

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA**



**ADECUACION DE LA PRUEBA DE TRANSMISION DE LUZ PARA ENVASES
DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS: SOLUCIONES ORALES**

TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR

JOSUE ISAIAS CHACON AYALA

OSCAR JOSE MENA MEJIA

PARA OPTAR AL GRADO DE

LICENCIADO EN QUIMICA Y FARMACIA

MAYO 2017

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTROAMERICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

SECRETARIO GENERAL

MAESTRO CRISTOBAL HERNAN RÍOS BENÍTEZ

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANO

LIC. SALVADOR CASTILLO AREVALO

SECRETARIO

MAE. ROBERTO EDUARDO GARCIA ERAZO

DIRECCION DE PROCESOS DE GRADUACION

DIRECTORA GENERAL

MSc. Cecilia Haydeé Gallardo de Velásquez

TRIBUNAL EVALUADOR

**COORDINADORES DE AREA DE: CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS
FARMACEUTICOS Y COSMETICOS**

MSc. Rocío Ruano de Sandoval

MSc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía

DOCENTE ASESOR

Lic. Henry Alfredo Hernández Contreras

AGRADECIMIENTOS

De manera muy especial queremos agradecer a:

Al tribunal calificador: MSc. Ena Edith Salazar, MSc. Cecilia Haydeé Gallardo de Velásquez, MSc. Rocío Ruano de Sandoval y MSc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía por su paciencia, apoyo y orientación.

A nuestro docente director Lic. Henry Alfredo Hernández Contreras, por brindarnos los lineamientos necesarios para la realización de nuestro trabajo de graduación pero sobre todo por el compromiso, la entrega y el apoyo recibido en cada momento de su parte.

Al Laboratorio Fisicoquímico de Aguas de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador: Por darnos la oportunidad de realizar la etapa experimental fundamental para nuestro trabajo de graduación en tan prestigiosas instalaciones de laboratorio..

Al Laboratorio y docentes de la cátedra Análisis Instrumental de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador: Por su valiosa colaboración para la ejecución de este trabajo de graduación.

DEDICATORIAS

A Dios todo poderoso por haberme dado la sabiduría para poder culminar mi carrera y la convicción de que de la mano de él todo se puede lograr. “En tus manos están mis tiempos...” Salmo 31:15.

A mis padres, Cesar Chacón y Reina Ayala de Chacón, que siempre me han dado su apoyo, motivación en todas las áreas de mi vida y a los cuales debo este triunfo como profesional, por todos sus consejos y esfuerzos para poder obtener mi formación académica.

A mis hermanos, Cesar Chacón y Altagracia Chacón, por su apoyo incondicional y a toda mi familia.

A mi amigo y querido compañero de trabajo de graduación, Oscar Mena, por su apoyo incondicional, motivación y por su tiempo dedicado a nuestro trabajo de graduación y a todos mis amigos que me brindaron su apoyo y colaboración.

Josué Isaías Chacón Ayala

DEDICATORIAS

A Dios todo poderoso por haberme concedido la oportunidad de culminar mi carrera, por ser mi guía durante todo este tiempo y regalarme la salud y sabiduría para lograr mis objetivos.

A mi mamá, María del Carmen Mejía de Mena, que siempre me han dado su apoyo incondicional y a quién debo este triunfo profesional, por todo su trabajo y dedicación para darme una formación académica.

A mi hermana, Emelina del Carmen Mena Mejía, por su apoyo incondicional tanto emocional como económico en los momentos más difíciles.

A mi papá, Oscar Armando Mena Montesinos, por darme su apoyo durante todo su tiempo de vida y cuidar de mi haya en cielo junto con mi padre Dios.

A mi amigo y querido compañero de trabajo de graduación, Josué Isaías Chacón Ayala por su apoyo incondicional, por su paciencia y por su tiempo dedicado a nuestro trabajo de graduación.

A todos mis amigos que me brindaron su apoyo y colaboración a lo largo de mi carrera a todos mis docentes que me ayudaron a formarme como profesional.

Oscar José Mena Mejía

INDICE GENERAL

Resumen

CAPITULO I

1.0 Introducción xv

CAPITULO II

2.0 Objetivos

CAPITULO III

3.0 Marco Teórico. 20

3.1 Generalidades de envases. 20

3.2 Clasificación de envases como material de empaque. 21

3.3 Funciones de los envases. 22

3.4 Clasificación de tipo de envases. 25

3.5 Materiales plásticos utilizados en la elaboración de envases. 31

3.6 Principales características de materiales plásticos. 32

3.7 Fundamento de la Espectroscopía Ultravioleta-Visible. 34

3.7.1 Prueba de transmisión. 35

3.8 Método de Espectroscopía infrarroja. 36

3.8.1 Fundamento Teórico. 36

3.8.2 Equipamiento: Espectrofotómetro infrarrojo IRAffinity-1. 37

3.8.3 Identificación de PET por Espectrofotómetro infrarrojo. 38

3.9 Implicaciones a la salud por el uso de medicamentos mal acondicionados. 40

CAPITULO IV

4.0 Diseño metodológico. 43

4.1 Tipo de estudio. 43

4.2 Investigación bibliográfica. 43

4.3 Investigación de campo. 44

4.3.1 Universo	44
4.3.2 Muestra.	44
4.3.3 Muestreo	44
4.3.4 Determinación del número de muestra	44
4.4 Parte Experimental.	46
4.4.1 Procedimiento para realizar la prueba de Transmisión de Luz.	46
4.4.2 Procedimiento de identificación de polímero por medio de Espectrofotómetro Infrarrojo.	50
CAPÍTULO V	
5.1 Prueba de Transmisión de Luz.	53
5.2 Análisis de polímero por medio de un Espectrofotómetro Infrarrojo.	92
5.3 Implicaciones en la salud.	99
CAPÍTULO VI	
6.0 Conclusiones.	102
CAPÍTULO VII	
7.0 Recomendaciones.	105
BIBLIOGRAFIA	
ANEXOS	

INDICE DE TABLAS

Tabla N°	Pág. N°
1. Resumen de las bandas mas importantes para el espectro infrarrojo del envase PET	39
2. Resumen de resultados para envases de Acetaminofén.	54
3. Resultados de transmisión obtenidas de acetaminofén	55
4. Comparación entre las transmitancia obtenidas de los envases de vidrio y PET de acetaminofén	61
5. Resumen de resultados para envases de Ambroxol.	63
6. Resultados de transmitancia obtenidas de Ambroxol.	64
7. Resumen de resultados para envases de Clorfeniramina.	70
8. Resultados de transmitancia obtenidas de Clorfeniramina.	71
9. Resumen de resultados para envases de Loratadina.	77
10. Resultados de Transmitancia obtenidas de Loratadina	78
11. Comparación entre las transmitancia obtenidas de los envases de vidrio y PET de Loratadina.	84
12. Resumen del porcentaje del tipo de material más utilizado en las 203 muestras analizadas.	86
13. Resultados del porcentaje por tipo de envases de vidrio de plástico.	88
14. Resumen global de los resultados obtenidos de las 203 muestras analizadas en la prueba de transmisión de luz	90
15. Listado de la información de la muestra de envases de: Acetaminofén, Ambroxol, Clorfeniramina y Loratadina.	
16. Especificaciones del equipo SHIMADSU UV-1800	
13. Especificaciones generales del equipo IRAAffinity-1	

INDICE DE FIGURA

Figura N°	Pág. N°
1. Simbología de diferentes tipos de plásticos.	31
2. Espectro de absorción molecular al IR para envases PET.	39
3. Gráfica de transmitancia obtenidas en muestras de Acetaminofén	60
4. Gráfica de transmitancia obtenidas en muestras de vidrio y PET en Acetaminofén	62
5. Gráfica de transmitancia obtenidas en muestras de Ambroxol.	69
6. Gráfica de transmitancia obtenidas en muestras de Clorfeniramina.	76
7. Gráfica de transmitancia obtenidas en muestras de Loratadina.	83
8. Gráfica de transmitancia obtenidas en muestras de vidrio y PET en Loratadina.	85
9. Gráfica del porcentaje del tipo de material de envases más utilizado en las 203 muestras analizadas.	86
10. Gráfica de resultados por tipo de material en envases de vidrio y plástico.	88
11. Gráfica del porcentaje global de resultados obtenidos de las 203 muestras analizadas.	90
12. Espectros del estándar de polietileno Tereftalato (PET) o poli(etileno Tereftalato) obtenidos de la biblioteca virtual del equipo.	92
13. Comparación del espectro de PET con mx 4Ac.	93
14. Comparación del espectro de PET con mx 5Ac.	93
15. Comparación del espectro de PET con mx 2A.	94
16. Comparación del espectro de PET con mx 13A.	94
17. Comparación del espectro de PET con mx 17A.	95
18. Comparación del espectro de PET con mx 37A.	95
19. Comparación del espectro de PET con mx 45A.	96
20. Comparación del espectro de PET con mx 5C.	96
21. Comparación del espectro de PET con mx 13C.	97
22. Comparación del espectro de PET con mx 25C.	97
23. Comparación del espectro de PET con mx 44C.	98
24. Comparación del espectro de PET con mx 3L.	98

ABREVIATURAS Y SIMBOLOGIA

Abs:	Absorbancia
nm:	Nanómetros
PEAD:	Polietileno de alta densidad
PEBD:	Polietileno de baja densidad
PET o PETE:	Polietilentereftalato
PVC:	Policloruro de vinilo o cloruro de polivinilo
PP:	Polipropileno
PS:	Poliestireno
T:	Transmitancia
USP:	Farmacopea de los Estados Unidos
UV:	Ultravioleta
<i>I</i>:	Rayo Transmitido
<i>I</i>₀:	Rayo Incidente

RESUMEN

La presente investigación tuvo como objetivo determinar la prueba de transmisión de luz en envases de productos farmacéuticos: Soluciones orales; distribuidos en cuatro principios activos (Acetaminofén, Ambroxol, Clorfeniramina, Loratadina); se realizó la recolección de la muestra de productos farmacéuticos en forma de jarabe; tomando en cuenta su periodo de vida útil; se obtuvo un total de 203 frascos distribuidos por cada principio activo de la manera siguiente: 50 frascos de Acetaminofén, 52 frascos de Ambroxol, 51 frascos de Clorfeniramina y 50 frascos de Loratadina. El total de la muestra de frascos plasticos fue de 160 y envases de vidrio 43; al ser comparados los resultados obtenidos con los límites establecidos en la USP 34, apartado <671> Pruebas de desempeño para envases, Prueba de Transmisión de Luz, Tabla N° 2 Limite para Plásticos Clase I-IV y Vidrio Tipo I,II y III se obtuvo que el 6.40% de los envases analizados reportaron una lectura mayor al 10% de transmitancia y un 93.60% reportaron lecturas menores al 10% de transmitancia.

Además, se realizó la identificación por medio de espectrofotometría infrarroja del tipo de polímero del que están constituidos los envases plásticos el cual se comparo con el estandar de polietileno tereftalato de la biblioteca virtual de el equipo, para lo cual la cantidad de frascos plásticos es de 12 envases con una capacidad mayor a 50 mL distribuidos en 2 envases de Acetaminofén, 5 envases de Ambroxol, 4 envases de Clorfeniramina y 1 envase de Loratadina donde los espectros obtenidos reflejaron que los envases de PET pigmentados obtienen una mayor absorbancia en comparación con el espectro de PET obtenido de un envase transparente, lo que indica que el pigmento hace que presenten una mayor absorbancia, observando en las muestras cinco picos característicos

aproximadamente a las siguientes longitudes de ondas: 3000 cm^{-1} , 1750 cm^{-1} , 1250 cm^{-1} , 1100 cm^{-1} y 750 cm^{-1} , que corresponden al espectro del estándar de PET.

Se concluyó que, las empresas farmacéuticas necesitan realizar controles de calidad para los envases, que garanticen la protección del producto frente a la luz; los espectros obtenidos por el espectrofotómetro infrarrojo para la caracterización de envases, corresponden al espectro de Polietileno Tereftalato que proporciona la biblioteca virtual del equipo Shimadzu IRAFFINITY-1, por lo tanto se recomienda que los laboratorios farmacéuticos exijan certificados de análisis de los envases a los proveedores y que realicen controles de calidad internos para evaluar la calidad de los envases que adquieren para el almacenamiento y comercialización de soluciones orales.

El estudio se llevó a cabo en el Laboratorio Físicoquímico de Aguas de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador durante un periodo de tiempo comprendido desde mayo hasta septiembre del 2016.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCION

Existen diferentes análisis para evaluar la calidad de los envases para productos farmacéuticos, uno de los cuales es la prueba de transmisión de luz que consiste en medir la cantidad de luz transmitida a través de los materiales plásticos y de vidrios translúcidos, midiendo la cantidad de luz transmitida al interior del envase (Transmitancia) lo cual nos permite comprobar que los envases de plástico y vidrio que se analizan protegen o no al producto de la luz.⁽¹⁵⁾

La protección que ofrecen los envases contra peligros climáticos y ambientales abarca uno de los factores más importante que es la luz; las longitudes de onda de la luz se extienden desde la zona ultravioleta (UV) a la infrarroja (IR) pasando por la visible (UV/VIS) de 400 nm hasta 800 nm. Aunque la radiación ultravioleta (UV) es una fuente potencial de alteraciones fotoquímicas, las modificaciones producidas no siempre son visibles. Los materiales de envasado pintados o decorados pueden sufrir también cambios de color así el blanco puede transformarse en amarillo y colores más oscuros pueden aclararse y este cambio puede tomarse como una señal de que también la eficacia o la potencia del producto han sufrido cambios, aunque es posible eliminar el efecto de la luz utilizando materiales adecuados como láminas o papel de estaño, la opacidad, el color o ambos pueden actuar como filtros para determinadas longitudes de onda. El uso adicional de materiales que absorben la radiación UV en los plásticos limita asimismo la penetración de los rayos de luz en los envases.⁽⁶⁾

En el presente trabajo de investigación se analizaron 203 muestras de envases que contenían los principios activos de acetaminofén, ambroxol, clorfeniramina y loratadina; los cuáles se evaluaron adecuando la metodología establecida en la USP N°34 en el apartado <671> Prueba de desempeño para envases, Prueba de Transmisión de Luz mediante Espectrofotometría Ultravioleta-visible

utilizando el equipo marca SHIMADZU UV-1800, se tomaron lecturas de transmitancias en un rango de longitud de onda de 290 nm a 450 nm los cuales se compararon con los límites establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos N°34, apartado <671> Envases, Prueba de Transmisión de Luz, Tabla 2 “Límite para Plásticos tipo I-VI y vidrio tipo I, II, y III” donde se obtuvo que el 6.40% de las muestra reporto lecturas mayores al 10% de transmitancia.

