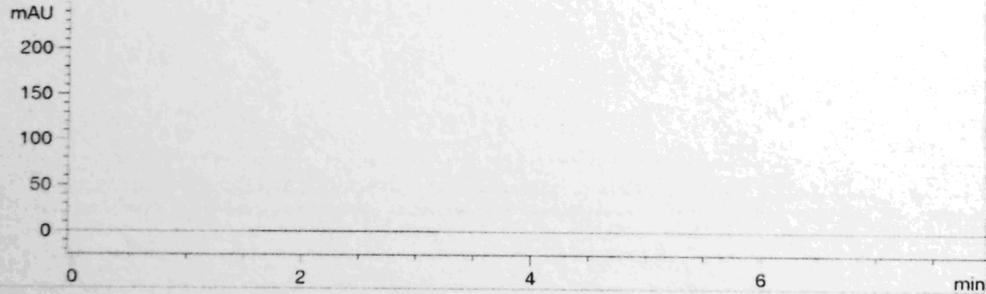
Ubicacion:

Hora: 12:28:06 p.m.

Metodo: C:\HPCHEM\1\METHODS\VITACCH.M

Vitaminas complejo B... FM agua/metanol/Acido acetico glacial/
hexanosulfonato de sodio (730/270/10/1.40 g), flujo 1.0 mL/min, 280 nm y
360 nm

DAD1 A, Sig=280,4 Ref=off (210710\AVITAM06.D)



Peak #	RT [min]	Type	Width [min]	Height	Area	Area %	Name
1	0.000		0.000	0.000	0.000	0.000	PIRIDOXINA
2	0.000		0.000	0.000	0.000	0.000	TIAMINA

*** Fin de Reporte ***

C:\HPCHEM\1\DATA\210710\AVITAM43.D

Muestra: Solucion A

Vol. Iny.: 20 µl

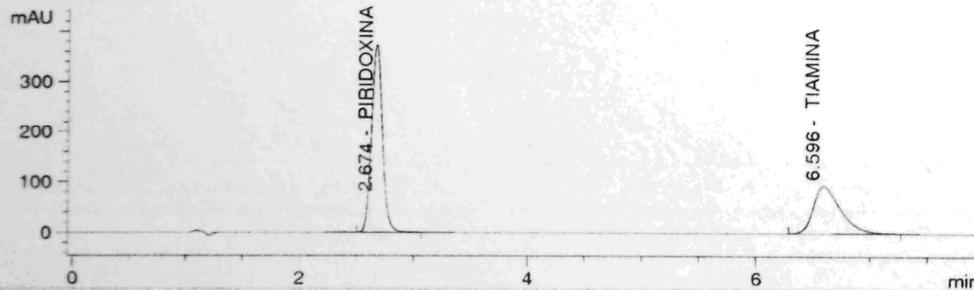
Ubicacion: Vial 54

Hora: 06:27:14 p.m.

Metodo: C:\HPCHEM\1\METHODS\VITACCH.M

Vitaminas complejo B... FM agua/metanol/Acido acetico glacial/
hexanosulfonato de sodio (730/270/10/1.40 g), flujo 1.0 mL/min, 280 nm y
360 nm

DAD1 A, Sig=280,4 Ref=off (210710\AVITAM43.D)



Peak #	RT [min]	Type	Width [min]	Height	Area	Area %	Name
1	2.674	BB	0.101	373.889	2474.094	61.490	PIRIDOXINA
2	6.596	BB	0.248	93.368	1549.497	38.510	TIAMINA

*** Fin de Reporte ***

C:\HPCHEM\1\DATA\210710\AVITAM46.D

Muestra: Solucion B

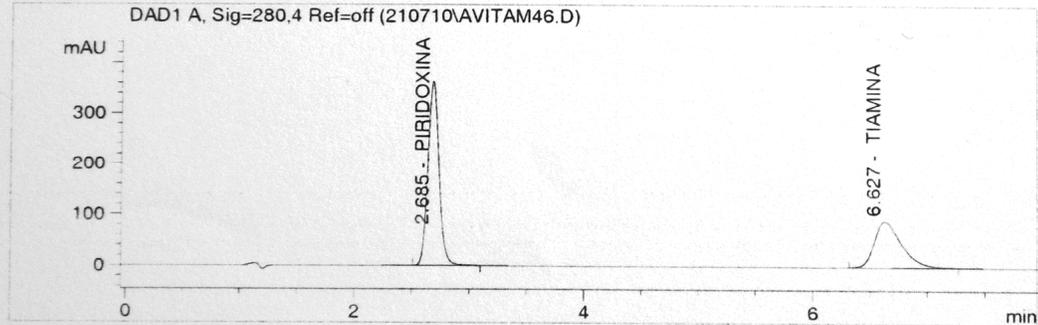
Vol. Iny.: 20 µl

Ubicacion: Vial 55

Hora: 06:57:51 p.m.