La identificación de tipo de polímero se realizó en el equipo Espectrofotómetro Infrarrojo IRAinfinity-1 marca SHIMADZU aplicando metodología propia del Laboratorio Físicoquímico de Aguas de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador y los resultados obtenidos se compararon con los espectros de los estándares de polímeros que proporciona la biblioteca virtual del equipo, obteniendo espectros con mayores absorbancias debido al pigmento que le proporciona el color ambar a los envases pero se obtuvieron picos característicos aproximadamente a las siguientes longitudes de ondas: 3000 cm^{-1} , 1750 cm^{-1} , 1250 cm^{-1} , 1100 cm^{-1} y 750 cm^{-1} , que corresponden al espectro del estándar de PET.

El estudio se llevó a cabo en el Laboratorio Físicoquímico de Aguas de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador durante un periodo de tiempo comprendido desde mayo hasta septiembre del 2016.

CAPITULO II
OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Adecuar la prueba de transmisión de luz para envases de productos farmacéuticos: Soluciones orales.

2.2 Objetivos Específicos

2.2.1 Recolectar los envases de cuatro productos farmacéuticos con los siguientes principios activos: Acetaminofén, Ambroxol, Clorfeniramina, Loratadina.

2.2.2 Identificar por medio de espectrofotometría infrarroja el tipo de polímero del que están constituidos los envases plásticos recolectados.

2.2.3 Analizar por medio de Espectrofotometría UV-Visible la capacidad de transmisión de luz en los envases recolectados.

2.2.4 Mencionar las implicaciones a la salud del envasado de productos farmacéuticos en envases que no cumplen las especificaciones de la USP 34.

CAPITULO III
MARCO TEORICO

3.0 MARCO TEÓRICO

3.1 GENERALIDADES DE ENVASES

Todos los medicamentos, una vez que han sido elaborados, deben ser sometidos a una serie de operaciones, conocidas genéricamente como operaciones de acondicionamiento, para que puedan llegar al usuario en condiciones óptimas de estabilidad, seguridad y eficacia. El colocar el producto en un envase es totalmente imprescindible ya que se posibilita su identificación, manipulación, transporte, distribución, almacenamiento, y utilización.⁽¹⁰⁾

Esto hace que, en general la decisión que adopte una industria farmacéutica sobre la calidad de un envase y embalaje no sea tomada con un criterio de abaratamiento de costo sino adoptando cualquier medida que garantice su estabilidad y conservación del medicamento.⁽²⁾

Los envases para productos farmacéuticos; cada vez adquieren una mayor importancia, han dejado de ser simplemente contenedor o protector del fármaco, adquiriendo relaciones simbólicas que lo integran al producto, favoreciendo o deteriorando la imagen de este. Los envases también son llamados “vendedor silencioso” ya que es lo primero que se observa de él.⁽²⁾

Un envase, es el recipiente inmediato en el cual se encuentra contenido un producto, tal como un cosmético, un alimento o un medicamento, fabricado con materiales de naturaleza variada. En general, debe cumplir con ciertas características que le permitan ejercer sus funciones básicas: protección, funcionalidad y motivación.

La protección se relaciona con la capacidad que tiene el envase de mantener al producto en condiciones óptimas, de tal manera que no se modifiquen sus

propiedades; o en el caso de los medicamentos, que no se altere su estabilidad, ya sea protegiéndolo del medio ambiente o del mismo envase como tal.

La funcionalidad toma importancia desde el punto de vista del manejo productivo y disposición del producto, así como el facilitar su identificación y ubicación en un lugar determinado. La motivación se relaciona con la forma como se ofrece el producto al consumidor, así como con su promoción y proyección frente al mercado.

El primer requerimiento para cualquier envase o empaque es que proporcione un adecuado nivel de protección a favor del contenido, preservándolo de los factores adversos del medio que lo rodean. Además el envase mismo debe mantener su integridad frente al contenido.

3.2 CLASIFICACION DE ENVASES COMO MATERIAL DE EMPAQUE⁽²⁾

Los envases utilizados en el acondicionamiento de medicamentos se clasifican en tres tipos:

- a. **Envase primario:** también llamado de venta. Es aquel que el consumidor ve cuando está en el sitio de compra del producto. Este envase es el que supone fundamentalmente la identidad de la marca o del producto. Debe ser diseñado acorde a la forma farmacéutica, volumen o cantidad del producto a envasar, de manera que permita su correcta dosificación, además de cumplir ciertas características como: no reaccionar con el preparado variando su composición, no ceder componentes que afecten estabilidad y por lo tanto calidad del producto para la cual ha sido seleccionado. Además este envase debe contener toda la información necesaria del producto.

- b. **Envase secundario:** colectivo. Este envase es el que contiene las unidades primarias, juega un papel en la protección del producto.
- c. **Envase terciario:** también llamado de transporte o embalaje, es el que sirve para proteger, distribuir el producto. Está relacionado con cajas de cartón corrugado, que servirán como medio de protección durante la distribución física de lotes de medicamentos previamente acondicionados en su envase primario y/o secundario.

La identificación y selección del envase apropiado es sólo una parte del concepto total de empaque. Seleccionar la tapa apropiada es tan importante como el contenedor mismo. Algunos factores a considerar, incluyen el dispensador conveniente, la estética del diseño del empaque y la tolerancia a cambios de temperatura.

Si el envase es de un material impermeable, pero no se asegura la calidad del cierre, podría penetrar humedad u oxígeno en su interior, afectando al producto que contiene.

Las tapas son fabricadas a partir de materiales poliméricos y/o metálicos, escogidos conforme al material del envase para el que está destinadas.

3.3 FUNCIONES DEL ENVASE.(2)(6)(9)

El envase como primer contenedor del producto, debe cumplir dos condiciones principales:

A. Contenedor y protector del medicamento:

- **Contenedor.**

Delimita y separa el producto del medio ambiente, reduciendo al producto a un espacio determinado y a un volumen específico.

Los productos en cualquier estado de la materia y a granel pueden ser manipulados y cuantificados sin ser tocados en forma directa.

- **Protector.**

El envase aísla al producto de los factores que pudieran alterar su estado natural y su composición, así como su calidad.

La protección no es sólo aplicable al producto. El envase protege incluso al consumidor y al medio ambiente contra el propio producto.

Aunque cada función del envase tiene su propia importancia, la protección es casi siempre el factor más crítico, ya que de ella depende la vida útil total del producto.

Los envases protegen de los siguientes peligros:

I. Peligros mecánicos.

- Daños por golpes o impactos.
- Compresión.
- Vibración.
- Abrasión.
- Punción o perforación.

II. Peligros climáticos o ambientales.

- Humedad.
- Temperatura.
- Presión.
- Luz.
- Gases atmosféricos.
- Contaminación atmosférica sólida (partículas).

III. Peligros biológicos.

- Microbiológicos.
- Riesgo de robo y adulteración.

IV. Peligros químicos.

- Reacciones de oxidación.
- Reacciones de reducción.

La protección contra peligros climáticos y ambientales abarca un factor muy importante que es la luz; las longitudes de onda de la luz se extienden desde la zona UV a la infrarroja pasando por la visible. Aunque la radiación UV es una fuente potencial de alteraciones fotoquímicas, las modificaciones producidas no siempre son visibles. Los materiales de envasado pintados o decorados pueden sufrir también cambios de color (el blanco puede transformarse en amarillo los colores más oscuros pueden aclararse) y este cambio puede tomarse como una señal de que también la eficacia o la potencia del producto han sufrido. Aunque es posible eliminar el efecto de la luz utilizando materiales adecuados tales como láminas o papel de estaño, etc., también la opacidad, el color o ambos pueden actuar como filtros para determinadas longitudes de onda. El uso adicional de materiales que adsorben la radiación UV en los plásticos limita asimismo la penetración de los rayos de luz en los envases.⁽⁶⁾

-Conservar.

Un producto puede permanecer en el estante o almacenar por largo tiempo sin sufrir alteraciones en su composición química o estructura física, gracias a la barrera que el envase establece entre el producto mismo y los agentes externos a él. Esta función va ligada estrechamente a la anterior.

-Transportar.

Cualquiera que sea el estado de la materia y características físicas del producto, este puede ser transportado fácilmente mediante el envase.

B. Por su presentación, los envases se traduce esto en ser vistos, descifrados, integrados, memorizados y sobretodo, diseñados para así fomentar las ventas. Permitiendo la inmediata identificación del producto, mejorando su aspecto y ofreciendo comodidad de manejo de apertura y de cierre, fácil acceso al contenido, facilidad de almacenamiento, capacidad y formas adecuadas.

Todo lo relativo a las funciones estructurales es resuelto por el diseño industrial y en cuanto a las funciones de comunicación son definidas por la mercadotecnia y realizada por el diseño gráfico.

3.4 CLASIFICACION DE TIPOS DE ENVASES.⁽²⁾⁽⁴⁾⁽⁹⁾

a. De acuerdo a dosis.

- **Recipientes unidosis:** Contienen cierta cantidad de preparado, destinada a ser utilizada en una sola administración.
- **Recipientes multidosis:** Contienen cantidad suficiente de producto para dos o más dosis.

b. De acuerdo al tipo de cierre.

- **Recipiente bien cerrado:** debe proteger su contenido del contacto con sólidos, líquidos o gases extraños, e impedir la disminución de él, bajo cualquier circunstancia ordinaria.

- **Recipiente sellado:** sellado por fusión del material que lo compone, no se produce ningún tipo de intercambio entre el contenido y el exterior. Mantiene al preparado estéril.
- **Recipiente con cierre inviolable:** recipiente cerrado provisto de un dispositivo especial que revela si ha sido abierto previo a su uso por primera vez.
- **Recipiente hermético:** este a de ser impermeable al aire o a cualquier otro gas. Si el recipiente esta destinado a ser abierto más de una vez, debe ser diseñado de forma que recobre su estanqueidad cada vez que se vuelva a cerrar.

c. De acuerdo a la forma farmacéutica⁽²⁾

- Envases para Formas Farmacéuticas Líquidas:

Las formas farmacéuticas líquidas, pueden ser: Soluciones hidroalcohólicas o acuosas, cuyo principio activo es soluble en el vehículo seleccionado; sistemas bifásicos o polifásicos en los que el principio activo es una sustancia insoluble, incorporada en un vehículo que facilita su redispersión por agitación y sistemas heterogéneos formados por dos líquidos no miscibles entre sí, uno de ellos disperso en el seno del otro. Estos productos, suelen ir envasados en recipientes tanto plásticos como de vidrio, con capacidad variable: desde 5mL (inyectables) hasta 240mL (jarabes, soluciones, emulsiones y suspensiones).

- Envases para Formas Farmacéuticas Sólidas

Las formas farmacéuticas sólidas de administración oral, son aquellas que contienen sustancias activas, mezclados con excipientes adecuados o sin ellos, según la naturaleza del principio activo. Entre las más comunes están los comprimidos, grageas y cápsulas, que suelen acondicionarse en envases

tipo blister, que están constituidos por una lámina moldeada en forma de pequeñas cavidades, selladas por la parte inferior.

- **Envases para Formas Farmacéuticas Semisólidas**

Las formas farmacéuticas semisólidas, son suaves y untuosas, que contienen agentes medicinales destinados a ser aplicados sobre la piel, con o sin masaje. Su punto de ablandamiento debe ser próximo o superior a 37°C. Son envasados en tubos o tarros de plástico y metal con capacidad variable entre 30 g y 60 g. El tubo de metal, es muy utilizado en éste tipo de formulaciones ya que permite apropiada dosificación del preparado, con buen cierre y una adecuada protección del producto. Si el contenido del tubo no es compatible con el metal, el interior del tubo puede ser recubierto con formulaciones ceras o soluciones de resinas epoxi. A diferencia de los anteriores, los *tubos plásticos*, son capaces de mantener su forma durante toda su vida útil lo que conlleva tanto ventajas como desventajas.

d. De acuerdo a tipo de material.⁽²⁾

- **Envases de vidrio**

El envase de vidrio es el más universal de los envases. Está presente en la práctica total de los segmentos del mercado y no tiene ninguna contraindicación de uso. Cuenta con más de 5.000 años de experiencia y los consumidores lo valoran como el más próximo al envase ideal.

Las materias primas que se emplean en la fabricación del vidrio son arena de sílice, carbonato de sodio y caliza; todas ellas son muy abundantes en la naturaleza y se extraen de forma sencilla y sin alteraciones ecológicas. En la actualidad la materia prima mayoritaria es el casco proveniente del reciclado, que sustituye a las anteriores con ventaja, ahorrando energía y reduciendo emisiones.

Los envases de vidrio se clasifican en cuatro tipos:

- i. Vidrio Tipo I** (Vidrio de borosilicato, altamente resistente).
- ii. Vidrio Tipo II** (Vidrio de cal sodada tratada) son empleados generalmente para envasar preparaciones destinadas para preparaciones parenterales ácidas, alcalinas y neutras.
- iii. Vidrio Tipo III** (Vidrio de cal sodada) no son empleadas para preparaciones parenterales, excepto si los datos de las pruebas de estabilidad indiquen que es adecuado para la preparaciones parenterales.
- iv. Vidrio Tipo NP** (Vidrio de cal sodada para fines generales) se destinan a envasar artículos no parenterales; es decir, aquellos destinados para uso oral o tópico.

- Ventajas del uso de los envases de vidrio.

El vidrio es un material que aporta extraordinariamente cualidades para el envase de medicamento como:

- a) Transparencia (Propiedad mediante la cual es posible ver a través del mismo, visualizando el contenido y permitiendo, que tanto el productor como el consumidor controlen la calidad del producto envasado).
- b) Inerte al contacto con los fármacos en general
- c) No presenta el fenómeno de migración de los residuos de polimerización y aditivos hacia el producto.
- d) Desafía el tiempo (Asegura que los productos envasados en él, cumplan con fechas de vencimiento, protegiendo la calidad y permitiendo al productor mayor tiempo de vida).

- e) No se deteriora durante el tiempo de estantería, conservando todas las características del producto medicinal.
- f) Higiénico.
- g) Conserva aroma y sabor
- h) Hermético; prolonga la vida útil del producto.
- i) Asegura apariencia ya que a diferencia de otros materiales no se raya con facilidad, ni se opaca.
- j) Rigidez. (Indeformable, proporcionando un envase, fácil de llenar, retiene su forma durante todas las etapas producción y venta.
- k) Inodoro. (No tiene olor característico que afecte al producto que contiene).
- l) Es maleable, ya que se pueden fabricar desde envases para grandes volúmenes hasta ampollas para pequeño volumen.
- m) No pueden ser perforados por objetos punzantes.
- n) Resiste altas temperaturas de hasta 150°C, lo que facilita su lavado y esterilización.
- o) Se compone de menos elementos.
- p) Es 100% reciclable, no perdiéndose material ni propiedades en este proceso.
- q) En color ámbar o verde, protege la integridad del producto de los rayos ultravioleta.

- Desventajas del uso de los envases de vidrio.

- a) Fragilidad. (Durante el llenado del producto se pueden producir roturas provocando que una o varias astillas queden en el interior del envase junto al producto que se está envasando).
- b) Alto peso. (Que dificulta su transporte, y en caso de los envases grandes también su manipulación).
- c) Es uno de los materiales más costosos dentro de los usados para envase por su proceso de producción, distribución y recuperación.

- d) Su manipulación conlleva cierta peligrosidad por el riesgo de rotura que puede generar cortes y lastimaduras en las personas a lo largo del ciclo de vida del envase.
- e) No evita corrosión de las tapas metálicas.

- Envases de Plástico.⁽²⁾⁽⁸⁾

Se obtienen a través de un proceso llamado “Polimerización”, en el que dos o más moléculas orgánicas gigantes de origen natural (petróleo, sal común, carbón) llamadas monómeros, se combinan para formar otra, en la que se repiten las estructuras originando cadenas lineales, ramificadas o entrecruzadas, dando lugar al polímero. Carecen de un punto fijo de ebullición y poseen a ciertas temperaturas, propiedades de elasticidad y flexibilidad que permiten adaptarlos a diversos diseños de envases a través de métodos de transformación como moldeo, inyección, compresión, y extrusión.

Los polímeros se distinguen de los materiales constituidos de moléculas de tamaño normal por su resistencia mecánica, debida a las fuerzas de atracción (Fuerzas de van der Waals) existentes entre las cadenas poliméricas.

- Ventajas del uso de los envases de plástico.

- a) Pesan menos que los envases de vidrio.
- b) No se oxidan.
- c) No se rompe.
- d) Puede ser transparente u opaco.
- e) Presenta impermeabilidad frente a los gases y olores.
- f) Limpieza e higiene en la manipulación.
- g) Bajo costo.
- h) Adaptable a variedad de formas y tamaños.
- i) Flexible o rígido según necesidad.

- Desventajas del uso de los envases de plástico.

- a) Presentan el fenómeno conocido como “migraciones”, es decir la transferencia de componentes.
- b) No ofrecen barrera a la humedad y al oxígeno.
- c) No todos los plásticos pueden ser esterilizados por procesos en caliente.

3.5 MATERIALES PLASTICOS UTILIZADOS EN LA ELABORACION DE ENVASES⁽¹¹⁾

Los principales materiales plásticos empleados para la fabricación de envases farmacéuticos son poliolefinas, tipo polietileno (de alta o baja densidad, HDPE o LDPE) y polipropileno (PP); policloruro de vinilo (PVC); polietilen tereftalato (PET); y otros copolímeros, como el de etileno con acetato de vinilo (PE-EVA). Para cada uno de ellos, la Farmacopea especifica una serie de ensayos a realizar, tanto de identificación como de contenido en diversas sustancias como aditivos o metales pesados. En algunos casos, especifica asimismo el límite permitido en el contenido de estas sustancias.

La figura N°1 de los tipos de materiales plásticos más usados, se compone por siglas que identifican los materiales con los que fueron fabricados diferenciando los distintos tipos de plástico.

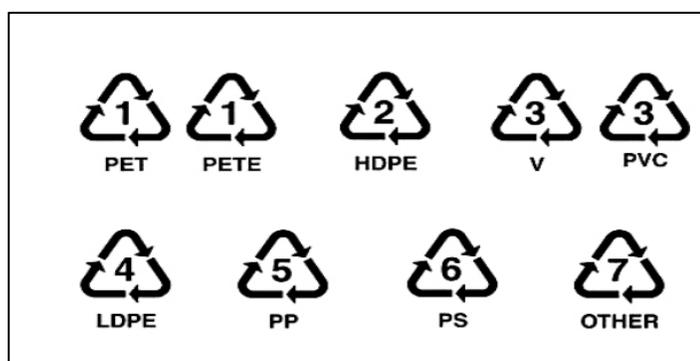


Figura N° 1: Simbología de los diferentes tipos de plásticos.

3.6 PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE MATERIALES PLASTICOS.⁽¹¹⁾

- **Polietilentereftalato (PET o PETE).**

Las propiedades del PET son principalmente: transparencia, resistencia al impacto y al agrietamiento, rigidez, poca permeabilidad al vapor de agua y al oxígeno.

Es un material duro, resistente a los golpes; se usa para envasar una amplia variedad de alimentos y bebidas como jugos, aceites comestibles y salsas.

Además de envases rígidos, con este material se elaboran películas transparentes y, si se los combina con otros materiales plásticos, también se hacen envases laminados de barreras a los gases, siendo utilizados principalmente para productos alimenticios.

- **Polietileno de Alta Densidad (HDPE / PEAD).**

Las propiedades del PEAD son principalmente: transparencia, hermeticidad al vapor de agua, resistencia a bajas temperaturas, resistencia al impacto y a los productos peligrosos. Se utiliza en la elaboración de envases para alimentos, detergentes, aceites automotrices, shampoo, cajas para pescados, envases para pintura, entre otros. El PEAD se emplea también para la elaboración de bolsas para supermercados.

- **Policloruro de Vinilo o Cloruro de Polivinilo (PVC o V)**

El PVC es uno de los materiales plásticos que brinda mayor variabilidad para la fabricación de envases tanto rígidos como flexibles. Sus propiedades son: resistencia mecánica, transparencia aunque también puede ser coloreado, hermeticidad a aromas, gas y vapor de agua, así como resistencia a aceites y grasas.

Se utiliza en la elaboración de envases para aceites, jugos, aderezos, shampoo, y garrafrones de agua purificada. También en la fabricación de blíster para medicamentos, pilas, juguetes y golosinas. En película flexible se utiliza para envoltura de productos en general.

- Polietileno de Baja Densidad (LDPE / PEBD).

El PEBD es de gran versatilidad. Su transparencia, flexibilidad, resistencia y economía hacen que esté presente en una diversidad de envases, sólo o en combinación con otros materiales, y en variadas aplicaciones como bolsas para diferentes comercios, para productos congelados, y también productos industriales. Además, con el polietileno de baja densidad se elaboran películas para envasado de alimentos y productos industriales (leche, agua, entre otros).

- Polipropileno (PP).

El PP es un plástico que según como se formule y combine se pueden obtener desde materiales muy flexibles y elásticos hasta materiales rígidos. Es translúcido, resistente al impacto y tiene alta rigidez y dureza. Con el PP se elaboran envases para alimentos (helados, margarinas), envases para pinturas y también rejillas para frutas.

La película de PP se utiliza para el envasado de una gran variedad de productos como alimentos, frituras y golosinas.

En las bolsas de rafia se envasan papas, cereales, azúcar y productos industriales.

- Poliestireno (PS).

Para la elaboración de envases y embalajes, existen dos tipos de Poliestireno: Cristal y Expandido. El primero se utiliza en la fabricación de envases para productos alimenticios, farmacéuticos y cosméticos; vasos desechables, vasos para yogurt, cajas para discos compactos, como también para blíster y tapas.

El poliestireno expandido es comúnmente conocido como Telgopor y es utilizado para la protección de todo tipo de productos durante su distribución y transporte. Este material es un excelente aislante térmico por lo que es ampliamente utilizado dentro del sector alimenticio.

- Otros plásticos.

Esta categoría se refiere a otros plásticos consistentes de materiales de alto rendimiento, materiales compuestos.

3.7 FUNDAMENTO DE LA ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA-VISIBLE.⁽⁶⁾⁽¹²⁾

El principio de la espectroscopía ultravioleta-visible involucra la absorción de radiación ultravioleta-visible por una molécula, causando la promoción de un electrón de un estado basal a un estado excitado. La longitud de onda comprende entre 160 y 780 nm.

La absorción de radiación UV-visible por una especie se da en 2 etapas:

- Excitación electrónica.
- Relajación. Puede ser por:
 - a. Emisión de calor.
 - b. Reacción fotoquímica.
 - c. Emisión de fluorescencia / fosforescencia.

Las bandas que aparecen en un espectro UV-visible son anchas, ya que se superponen transiciones vibraciones y electrónicas.

La excitación corresponde a los electrones de enlace, por ello los picos de absorción pueden correlacionarse con los tipos de enlaces. Por este motivo la espectroscopia UV-visible es válida para identificar grupos funcionales en una molécula.

La transmitancia T es una medida de la atenuación del haz luminoso basado en la comparación entre la intensidad transmitida (I) y la intensidad incidente (I₀) dependiendo de que la muestra esté o no situada en el trayecto óptico entre la fuente y el detector.

T esta expresada por un cociente o como porcentaje:

$$T = \frac{I}{I_0} \quad \text{o} \quad \%T = \frac{I}{I_0} \times 100_{(12)}$$

3.7.1 PRUEBA DE TRANSMISION₍₁₅₎

La prueba de transmisión de luz consiste en utilizar un espectrofotómetro de sencibilidad y exactitud adecuada, adaptado para medir la cantidad de luz transmitida a través de los materiales plásticos o de vidrio transparente o translucidos usados en los envases farmacéuticos. Además, el espectrofotómetro tiene la capacidad de medir y registrar la luz transmitida en haces difusos o paralelos. Seleccionar trozos que represente el promedio del espesor de la pared. Cortar secciones circulares de dos o más áreas del envase y recortarlas, según sea necesario, para obtener segmentos de un tamaño adecuado para montarlos en el espectrofotómetro. Medir continuamente la transmitancia de la sección en relación al aire en la region espectral de interés con un instrumento de registro o a intervalos de aproximadamente 20nm con un instrumento manual, en la región de 290 nm a 450 nm.

Los límites permitidos para los envases de un volumen mayor o igual a 60mL es de no mas del 10% de transmitancia. La transmisión de luz observada para envases plásticos para productos destinados a la administración oral o tópica no excede de 10% a cualquier longitud de onda en el intervalo de 290 nm a 450 nm.

3.8 METODO DE ESPECTROCOPIA INFRARROJA.⁽¹⁷⁾

3.8.1 FUNDAMENTO TEORICO⁽¹⁷⁾

La radiación infrarroja, radiación térmica o radiación IR, es un tipo de radiación electromagnética de mayor longitud de onda que la luz visible. La región infrarroja del espectro incluye la radiación con números de onda comprendidos entre los 12800 y los 10 cm^{-1} , lo que corresponde a longitudes de onda de 0.78 a 1000 μm . Tanto desde el punto de vista de las aplicaciones como de los instrumentos, es conveniente subdividir el espectro infrarrojo en tres regiones denominadas: infrarrojo cercano, medio y lejano.

Hasta la fecha, la gran mayoría de las aplicaciones analíticas se han restringido al uso de una parte de la región del infrarrojo medio comprendida entre los 4000 y los 400 cm^{-1} (de 2.5 a 25 μm). Sin embargo en la literatura analítica actual se van encontrando un número creciente de aplicaciones de la espectroscopía infrarroja cercana y lejana.

La espectroscopía infrarroja tiene una gran aplicación en el análisis cualitativo y cuantitativo.

Su principal utilización ha sido la identificación de compuestos orgánicos, que por lo general presentan espectros complejos en el infrarrojo medio con numerosos máximos y mínimos que resultan útiles al efectuar comparaciones. En muchos casos, el espectro infrarrojo medio de un compuesto orgánico proporciona una huella única, con unas características que se distinguen fácilmente de los modelos de absorción de otros compuestos; sólo los isómeros ópticos absorben exactamente de la misma forma.

Para que una molécula absorba radiación infrarroja debe experimentar un cambio neto en el momento dipolar como consecuencia de su movimiento vibratorio o rotatorio, pudiendo así actuar recíprocamente, el campo alternativo de la radiación, con la molécula, y causar cambios en su movimiento.

Cuando la frecuencia de la radiación iguala a la frecuencia de una vibración o rotación natural de la molécula, ocurre una transferencia de energía que da como resultado un cambio en la amplitud de la vibración molecular y por tanto absorción de la radiación.

El análisis por espectroscopía de absorción infrarroja se aplica principalmente en el campo de la elucidación de estructuras y en la determinación de las fuerzas de enlace, así como en los controles de calidad e identidad y para seguir procesos de reacción. Además de su aplicación como herramienta para el análisis cualitativo, las medidas en el infrarrojo también están encontrando un uso cada vez mayor en el análisis cuantitativo.