Metodo: C:\HPCHEM\1\METHODS\VITACCH.M

Vitaminas complejo B... FM agua/metanol/Acido acetico glacial/
hexanosulfonato de sodio (730/270/10/1.40 g), flujo 1.0 mL/min, 280 nm y
360 nm



Peak #	RT [min]	Type	Width [min]	Height	Area	Area %	Name
1	2.685	BB	0.104	364.712	2430.835	62.101	PIRIDOXINA
2	6.627	BB	0.248	89.921	1483.512	37.899	TIAMINA

*** Fin de Reporte ***

C:\HPCHEM\1\DATA\210710\AVITAM49.D

Muestra: Solucion C

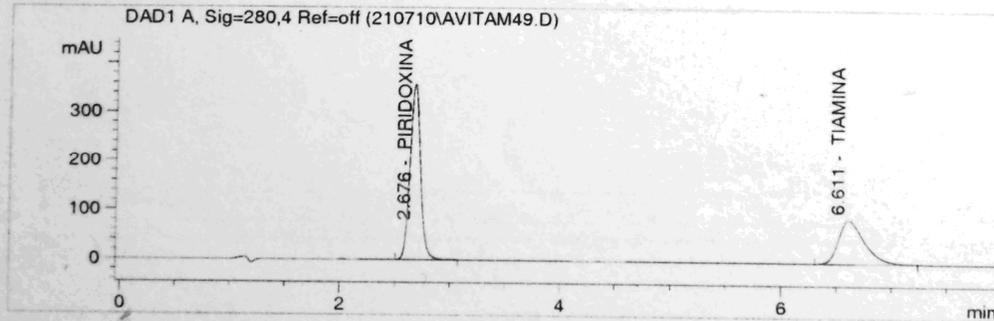
Vol. Iny.: 20 µl

Ubicacion: Vial 56

Hora: 07:28:24 p.m.

Metodo: C:\HPCHEM\1\METHODS\VITACCH.M

Vitaminas complejo B... FM agua/metanol/Acido acetico glacial/
hexanosulfonato de sodio (730/270/10/1.40 g), flujo 1.0 mL/min, 280 nm y
360 nm



Peak #	RT [min]	Type	Width [min]	Height	Area	Area %	Name
1	2.676	BB	0.101	358.927	2362.497	62.033	PIRIDOXINA
2	6.611	BB	0.247	88.222	1445.936	37.967	TIAMINA

*** Fin de Reporte ***

13.7 ANEXO No. 6

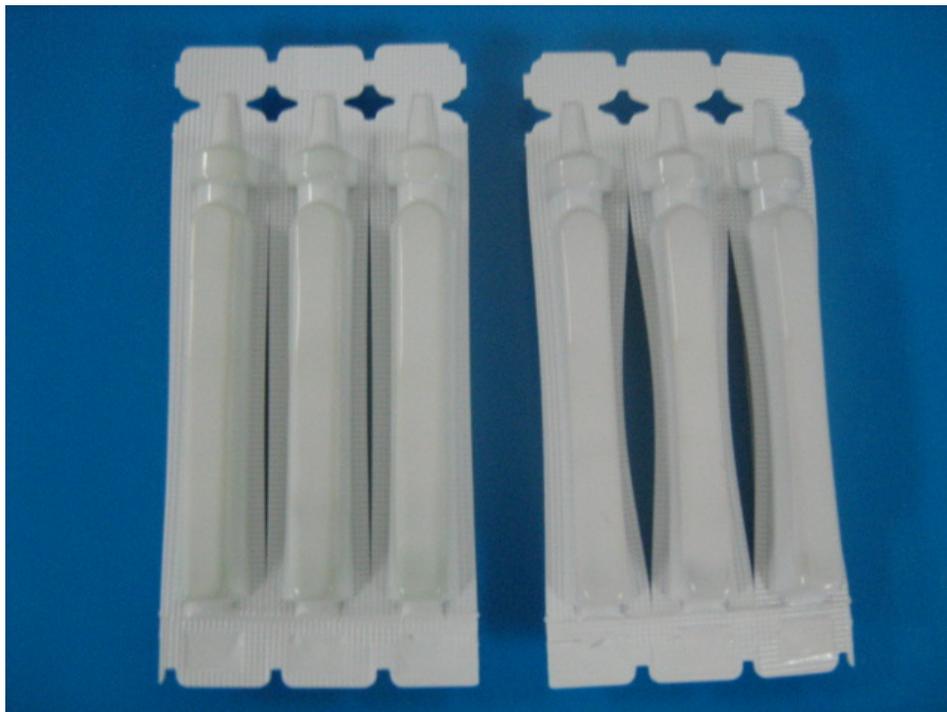
Imágenes de interés



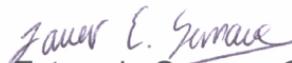
Graficador cámara de estabilidad



Ampollas PVC en cámara de estabilidad

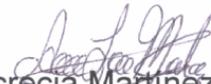


Deformación observada en ampollas de PVC


Javier Estuardo Serrano Canahui
Autor


Licda. Ana Mariela Velásquez V.
Asesora


Lic. Estuardo Serrano V.
Co Asesor


Licda. Lucrecia Martínez de Haase
Revisora


Lic. Estuardo Serrano Vives
Director Escuela


Dr. Oscar Manuel Cobar Pinto
Decano