En este caso, su elevada selectividad a menudo hace posible la cuantificación de una sustancia en una mezcla compleja, no siendo necesario una separación previa. El principal campo de aplicación de este tipo de análisis se halla en la cuantificación de contaminantes atmosféricos que provienen de procesos industriales.

Otra utilización importante de la espectroscopía de absorción en el infrarrojo es como sistema de detección en cromatografía de gases, donde su potencial para la identificación de compuestos se combina con la notable capacidad de separación de los componentes de mezclas complejas que presentan la cromatografía de gases.

3.8.2 EQUIPO: Espectrofotómetro Infrarrojo IRAffinity-1

GENERALIDADES⁽¹⁷⁾

El Shimadzu IRAffinity-1, instrumento de espectroscopía infrarroja de transformada de Fourier. Se diseña para la alta sensibilidad y los usos versátiles del IR en farmacia, industria, el ambiente, la investigación y la educación.

La sensibilidad de este sistema es alta. La razón de la relación señal/ruido, una medida para la calidad de un instrumento de FTIR, es 30000:1. Por ejemplo, con una resolución de hasta 0.5 cm^{-1} , el área de aplicación de FTIR se puede ampliar a la interpretación de las estructuras finas rotatorias de gases.

Los procesos patentados para la optimización del interferómetro, tal como ADA (alineación dinámica avanzada) y FJS aseguran la operación estable y reproductiva del instrumento. Esta es la razón por la cual el IRAffinity-1 requiere solamente tiempos cortos del calentamiento. El interferómetro es protegido contra humedad por la óptica sellada, el sistema de sequía automático y la capa protectora de humedad en el divisor de viga higroscópico.

El IRAffinity-1 se sitúa en una pequeña huella de espacio. No obstante, hay bastante sitio para un compartimento de la muestra estándar que pueda incorporar los accesorios numerosos y, de esta manera, ofrezca a usuarios la flexibilidad posible más grande para muchos diversos usos.

Cuando un accesorio está instalado en el IRAffinity-1, el software de IR Solution indica con el número de identificación correspondiente que el tipo se despliega y sugiere un sistema conveniente del parámetro.

El instrumento de FTIR es controlado vía PC por una conexión del USB.

3.8.3 IDENTIFICACIÓN DE PET POR ESPECTROFOTÓMETRO INFRARROJO.⁽¹³⁾

La identificación de los plásticos mediante las pruebas de determinación del tipo de material utilizando solventes y pruebas físicas, permiten establecer que el material de los envases cuenta con gran probabilidad de corresponder a lo descrito en la especificación.

La identificación inequívoca se establece con los análisis de los espectros infrarrojos por reflectancia interna múltiple, al igual que evaluando la temperatura

de fusión obtenida en termogramas del análisis térmico por calorimetría diferencial de barrido.

La tabla N° 1. Resumen de las bandas más importantes para el espectro infrarrojo del envase PET.

Banda	Absorción (cm ⁻¹)	Concepto
-CH (glicol)	2966	Corresponde con PET
-C=O (ester glicol)	1711	
-CH (Ar)	1503-1453	
-C=C (Ar)	1453-1407	
-C-O-C- (ester glicol)	1239	
	1092	
Anillo Ar (<i>p</i> -sustituido) fuera del plano	870	

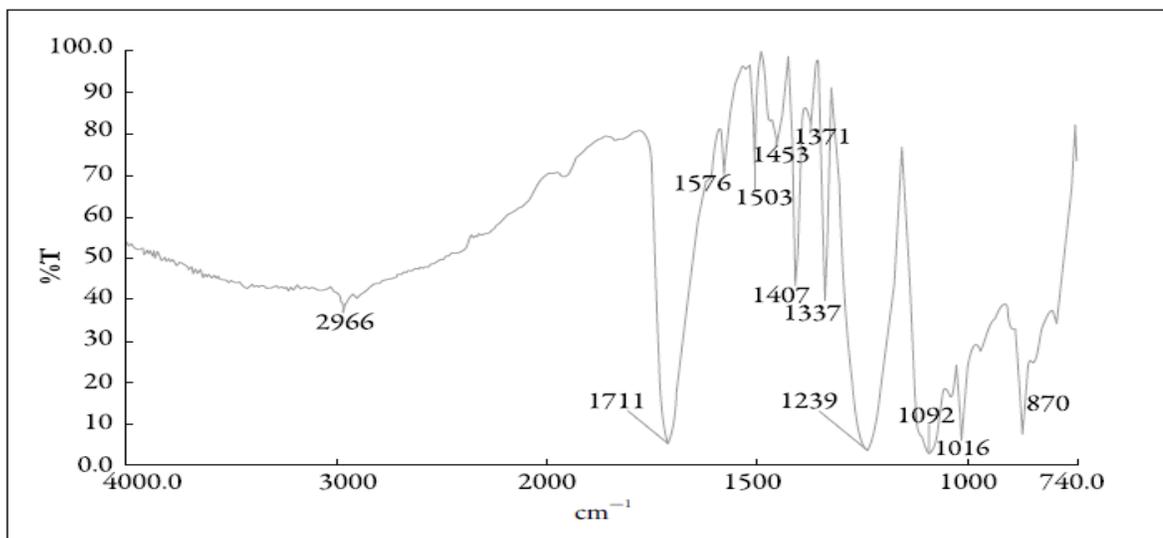


Figura N° 2. Espectro de absorción molecular al infrarrojo para el envase PET al infrarrojo.

3.9 IMPLICACIONES A LA SALUD POR EL USO DE MEDICAMENTOS MAL ACONDICIONADOS⁽⁵⁾

Acondicionamiento de medicamentos.

Todos los medicamentos, una vez que han sido elaborados, deben ser sometidos a una serie de operaciones conocidas genéricamente como operaciones de acondicionamiento que es el conjunto de operaciones (incluido el envase y el etiquetado) a que debe someterse un producto a granel para convertirse en un producto terminado, para que puedan llegar al paciente en condiciones óptimas de estabilidad, seguridad y eficacia. Este envasado de medicamentos se hace totalmente totalmente imprescindible ya que se posibilita su identificación, manipulación, transporte, distribución, almacenamiento, dispensación y utilización.

Propiedades de los medicamentos que pueden alterarse por su mal acondicionamiento y sus consecuencias potenciales.

-Químicas: Cada ingrediente activo puede variar su integridad química y la potencia declarada.

-Físicas: Pueden alterarse algunas propiedades físicas originales: apariencia, uniformidad, disolución, color, olor y sabor.

-Terapéuticas: Pueden modificarse los efectos terapéuticos o pérdida de eficacia terapéutica.

-Toxicológicas: Incremento de toxicidad, por la generación de productos de degradación tóxicos o reactivos.

Entre las implicaciones a la salud que puede generar un medicamento mal acondicionados tenemos:

- Dolor de estómago, náuseas, vómitos o diarrea.
- Somnolencia o hiperactividad.
- Confusión.
- Mala articulación del lenguaje.
- Movimientos descoordinados o dificultad para caminar.
- Dolor en el pecho.
- Dolor de cabeza.
- Pérdida de la visión.
- Sangrado espontáneo, etc.

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLÓGICO

4.0 DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 TIPO DE ESTUDIO

El estudio realizado es de tipo experimental, transversal y prospectivo.

- **Experimental:** Porque se realizaron análisis fisicoquímicos (Determinación de la prueba de transmisión y caracterización del tipo de material de los envases) de la muestra en base a una metodología normalizada, en el Laboratorio Físicoquímico de Aguas de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

- **Transversal:** Ya que la investigación se realizó en un tiempo determinado, comprendiendo entre mayo-septiembre de 2016, e interesa estudiar el problema en el presente y dentro de la vida útil de los productos que contienen los envases a analizar.

- **Prospectivo:** Los datos obtenidos a lo largo del desarrollo de la investigación podran ser utilizados en investigaciones futuras.

4.2 INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA.

Para la elaboración del presente trabajo se realizó una revisión bibliográfica en las siguientes bibliotecas:

- Dr. Benjamín Orozco de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.
- Facultad de Ciencias Naturales y Matemáticas de la Universidad de El Salvador.
- Universidad Alberto Masfererrer.
- Internet.

4.3 INVESTIGACIÓN DE CAMPO

Se recolectaron muestra de productos farmacéuticos de cuatro principios activos (acetaminofén, Ambroxol, Clorfeniramina, Loratadina) tomando en cuenta que los productos deben estar dentro de su periodo de vida útil. El Muestreo se realizó en diferentes puntos de venta de productos farmacéuticos del país y otro porcentaje de la muestra se obtuvo de hospitales nacionales y unidades de salud obteniendo la cantidad de envases necesario para el análisis.

4.3.1 Universo.

Lo conforman los envases de plástico o vidrio con producto farmacéutico comercializados en el país con una capacidad mayor a 50 mL.

4.3.2 Muestra.

Los envases de plástico y de vidrio con capacidad mayor o igual a 50 mL con los siguientes Principios Activos: Acetaminofén, Ambroxol, Clorfeniramina y Loratadian.

4.3.3 Muestreo.

Dirigido y puntual a los cuatro principios activos de soluciones orales en envases de plasticos o de vidrio dependiendo de la presentación en que se encuentren los productos de los diferentes laboratorios farmaceuticos.

4.3.4 Determinación del número de muestra.⁽¹⁶⁾

a. Para la adecuación de la prueba de transmisión de Luz.

La cantidad de frasco a analizar se obtiene a través de la fórmula,

$$n = \frac{(Z\alpha)^2(P)(q)}{(d)^2}$$

Donde

n= Tamaño de la muestra que se requiere

Z_{α} = Distancia de la media del valor de significación propuesto se obtiene de tablas de distribución normal de probabilidades y habitualmente se utiliza un valor de 0.05 al que corresponde un valor de Z de 1.96

P= Probabilidad de éxito o Proporción esperada

q= 1-P (probabilidad de fracaso)

d= Precisión o magnitud del error que estamos dispuesto a aceptar.

Sustituyendo también tenemos:

$Z_{\alpha}^2 = 1.96^2$ (ya que la seguridad es del 95%)

p = proporción esperada (en este caso 5%=0.05)

q= 1-p (en este caso 1-0.05 =0.95)

d= precisión (en este caso deseamos un 3%)

Aplicando la fórmula se obtiene que el tamaño de la muestra:

$$n = \frac{(1.96)^2(0.05)(0.95)}{(0.03)^2} = 203 \text{ envases }^{(16)}$$

Distribuidas de la siguiente manera: 50 envases de Acetaminofén, 52 envases de Ambroxol, 51 envases de Clorfeniramina y 50 envases de Loratadina hasta obtener los 203 envases.

Tras la realización del muestreo los 203 envases se obtuvieron de la siguiente manera:

- 50 envases de Acetaminofén (47 envases de PET y 3 envases de vidrio).
- 52 envases de Ambroxol (52 envases PET y 0 envases de vidrio).
- 51 envases de Clorfeniramina (51 envases de PET y 0 envases de vidrio).
- 50 envases de Loratadina (10 envases de PET y 40 envases de vidrio).

En total se analizaron 160 envases de PET y 43 envases de vidrio; debido a las diferentes presentaciones que le ofrecen los laboratorios farmacéuticos para sus productos.

b. Para la identificación del polímero por espectrofotometría infrarroja.

Con la finalidad de no realizar repeticiones del procedimiento, se seleccionó un envase de plástico por cada laboratorio farmacéutico a criterio del analista obteniendo un total de 12 envases distribuidos de la siguiente manera: 2 envases de Acetaminofeno, 5 envases de Ambroxol, 4 envases de Clorfeniramina y 1 envase de Loratadina, esto se realizó con la finalidad de no realizar repeticiones del procedimiento lo cual generaría un aumento en el presupuesto de la investigación. Esta prueba se realizó solo para envases plásticos debido a que no se cuenta con metodología de identificación por este método.

4.4 PARTE EXPERIMENTAL.

Los análisis se realizaron, en el Laboratorio Físicoquímico de Aguas de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

Se realizaron los siguientes análisis:

- Adecuación de la prueba de transmisión de luz para los envases de producto farmacéutico
- Identificación del tipo de polímero de los envases. Se utilizaron envases plásticos.

4.4.1 Procedimiento para realizar la prueba de transmisión de luz.

Se llevó a cabo la prueba de transmisión de luz según la USP N° 34, la cual dictamina el procedimiento de análisis de envases de plástico o vidrio para

productos farmacéuticos el cual debe realizarse por medio de un espectrofotómetro ultravioleta visible (ver anexo N° 1).

a) Equipo: Se utilizó un espectrofotómetro UV.

b) Pretratamiento de la muestra en envases de vidrio antes de realizar la prueba.

- Recolectar datos de la muestra (Nombre de producto, volumen, laboratorio de procedencia, número de lote, fecha de fabricación y fecha de vencimientos).
- Vaciar cada frasco (en caso que contenga producto).
- Lavar los envases con suficiente agua evitando rayar el envase, con la finalidad de quitar restos de producto que hubiese quedado en el interior del envase.
- Agregar una solución jabonosa (Extran® neutral al 5%).
- Lavar con abundante agua hasta retirar todo el jabón del envase.
- Dejar secar los envases por una hora.
- Colocar de forma invertida cada envase de modo que el exceso de agua que quede dentro del envase salga completamente.

c) Tratamiento del envase de vidrio para realizar la prueba.

- Se rompe el envase con un mazo a modo de obtener trozos de tamaño pequeño que se pueda adaptar al equipo para su medición.
- Seleccionar un trozo de un tamaño que permita montarlo en el espectrofotómetro.
- Lavar y secar cada trozo cuidando de no rayar las superficies (Realizar procedimiento con guantes). Si la muestra fuera demasiado pequeña para la abertura del porta muestra, tapar el espacio sobrante de la abertura con un papel opaco o una cinta adhesiva, siempre y cuando la longitud de la muestra exceda la de la ranura del espectrofotómetro.

- Leer blanco (aire) haciendo un barrido a una longitud de onda de 290 nm a 450 nm.
- Limpiar la muestra inmediatamente antes de montarla en el porta muestra con papel para limpiar objetivos.
- Colocar la muestra en el espectrofotómetro, tomando las precauciones necesarias para evitar dejar huellas digitales u otra marca en la superficie a través de las cuales debe pasar la luz
- Realizar la lectura de la muestra haciendo barrido a una longitud de onda de 290 nm a 450 nm.
- Generar un reporte en el equipo del espectro obtenido de cada una de las muestras.
- Tabular la lectura de transmitancia obtenida de la muestra (ver anexo N°3) y comparar con límites de transmitancia para vidrio. (ver anexo N° 5).

d) Preparación de las muestras de envases plásticos antes de realizar la prueba.

- Recolectar datos de la muestra (Nombre de producto, volumen, laboratorio de procedencia, número de lote, fecha de fabricación y fecha de vencimientos).
- Vaciar cada frasco (en caso que contenga producto).
- Lavar los envases con suficiente agua evitando rayar el envase, con la finalidad de quitar restos de producto que hubiese quedado en el interior del envase.
- Agregar una solución jabonosa (Extran® neutral al 5%).
- Lavar con abundante agua hasta retirar todo el jabón del envase.
- Dejar secar los envases por una hora.
- Colocar de forma invertida cada envase de modo que el exceso de agua que quede dentro del envase salga completamente.

e) Tratamiento del envase de plástico para realizar la prueba.

- Cortar una sección de cada envase para obtener un segmento de tamaño adecuado a una celda (1cm de ancho) de modo que se pueda montar en el porta celda del espectrofotómetro.
- Después de cortarlos, lavar y secar cada segmento cuidando de no rayar las superficies (Realizar procedimiento con guantes). Si la muestra fuera demasiado pequeña para la abertura del porta muestra, tapar el espacio sobrante de la abertura con un papel opaco o una cinta adhesiva, siempre y cuando la longitud de la muestra exceda la de la ranura del espectrofotómetro.
- Leer blanco (aire) haciendo un barrido a una longitud de onda de 290 nm a 450 nm.
- Limpiar los segmentos inmediatamente antes de montarlos en el porta muestra con papel para limpiar objetivos.
- Colocar la muestra en el espectrofotómetro, tomando las precauciones necesarias para evitar dejar huellas digitales u otra marca en la superficie a través de las cuales debe pasar la luz.
- Realizar la lectura de la muestra haciendo barrido a una longitud de onda de 290 nm a 450 nm.
- Generar un reporte en el equipo del espectro obtenido de cada una de las muestras.
- Tabular la lectura de transmitancia obtenida de la muestra (ver anexo N°3) y comparar con límites de transmitancia para envases. (ver anexo N° 5).

f) Elección del modo de medición

Equipado con varios modos de medición electivos desde el menú principal del equipo o utilizando la interconexión directa al PC por medio del software UV

Probe, elegir F2. Modo espectro (Spectrum Mode), Ingresar al numeral 2 en el panel de control, aparece la pantalla de ingreso de las condiciones del barrido a realizar.

Se realiza la obtención del espectro UV-Visible de la muestra utilizando el escaneo de las transmitancia en un rango de 290-450nm.

4.4.2 Procedimiento de identificación de polímeros por medio de un Espectrofotómetro Infrarrojo.

Se seleccionaron envases de productos farmacéuticos (Acetaminofeno, Ambroxol, Clorfeniramina y Loratadina) de los diferentes laboratorios farmacéuticos que se recolectaron para realizar la prueba de transmisión de luz, a los cuales se determinó realizar la prueba solo para envases plásticos.

A. Tratamiento previo del envase.

- Seleccionar un envase plástico al azar que representara a un proveedor por cada principio activo.
- Con una sierra realizar un corte en la superficie del plástico a modo de obtener una capa fina y delgada del envase.
- Identificar el trozo del envase cortado.
- Colocar la muestra del envase en porta muestra.

B. Encendido del Equipo.

- Encender el equipo presionando el botón negro ubicado en el lado inferior derecho.
- Encender la computadora y dejar que cargue Windows automáticamente.
- Ingresar al programa IR Solution aparecerá en pantalla principal.
- Conectar el programa con el equipo seleccionando el comando Measurement–inicializar.

- Aparecerá en pantalla una ventana donde se pregunta si se desea remover el último espectro correspondiente al blanco (aire).
- Seleccionar que SI, para leer el blanco.

C. Lectura de Blanco.

- Nombrar el blanco y seleccionar el comando BKG, aparece una ventana que nos indica que se prepare el compartimiento (verificar que éste se encuentre vacío) y dar click en aceptar.
- En pantalla se observa el espectro del aire.

D. Lectura del Envase.

- Colocar la muestra en el compartimiento para muestra, identificarla y seleccionar el comando Sample.
- Aparecerá en pantalla el espectro de la muestra.

E. Búsqueda de Espectros en la Biblioteca Virtual.

Con el fin de comparar e identificar el espectro obtenido, se hace una búsqueda en la biblioteca de espectros que posee el programa, se busca el estándar PET. Seleccionar el comando Search – Spectrum search, el programa compara el espectro obtenido con los almacenados en la biblioteca identificando de esta forma el compuesto en análisis.(ver pag. 92)

F. Impresión del espectro obtenido del envase.

- Generar una vista previa del espectro del envase.
- Seleccionar plantilla del reporte del espectro.
- Imprimir el reporte del espectro.
- Analizar espectro.

CAPITULO V
RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

5.1 PRUEBA DE TRANSMISIÓN DE LUZ.

La prueba de transmisión de luz consiste en determinar a través de un espectrofotómetro ultravioleta la luz transmitida a través de envases de plástico o vidrio diseñados para proteger el producto de la luz en el rango de longitud de onda determinado por la USP N° 34 para envases que contengan soluciones orales (Ver Anexo N° 5). El límite de luz transmitida en envases mayor o igual a 50 mL es del 10% de transmitancia a cualquier longitud de onda que se encuentre dentro del rango de 290 nm a 450 nm.

Los 43 envases de vidrio y 160 envases de plástico recolectados se analizaron en el Laboratorio Físicoquímico de Aguas de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, utilizando un espectrofotómetro ultravioleta visible Shimadzu UV-1800 para obtener las diferentes lecturas de transmitancia dentro del rango de 290 nm hasta 450 nm. Las muestras de cada envase fueron codificadas como se muestra en el Anexo N° 4.

Los resultados obtenidos se compararon con la tabla de Límites de Transmitancia para Plásticos Clases I-VI y Vidrio tipo I-II y III del Apartado <671> Envases – Pruebas de desempeño de la USP N° 34 (ver Anexo N° 5).

Se recopiló la información básica del etiquetado de las muestras recolectadas evaluando individualmente cada una y agrupada por cada principio activo como se muestra en las tablas de guía de información de los envases con Acetaminofén, Ambroxol, Clorfeniramina y Loratadina que se comercializan en el país (Ver Anexo N°4).

Se presentan los resultados obtenidos de los 203 envases analizados agrupándolos por principio activos donde se muestra los envases que cumplen y los que no cumplen con la Prueba de Transmisión de Luz.

La tabla N° 2 presenta un resumen de los resultados obtenidos para los 3 envases de vidrio y 47 envases de plásticos de Acetaminofén que fueron analizadas en el Espectrofotómetro Shimadzu UV-1800 a un rango de longitud de onda determinado por la USP N° 34 demostrando la cantidad de envases que cumple o no cumplen con la Prueba Transmisión de Luz.

Tabla N° 2 Resumen de resultados para envases de Acetaminofén.

ACETAMINOFEN			
PET		VIDRIO	
Longitud de onda 290nm-450nm		Longitud de onda 290nm-450nm	
Criterio de aceptación establecido por la USP N°34: No mayor al 10% de transmitancia para envases de 50 mL o mayor.			
N° de muestras: 47 envases		N° de muestras: 3 envases	
Cumplen	No cumplen	Cumplen	No cumplen
47 envases	0 envases	3 envases	0 envases

La tabla N° 3 muestran todas las lecturas de transmitancias obtenidas dentro del rango de |290 nm – 450 nm| para los 50 envases de Acetaminofén que fueron analizados, estas lecturas de transmitancia son representadas en la gráfica de transmitancias obtenida de muestras de Acetaminofén (Figura N° 3).

Tabla N° 3. RESULTADOS DE LAS TRANSMITANCIAS OBTENIDAS DE ACETAMINOFEN

N°	Longitud de onda	% T									
		m1 Ac	m2 Ac	m3 Ac	m4 Ac	m5 Ac	m6 Ac	m7 Ac	m8 Ac	m9 Ac	m10 Ac
1	290	0.021	0.006	-0.003	-0.003	0.009	0.006	-0.002	-0.003	0.005	0.006
2	300	0.025	0.002	0.000	0.008	0.006	0.000	0.008	-0.015	-0.003	0.000
3	310	0.029	0.021	0.000	0.000	0.017	0.006	-0.008	-0.009	0.002	-0.011
4	320	0.186	0.023	-0.003	0.009	0.014	0.021	0.005	0.000	-0.009	-0.012
5	330	0.781	0.233	0.015	0.020	0.789	0.818	-0.023	-0.009	0.006	0.014
6	340	1.343	0.999	0.021	0.037	1.669	1.791	-0.006	0.000	-0.011	-0.012
7	350	1.396	1.605	0.021	0.082	2.638	2.803	0.002	-0.003	-0.009	-0.008
8	360	1.155	1.674	0.024	0.313	4.500	4.739	-0.005	0.011	0.009	0.011
9	370	0.870	1.408	0.024	0.748	5.992	6.342	0.020	0.073	0.047	0.07
10	380	0.687	1.080	0.009	0.363	4.549	4.89	0.035	0.087	0.055	0.082
11	390	0.581	0.862	0.011	0.119	2.744	3.03	0.027	0.092	0.055	0.084
12	400	0.552	0.740	0.005	0.018	1.379	1.572	0.032	0.098	0.055	0.089
13	410	0.615	0.710	0.008	0.009	0.594	0.702	0.031	0.093	0.055	0.085
14	420	0.771	0.786	0.006	0.006	0.253	0.307	0.038	0.111	0.067	0.102
15	430	1.074	0.978	0.008	0.006	0.125	0.156	0.056	0.16	0.093	0.146
16	440	1.616	1.355	0.015	0.005	0.082	0.104	0.072	0.198	0.116	0.182
17	450	1.651	2.013	0.026	0.005	0.093	0.116	0.084	0.218	0.131	0.203
Tipo de envase		VIDRIO	VIDRIO	VIDRIO	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET

Tabla N° 3. Continuación

N°	Longitud de onda	% T									
		m11 Ac	m12 Ac	m13 Ac	m14 Ac	m15 Ac	m16 Ac	m17 Ac	m18 Ac	m19 Ac	m20 Ac
1	290	0.003	0.003	0.008	0.000	0.008	0.008	0.002	0.003	-0.006	0.000
2	300	0.005	0.006	-0.003	-0.002	0.000	0.000	-0.002	-0.002	-0.003	-0.002
3	310	-0.002	0.009	-0.008	-0.012	-0.003	-0.003	-0.002	-0.002	-0.009	0.000
4	320	0.005	0.006	0.002	0.009	0.009	0.009	0.008	0.000	-0.017	-0.002
5	330	0.006	-0.005	0.000	-0.006	0.003	0.003	0.020	0.002	-0.014	0.023
6	340	0.014	0.002	0.002	0.008	0.011	0.011	-0.003	-0.006	0.037	0.092
7	350	0.017	0.005	-0.002	-0.005	0.003	0.003	-0.003	-0.003	0.153	0.194
8	360	0.012	0.011	0.014	-0.002	0.018	0.018	0.008	0.011	0.531	0.658
9	370	0.043	0.017	0.066	0.037	0.102	0.102	0.056	0.050	0.890	1.051
10	380	0.046	0.020	0.082	0.052	0.124	0.124	0.060	0.050	0.389	0.479
11	390	0.047	0.023	0.085	0.058	0.133	0.133	0.058	0.056	0.101	0.139
12	400	0.052	0.017	0.087	0.061	0.139	0.139	0.061	0.055	0.003	0.009
13	410	0.049	0.014	0.089	0.055	0.137	0.137	0.058	0.055	0.000	0.002
14	420	0.064	0.02	0.105	0.07	0.163	0.163	0.072	0.066	0.000	0.002
15	430	0.092	0.029	0.15	0.098	0.22	0.22	0.102	0.093	0.000	0.003
16	440	0.116	0.043	0.192	0.127	0.269	0.269	0.134	0.114	0.000	0.003
17	450	0.133	0.047	0.214	0.142	0.288	0.288	0.150	0.130	0.002	0.000
Tipo de envase		PET									

Tabla N° 3. Continuación

N°	Longitud de onda	% T									
		m21 Ac	m22 Ac	m23 Ac	m24 Ac	m25 Ac	m26 Ac	m27 Ac	m28 Ac	m29 Ac	m30 Ac
1	290	-0.012	0.005	0.006	0.005	0.007	-0.009	0.018	0.015	0.011	0.002
2	300	0.003	-0.003	-0.005	0.008	-0.002	0.005	0.006	0.008	0.005	0.012
3	310	-0.003	0.005	-0.003	-0.003	0.001	0.002	0.017	0.009	0.021	0.002
4	320	0.000	-0.003	0.006	0.011	0.002	0.021	-0.005	0.018	0.023	0.002
5	330	0.008	0.023	0.032	0.005	0.195	0.040	0.047	0.049	0.040	0.136
6	340	0.096	0.073	0.119	0.029	0.349	0.058	0.137	0.125	0.049	0.204
7	350	0.215	0.140	0.233	0.072	0.992	0.151	0.276	0.226	0.081	0.304
8	360	0.691	0.493	0.685	0.282	1.010	0.497	0.818	0.900	0.284	0.952
9	370	1.105	0.835	1.007	0.493	1.541	0.826	1.266	2.153	0.764	2.119
10	380	0.507	0.363	0.412	0.192	0.737	0.360	0.592	1.706	0.719	2.058
11	390	0.153	0.101	0.102	0.047	0.243	0.102	0.179	1.212	0.439	1.402
12	400	0.015	0.008	0.011	0.008	0.026	0.011	0.026	0.618	0.121	0.494
13	410	0.003	0.002	0.003	0.005	0.006	0.005	0.008	0.299	0.040	0.201
14	420	0.003	0.003	0.003	0.005	0.005	0.002	0.008	0.069	0.006	0.024
15	430	0.003	0.000	0.003	0.002	0.003	0.005	0.006	0.027	0.005	0.009
16	440	0.002	0.002	0.003	0.002	0.003	0.003	0.003	0.015	0.003	0.008
17	450	0.000	0.005	0.003	0.005	0.003	0.003	0.003	0.006	0.005	0.008
Tipo de envase		PET									

Tabla N° 3. Continuación

N°	Longitud de onda	% T									
		m31 Ac	m32 Ac	m33 Ac	m34 Ac	m35 Ac	m36 Ac	m37 Ac	m38 Ac	m39 Ac	m40 Ac
1	290	0.012	0.009	-0.012	0.002	0.002	-0.008	-0.006	0.011	-0.011	0.001
2	300	0.005	0.011	-0.003	0.005	0.003	0.005	0.000	0.008	-0.003	0.003
3	310	0.015	0.009	-0.012	0.005	-0.011	0.010	0.011	-0.002	-0.006	0.003
4	320	0.020	0.056	-0.011	0.021	0.026	0.020	0.000	-0.002	0.020	0.008
5	330	0.108	1.543	0.111	0.050	0.363	1.382	0.278	0.372	0.105	0.018
6	340	0.169	2.037	0.185	0.034	0.471	2.757	0.790	0.891	0.606	0.005
7	350	0.266	2.765	0.298	0.092	0.676	4.163	1.367	1.535	1.093	0.006
8	360	0.798	5.510	0.925	0.319	1.790	6.598	2.562	2.829	1.126	0.035
9	370	1.845	9.320	2.084	0.853	3.635	8.542	3.563	3.886	0.925	0.122
10	380	1.787	9.422	2.023	0.826	3.514	6.763	2.594	2.777	0.697	0.145
11	390	1.202	7.683	1.387	0.529	2.505	4.375	1.436	1.515	0.536	0.153
12	400	0.412	4.272	0.491	0.157	0.995	2.400	0.636	0.664	0.450	0.156
13	410	0.159	2.547	0.195	0.058	0.443	1.157	0.238	0.243	0.429	0.148
14	420	0.018	0.722	0.023	0.008	0.066	0.545	0.087	0.089	0.482	0.172
15	430	0.009	0.352	0.006	0.003	0.027	0.291	0.037	0.040	0.613	0.230
16	440	0.008	0.310	0.006	0.005	0.021	0.200	0.024	0.024	0.882	0.278
17	450	0.003	0.070	0.001	0.002	0.005	0.223	0.027	0.031	1.373	0.298
Tipo de envase		PET									

Tabla N° 3. Continuación

N°	Longitud de onda	% T									
		m41 Ac	m42 Ac	m43 Ac	m44 Ac	m45 Ac	m46 Ac	m47 Ac	m48 Ac	m49 Ac	m50 Ac
1	290	0.014	0.005	-0.023	-0.003	-0.008	0.000	-0.014	0.009	0.014	0.008
2	300	0.002	-0.005	-0.009	-0.003	-0.009	0.003	0.000	0.009	0.012	-0.003
3	310	0.012	-0.003	-0.011	-0.006	-0.005	0.009	0.003	0.002	0.011	0.009
4	320	0.023	0.027	-0.017	0.006	-0.006	0.014	0.018	0.011	0.110	0.003
5	330	0.700	1.701	-0.012	0.006	0.365	0.053	0.552	0.180	0.558	0.740
6	340	1.485	3.152	0.012	0.034	0.714	0.076	0.897	0.287	1.343	1.292
7	350	2.396	4.472	0.040	0.037	1.071	0.142	1.532	0.557	2.219	1.984
8	360	4.227	6.940	0.111	0.211	3.360	0.699	3.481	1.575	2.492	4.260
9	370	5.881	8.594	0.194	0.946	7.683	2.342	4.849	2.457	2.031	5.760
10	380	4.732	6.581	0.063	1.076	8.342	2.634	2.859	1.309	1.411	3.362
11	390	3.070	4.143	0.014	1.048	8.383	2.643	1.254	0.458	1.001	1.442
12	400	1.698	2.214	0.006	0.963	8.147	2.527	0.201	0.055	0.790	0.227
13	410	0.813	1.042	0.004	0.620	6.587	1.843	0.050	0.009	0.891	0.050
14	420	0.375	0.473	0.002	0.327	4.779	1.138	0.006	0.005	1.225	0.003
15	430	0.194	0.249	0.003	0.128	2.937	0.545	0.003	0.006	1.308	0.003
16	440	0.133	0.166	0.003	0.040	1.563	0.214	0.005	0.006	1.041	0.005
17	450	0.146	0.189	0.005	0.014	0.894	0.093	0.003	0.003	0.673	0.003
Tipo de envase		PET									

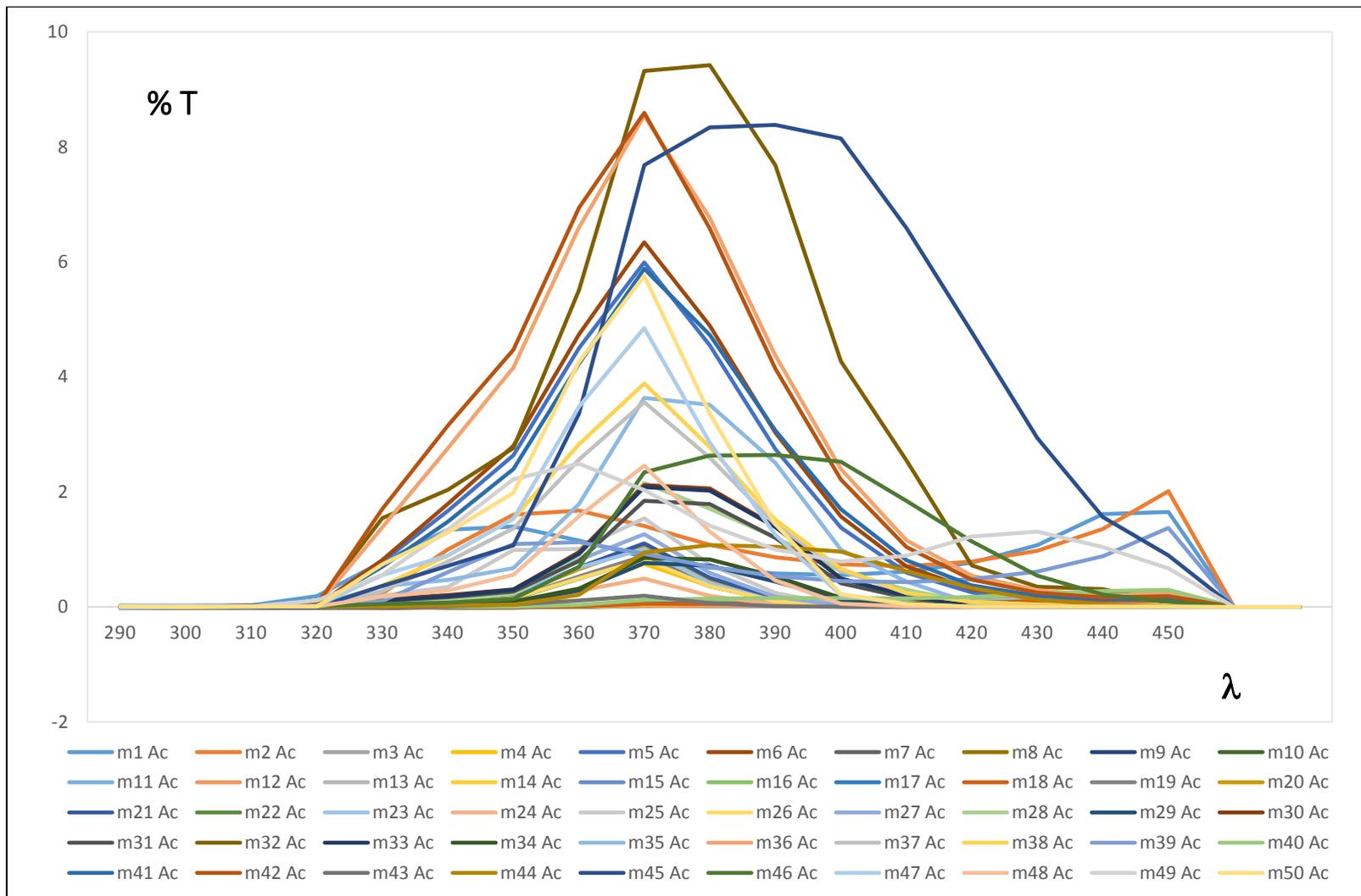


Figura N° 3. Gráfica de transmitancias obtenida de muestras de Acetaminofén.

Para comparar las muestras de vidrio y PET se seleccionó un envase al azar entre las muestras de vidrio y plástico, un envase de PET codificado como m2 Ac y un envase de vidrio como m6 Ac.

En la Tabla N° 4 se presenta las lecturas de transmitancias obtenidas de la comparación entre las transmitancias obtenida envases de vidrio y PET de Acetaminofen.

Tabla N° 4 Comparacion de transmitancias de envases de vidrio y PET

N°	Longitud de onda	% T	
		m2 Ac	m6 Ac
1	290	0.006	0.006
2	300	0.002	0.000
3	310	0.021	0.006
4	320	0.023	0.021
5	330	0.233	0.818
6	340	0.999	1.791
7	350	1.605	2.803
8	360	1.674	4.739
9	370	1.408	6.342
10	380	1.080	4.890
11	390	0.862	3.030
12	400	0.740	1.572
13	410	0.710	0.702
14	420	0.786	0.307
15	430	0.978	0.156
16	440	1.355	0.104
17	450	2.013	0.116
Tipo de envase		vidrio	PET

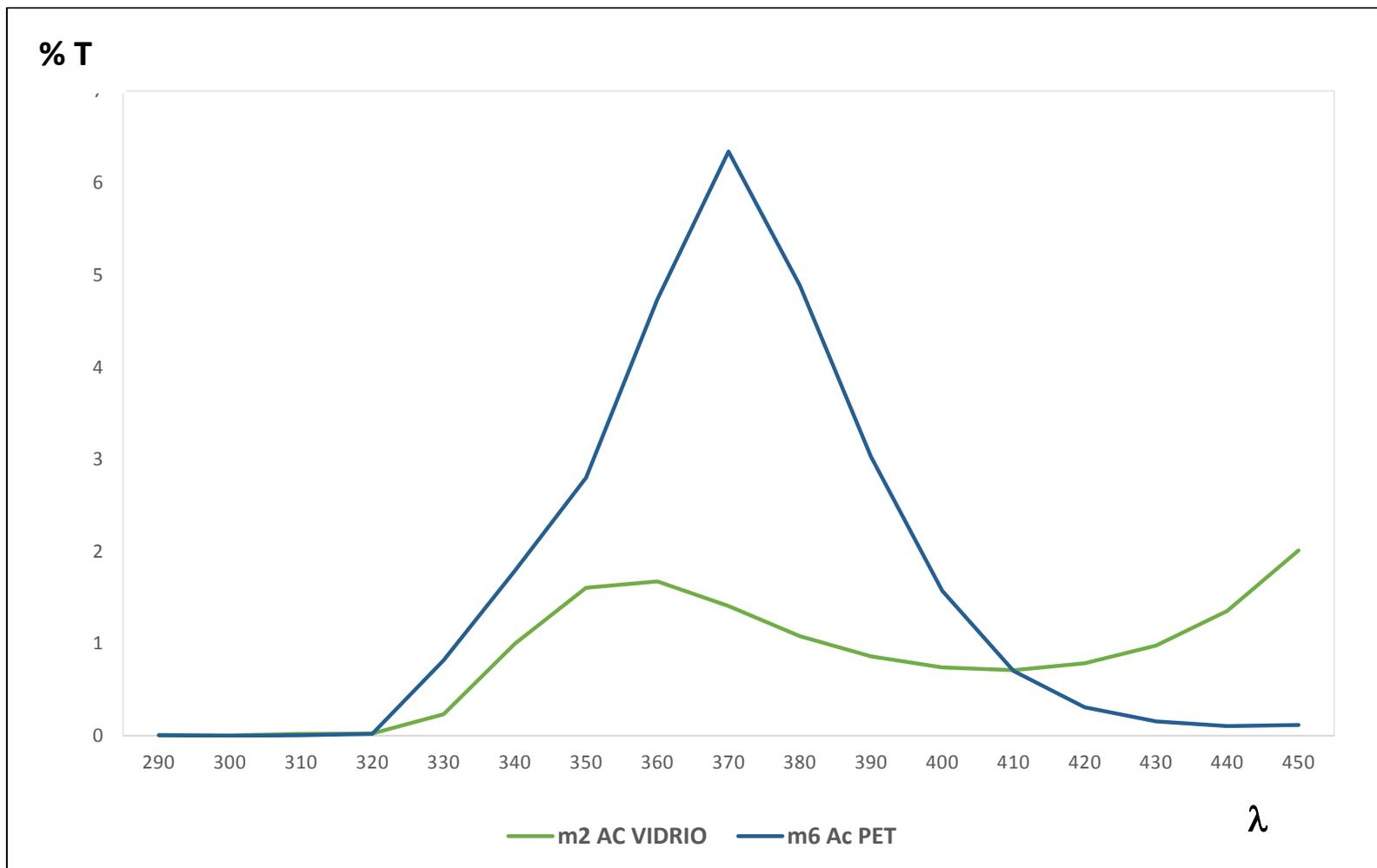


Figura N° 4 Gráfica de transmitancias obtenida de muestras de vidrio y PET en Acetaminofén

La tabla N° 5 presenta un resumen de los resultados obtenidos para los 52 envases de plásticos de Ambroxol que fueron analizadas en el Espectrófotometro Shimadzu UV-1800 a un rango de longitud de onda determinado por la USP N° 34 demostrando la cantidad de envases que cumple o no cumplen con la Prueba Transmisión de Luz.

Tabla N° 5 Resumen de resultados para envases de Ambroxol.

AMBROXOL			
PET		VIDRIO	
Longitud de onda 290nm-450nm		Longitud de onda 290nm-450nm	
Criterio de aceptación establecido por la USP N°34: No mayor al 10% de transmitancia para envases de 50 mL o mayor.			
N° de muestras: 52 envases		N° de muestras: 0 envases	
Cumplen	No cumplen	Cumplen	No cumplen
44 envases	8 envases	0 envases	0 envases

La tabla N° 6 muestran todas las lecturas de transmitancias obtenidas dentro del rango de |290 nm – 450 nm| para los 52 envases de Ambroxol que fueron analizados donde las muestras sombreadas representan a los envases que no cumplen con la prueba de transmisión de luz, estas lecturas de transmitancia son representadas en la gráfica de transmitancias obtenida de muestras de Ambroxol (Figura N° 5) donde se observan los espectros que sobrepasan el limite del 10% de transmitancia que establece la USP N° 34 .

Tabla N° 6. RESULTADOS DE LAS TRANSMITANCIAS OBTENIDA DE AMBROXOL

N°	Longitud de onda	% T									
		m1 A	m2 A	m3 A	m4 A	m5 A	m6 A	m7 A	m8 A	m9 A	m10 A
1	290	-0.002	-0.018	0.002	-0.021	-0.014	-0.011	-0.006	-0.005	-0.012	-0.021
2	300	0.000	-0.011	0.000	-0.009	-0.017	0.003	-0.003	-0.003	-0.015	-0.008
3	310	-0.018	-0.011	-0.012	-0.014	-0.014	0.009	-0.017	0.000	-0.012	-0.006
4	320	-0.021	-0.015	-0.023	-0.011	-0.015	-0.002	-0.002	-0.005	-0.009	-0.018
5	330	0.323	-0.008	0.003	0.000	-0.008	0.000	0.104	0.003	-0.023	-0.006
6	340	0.598	-0.003	0.038	0.055	0.049	0.035	0.357	0.015	-0.005	0.075
7	350	0.929	0.041	0.130	0.165	0.159	0.096	0.661	0.234	0.021	0.185
8	360	3.052	0.362	0.444	0.522	0.490	0.311	1.593	0.432	0.121	0.603
9	370	7.448	1.591	0.681	0.775	0.754	0.464	2.159	0.510	0.212	0.888
10	380	8.162	1.852	0.262	0.294	0.287	0.169	1.030	0.670	0.061	0.352
11	390	8.223	1.910	0.052	0.066	0.067	0.040	0.320	0.230	0.011	0.082
12	400	8.118	1.874	0.000	0.000	0.000	0.005	0.035	0.001	0.003	0.008
13	410	6.630	1.358	0.000	0.000	-0.002	0.000	0.005	0.000	0.000	-0.002
14	420	4.820	0.801	0.000	0.000	-0.002	0.003	0.002	0.000	0.000	0.000
15	430	2.939	0.352	0.000	0.002	0.000	0.005	0.003	0.000	0.000	0.000
16	440	1.511	0.119	0.000	0.000	0.000	0.002	0.005	0.000	0.000	0.000
17	450	0.822	0.043	0.000	0.003	0.002	0.003	0.003	0.000	0.002	0.000
Tipo de envase		PET									

Tabla N° 6. Continuación

N°	Longitud de onda	% T									
		m11 A	m12 A	m13 A	m14 A	m15 A	m16 A	m17 A	m18 A	m19 A	m20 A
1	290	-0.024	-0.008	-0.002	-0.008	0.008	0.002	0.024	0.018	0.005	0.017
2	300	-0.012	-0.011	-0.006	-0.008	-0.009	0.005	0.020	0.005	0.014	0.017
3	310	-0.029	-0.011	-0.026	-0.006	-0.014	-0.003	0.038	0.014	0.020	0.018
4	320	-0.014	-0.020	0.008	-0.024	-0.020	0.027	0.029	0.015	0.015	0.026
5	330	0.092	-0.015	0.909	0.246	0.026	0.621	0.136	0.026	0.084	0.201
6	340	0.362	0.023	1.219	0.314	0.018	0.797	0.180	0.044	0.098	0.282
7	350	0.703	0.085	1.701	0.510	0.047	1.144	0.252	0.041	0.117	0.381
8	360	1.682	0.319	3.711	1.424	0.250	2.745	0.768	0.146	0.423	1.118
9	370	2.254	0.505	6.654	3.000	0.703	5.194	1.741	0.352	1.033	2.409
10	380	1.083	0.185	6.711	2.948	0.674	5.072	1.680	0.151	0.981	2.325
11	390	0.345	0.032	5.299	2.086	0.407	3.781	1.126	0.050	0.627	1.602
12	400	0.032	0.003	2.707	0.806	0.105	1.672	0.385	0.015	0.188	0.577
13	410	0.002	0.000	1.503	0.352	0.032	0.818	0.156	0.008	0.070	0.240
14	420	-0.002	0.002	0.359	0.052	0.002	0.154	0.018	0.008	0.011	0.034
15	430	0.000	0.000	0.159	0.015	0.001	0.060	0.009	0.006	0.008	0.014
16	440	0.000	0.002	0.134	0.014	0.000	0.052	0.009	0.006	0.006	0.012
17	450	0.000	0.002	0.027	0.002	-0.002	0.009	0.006	0.005	0.005	0.008
Tipo de envase		PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET

Tabla N° 6. Continuación

N°	Longitud de onda	% T									
		m21 A	m22 A	m23 A	m24 A	m25 A	m26 A	m27 A	m28 A	m29 A	m30 A
1	290	0.008	-0.006	0.011	0.002	0.024	0.009	0.011	0.011	0.021	0.027
2	300	0.008	0.003	0.000	0.008	0.020	0.011	0.014	0.011	0.011	0.018
3	310	0.009	-0.002	-0.005	0.026	0.032	0.021	0.017	0.011	0.017	0.037
4	320	0.041	0.008	0.023	0.047	0.043	0.031	0.031	0.011	0.029	0.034
5	330	0.818	0.488	0.500	0.598	1.906	1.157	1.312	0.800	0.754	1.785
6	340	1.105	0.644	0.647	0.768	3.978	2.708	3.008	1.979	1.910	2.800
7	350	1.576	0.919	0.917	1.065	5.742	4.092	4.506	3.102	2.983	5.833
8	360	3.479	2.303	2.322	2.600	10.284	7.887	8.536	6.325	6.104	8.405
9	370	6.334	4.515	4.550	4.967	13.809	10.902	11.780	8.984	8.759	5.994
10	380	6.364	4.391	4.446	4.836	10.478	7.970	8.745	6.319	6.194	3.429
11	390	5.016	3.218	3.253	3.574	6.656	4.776	5.353	3.586	3.528	1.106
12	400	2.505	1.361	1.385	1.558	2.686	1.697	2.017	1.154	1.157	0.427
13	410	1.363	0.642	0.656	0.749	1.268	0.714	0.896	0.450	0.464	0.055
14	420	0.317	0.113	0.111	0.145	0.227	0.101	0.145	0.061	0.064	0.023
15	430	0.142	0.041	0.043	0.058	0.087	0.037	0.056	0.024	0.026	0.020
16	440	0.124	0.037	0.037	0.050	0.072	0.031	0.044	0.020	0.020	0.011
17	450	0.027	0.006	0.008	0.014	0.017	0.009	0.011	0.011	0.008	0.000
Tipo de envase		PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET

Tabla N° 6. Continuación

N°	Longitud de onda	% T									
		m31 A	m32 A	m33 A	m34 A	m35 A	m36 A	m37 A	m38 A	m39 A	m40 A
1	290	0.024	0.026	0.009	0.026	0.017	0.024	0.031	-0.009	-0.011	-0.005
2	300	0.011	0.014	0.021	0.023	0.020	0.011	0.023	0.003	0.000	-0.006
3	310	0.023	0.014	0.018	0.026	0.012	0.012	0.018	-0.011	-0.003	0.005
4	320	0.035	0.024	0.061	0.038	0.038	0.040	0.079	-0.009	-0.005	0.012
5	330	2.509	0.067	4.082	1.692	1.251	1.073	0.525	-0.003	0.003	0.020
6	340	3.844	0.124	5.859	2.664	2.750	2.507	0.728	0.000	0.000	-0.002
7	350	7.529	0.246	10.468	5.632	4.109	3.798	0.737	-0.008	0.018	0.060
8	360	10.506	0.439	14.003	8.093	7.936	7.463	0.533	0.052	0.214	0.365
9	370	7.625	0.352	10.603	5.588	10.970	10.381	0.362	0.331	1.071	0.560
10	380	4.523	0.204	6.725	3.102	7.983	7.489	0.238	0.563	1.723	0.684
11	390	1.579	0.082	2.684	0.940	4.761	4.410	0.177	0.696	2.036	0.714
12	400	0.655	0.026	1.257	0.348	1.727	1.523	0.185	0.714	2.043	0.522
13	410	0.092	0.009	0.223	0.046	0.758	0.644	0.241	0.529	1.602	0.316
14	420	0.037	0.006	0.085	0.020	0.122	0.093	0.276	0.337	1.140	0.160
15	430	0.029	0.005	0.073	0.017	0.049	0.035	0.243	0.183	0.728	0.075
16	440	0.008	0.003	0.023	0.011	0.040	0.031	0.185	0.093	0.443	0.040
17	450	0.000	0.001	0.000	0.005	0.011	0.011	0.050	0.052	0.282	0.010
Tipo de envase		PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET

Tabla N° 6. Continuación

N°	Longitud de onda	% T											
		m41 A	m42 A	m43 A	m44 A	m45 A	m46 A	m47 A	m48 A	m49 A	m50 A	m51 A	m52 A
1	290	-0.003	-0.005	0.003	0.006	-0.009	0.000	-0.003	0.006	0.003	0.018	-0.003	0.000
2	300	-0.009	-0.005	0.000	-0.002	-0.008	-0.002	-0.002	0.012	0.006	0.012	0.009	0.000
3	310	-0.011	-0.006	0.000	0.012	0.000	0.043	-0.014	0.009	0.000	0.041	0.082	0.002
4	320	-0.014	-0.008	0.006	0.014	0.002	0.180	-0.005	0.032	0.015	0.351	0.929	0.020
5	330	-0.003	0.005	0.046	1.263	0.073	0.397	-0.021	0.085	0.002	0.969	2.899	0.040
6	340	-0.012	0.000	0.175	3.006	0.244	0.639	-0.015	0.224	0.056	1.608	5.066	0.092
7	350	0.002	-0.012	0.314	4.675	0.464	0.670	0.005	0.383	0.116	2.106	6.512	0.119
8	360	0.102	0.079	0.706	8.641	1.010	0.546	0.018	0.423	0.340	2.179	6.396	0.121
9	370	0.569	0.478	1.129	12.131	1.567	0.388	0.012	0.345	0.577	1.831	4.951	0.110
10	380	0.920	0.772	0.938	9.564	1.323	0.284	0.009	0.249	0.468	1.430	3.461	0.066
11	390	1.123	0.940	0.586	6.284	0.865	0.232	0.008	0.185	0.267	1.131	2.390	0.049
12	400	1.135	0.963	0.269	2.589	0.421	0.261	0.003	0.150	0.108	0.975	1.790	0.035
13	410	0.862	0.720	0.095	1.231	0.151	0.356	0.009	0.174	0.032	1.067	1.749	0.040
14	420	0.575	0.467	0.026	0.218	0.044	0.383	0.014	0.240	0.009	1.328	2.057	0.058
15	430	0.336	0.261	0.009	0.082	0.011	0.322	0.017	0.267	0.002	1.405	2.197	0.066
16	440	0.185	0.139	0.003	0.072	0.003	0.223	0.015	0.220	0.001	1.230	2.055	0.052
17	450	0.108	0.078	0.005	0.014	0.002	0.105	0.008	0.148	0.002	0.941	1.793	0.037
Tipo de envase		PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET

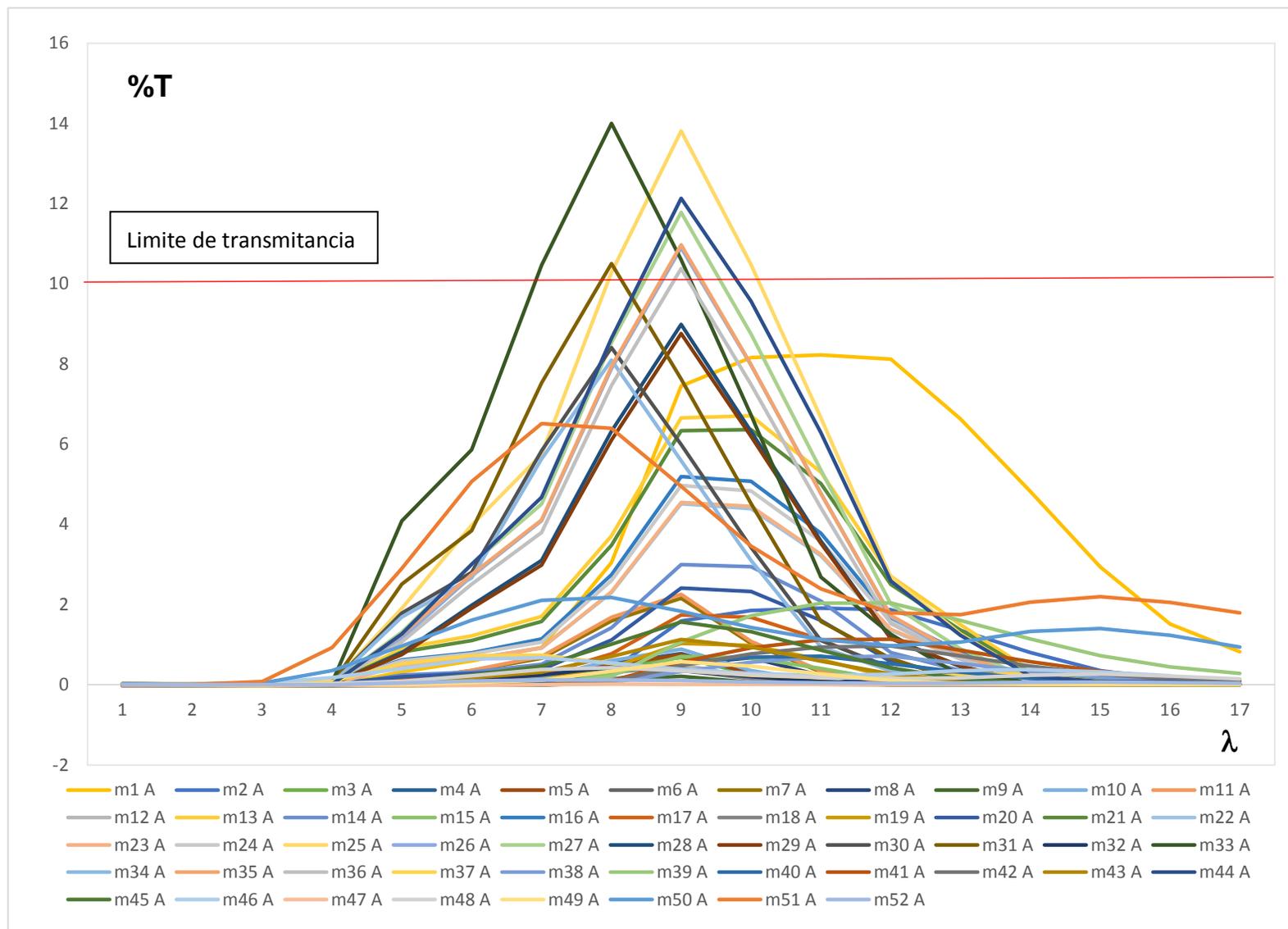


Figura N° 5. Grafica de transmitancias obtenida de muestras de Ambroxol.

La tabla N° 7 presenta un resumen de los resultados obtenidos para los 51 envases de plásticos de Clorfeniramina que fueron analizadas en el Espectrofotómetro Shimadzu UV-1800 a un rango de longitud de onda determinado por la USP N° 34 demostrando la cantidad de envases que cumple o no cumplen con la Prueba Transmisión de Luz.

Tabla N° 7 Resumen de resultados para envases de Clorfeniramina.

CLORFENIRAMINA			
PET		VIDRIO	
Longitud de onda 290nm-450nm		Longitud de onda 290nm-450nm	
Criterio de aceptación establecido por la USP N°34: No mayor al 10% de transmitancia para envases de 50 mL o mayor.			
N° de muestras: 51 envases		N° de muestras: 0 envases	
Cumplen	No cumplen	Cumplen	No cumplen
46 envases	5 envases	0 envases	0 envases

La tabla N° 8 muestran todas las lecturas de transmitancias obtenidas dentro del rango de |290 nm – 450 nm| para los 52 envases de Clorfeniramina que fueron analizados donde las muestras sombreadas representan los envases que no cumplen con la prueba de transmisión de luz, estas lecturas de transmitancia son representadas en la gráfica de transmitancias obtenida de muestras de Clorfeniramina (Figura N° 6) donde se observan los espectros que sobrepasan el límite del 10% de transmitancia que establece la USP N° 34.

Tabla N° 8. RESULTADOS DE LAS TRANSMITANCIAS OBTENIDA DE CLORFENIRAMINA

N°	Longitud de onda	% T									
		m1 C	m2 C	m3 C	m4 C	m5 C	m6 C	m7 C	m8 C	m9 C	m10 C
1	290	0.041	0.014	0.032	0.050	0.017	0.044	0.090	0.034	0.011	0.008
2	300	0.131	0.034	0.121	0.169	0.041	0.117	0.237	0.124	0.006	0.006
3	310	0.337	0.122	0.314	0.420	0.116	0.307	0.566	0.320	0.018	-0.006
4	320	1.511	0.758	1.437	1.793	0.734	1.442	2.266	1.424	0.017	0.014
5	330	3.094	1.782	4.446	5.157	2.756	3.029	6.223	2.968	0.073	0.024
6	340	4.553	2.734	5.443	6.197	3.477	4.393	7.408	4.358	0.172	0.041
7	350	5.557	3.426	5.521	6.198	3.508	5.287	7.439	5.319	0.290	0.044
8	360	5.618	3.445	4.793	5.356	2.933	5.273	6.480	5.391	0.673	0.252
9	370	4.881	2.907	3.865	4.312	2.261	4.489	5.295	4.666	1.036	1.093
10	380	3.944	2.251	3.114	3.473	1.735	3.543	4.312	3.78	0.835	1.242
11	390	3.181	1.746	2.626	2.928	1.408	2.809	3.677	3.043	0.504	1.247
12	400	2.684	1.419	2.623	2.916	1.404	2.338	3.665	2.574	0.223	1.167
13	410	2.689	1.421	2.969	3.287	1.625	2.325	4.103	2.576	0.075	0.774
14	420	3.044	1.636	3.148	3.473	1.738	2.634	4.318	2.910	0.023	0.423
15	430	3.224	1.749	3.047	3.360	1.672	2.788	4.187	3.078	0.006	0.174
16	440	3.123	1.682	2.814	3.101	1.517	2.686	3.877	2.977	0.003	0.056
17	450	2.888	1.527	0.000	0.000	0.000	2.46	0.000	2.750	0.006	0.023
Tipo de envase		PET									

Tabla N° 8. Continuación

N°	Longitud de onda	% T									
		m11 C	m12 C	m13 C	m14 C	m15 C	m16 C	m17 C	m18 C	m19 C	m20 C
1	290	0.000	0.024	0.000	0.015	0.005	0.012	0.020	0.008	0.012	0.005
2	300	0.002	0.015	0.017	0.012	0.011	0.012	0.011	0.012	0.018	-0.005
3	310	0.005	0.012	0.015	0.011	0.006	0.018	0.023	0.032	0.038	0.000
4	320	0.011	0.014	0.014	0.024	0.014	0.029	0.015	0.037	0.046	-0.003
5	330	0.047	0.064	0.017	0.035	0.061	0.031	0.015	0.043	0.745	0.212
6	340	0.14	0.133	0.108	0.038	0.150	0.015	0.038	0.092	1.871	0.586
7	350	0.291	0.302	0.180	0.063	0.284	0.024	0.035	0.162	3.035	0.957
8	360	0.542	0.618	0.415	0.153	0.610	0.050	0.093	0.264	6.203	1.868
9	370	1.100	1.082	0.746	0.275	0.952	0.087	0.180	0.583	9.128	2.722
10	380	1.578	1.083	0.749	0.258	0.755	0.087	0.171	0.874	6.705	2.309
11	390	1.823	0.819	0.558	0.183	0.450	0.055	0.105	1.018	3.990	1.523
12	400	1.645	0.476	0.310	0.089	0.191	0.020	0.044	0.906	1.378	0.798
13	410	1.227	0.206	0.130	0.032	0.063	0.009	0.015	0.659	0.571	0.105
14	420	0.806	0.075	0.046	0.011	0.017	0.005	0.006	0.414	0.079	0.032
15	430	0.517	0.026	0.015	0.005	0.006	0.005	0.003	0.253	0.031	0.011
16	440	0.296	0.011	0.009	0.003	0.003	0.003	0.003	0.140	0.024	0.006
17	450	0.177	0.006	0.003	0.003	0.003	0.005	0.005	0.081	0.008	0.000
Tipo de envase		PET									

Tabla N° 8. Continuación

N°	Longitud de onda	% T									
		m21 C	m22 C	m23 C	m24 C	m25 C	m26 C	m27 C	m28 C	m29 C	m30 C
1	290	-0.002	-0.009	0.008	0.003	0.006	0.017	0.014	0.031	0.020	0.034
2	300	0.002	-0.008	0.017	0.000	0.008	0.011	0.020	0.017	0.020	0.029
3	310	0.018	-0.014	0.015	-0.014	0.005	0.015	0.029	0.035	0.021	0.020
4	320	0.018	-0.020	0.015	0.017	0.005	0.023	0.049	0.044	0.041	0.031
5	330	0.699	0.644	0.081	1.558	0.031	0.124	2.441	1.476	0.044	1.237
6	340	1.869	1.784	0.215	3.516	0.078	0.284	5.009	3.340	0.066	2.885
7	350	3.017	2.942	0.366	5.278	0.156	0.516	7.173	5.002	0.079	4.446
8	360	6.271	6.146	0.795	9.673	0.409	1.059	12.337	9.262	0.171	8.432
9	370	9.157	9.094	1.236	13.318	0.650	1.598	16.528	12.773	0.273	11.768
10	380	6.519	6.570	1.001	10.187	0.516	1.317	13.058	9.598	0.206	8.742
11	390	3.761	3.839	0.613	6.509	0.288	0.832	8.757	5.989	0.111	5.354
12	400	1.231	1.282	0.282	2.606	0.116	0.400	3.928	2.306	0.041	1.981
13	410	0.482	0.507	0.099	1.210	0.034	0.140	2.034	1.039	0.018	0.854
14	420	0.058	0.063	0.027	0.206	0.009	0.044	0.439	0.168	0.011	0.130
15	430	0.021	0.018	0.009	0.078	0.005	0.017	0.188	0.066	0.009	0.049
16	440	0.017	0.017	0.006	0.067	0.002	0.006	0.160	0.053	0.006	0.041
17	450	0.008	0.006	0.003	0.015	0.001	0.006	0.034	0.014	0.005	0.012
Tipo de envase		PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET

Tabla N° 8. Continuación

N°	Longitud de onda	% T									
		m31 C	m32 C	m33 C	m34 C	m35 C	m36 C	m37 C	m38 C	m39 C	m40 C
1	290	0.034	0.002	0.017	0.024	-0.009	0.020	0.029	0.032	0.009	0.015
2	300	0.023	0.005	0.023	0.026	-0.006	0.020	0.023	0.021	0.015	0.023
3	310	0.050	0.011	0.027	0.027	-0.012	0.038	0.035	0.015	0.018	0.037
4	320	0.041	0.002	0.035	0.029	-0.009	0.044	0.041	0.026	0.026	0.029
5	330	1.553	0.012	0.009	0.032	0.011	0.053	0.215	0.041	0.038	0.058
6	340	3.485	0.055	0.063	0.046	0.093	0.069	0.494	0.098	0.124	0.125
7	350	5.251	0.128	0.035	0.079	0.208	0.066	0.867	0.169	0.209	0.165
8	360	9.592	0.336	0.027	0.153	0.536	0.159	1.646	0.385	0.443	0.378
9	370	13.254	0.581	0.041	0.247	0.882	0.237	2.422	0.623	0.694	0.607
10	380	10.278	0.459	0.073	0.175	0.725	0.174	2.078	0.494	0.555	0.475
11	390	6.647	0.252	0.099	0.096	0.426	0.095	1.410	0.290	0.325	0.278
12	400	2.711	0.102	0.081	0.037	0.183	0.038	0.748	0.121	0.140	0.121
13	410	1.266	0.026	0.050	0.014	0.056	0.014	0.311	0.040	0.049	0.038
14	420	0.226	0.006	0.029	0.006	0.012	0.006	0.107	0.012	0.012	0.015
15	430	0.089	0.002	0.017	0.005	0.002	0.008	0.038	0.008	0.005	0.008
16	440	0.075	0.001	0.011	0.005	0.000	0.006	0.014	0.005	0.005	0.009
17	450	0.020	0.000	0.009	0.003	0.000	0.005	0.011	0.006	0.005	0.006
Tipo de envase		PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET

Tabla N° 8. Continuación

N°	Longitud de onda	% T										
		m41 C	m42 C	m43 C	m44 C	m45 C	m46 C	m47 C	m48 C	m49 C	m50 C	m51 C
1	290	0.000	0.012	0.014	0.000	0.003	0.009	0.012	0.015	0.005	-0.011	-0.006
2	300	-0.005	0.020	0.021	0.049	0.000	0.008	0.011	0.009	0.009	0.000	-0.002
3	310	-0.012	0.034	0.029	0.142	0.003	0.006	0.027	0.021	0.020	0.031	-0.006
4	320	-0.009	0.034	0.037	0.818	0.018	0.006	0.029	0.031	0.015	0.249	0.009
5	330	0.819	0.720	0.034	2.907	0.537	0.082	0.052	0.645	0.020	0.757	0.031
6	340	2.112	1.848	0.056	3.706	1.096	0.204	0.124	1.271	0.047	1.277	0.079
7	350	3.387	2.971	0.063	3.798	1.698	0.360	0.262	1.909	0.067	1.688	0.156
8	360	6.818	6.110	0.113	3.296	3.021	0.772	0.504	3.313	0.343	1.726	0.153
9	370	9.781	8.836	0.189	2.652	4.167	1.207	1.033	4.510	1.401	1.433	0.128
10	380	7.082	6.279	0.140	2.129	3.615	0.975	1.500	3.900	1.578	1.060	0.085
11	390	4.175	3.604	0.079	1.791	2.567	0.586	1.744	2.769	1.555	0.790	0.060
12	400	1.414	1.170	0.038	1.804	1.465	0.262	1.566	1.593	1.439	0.626	0.047
13	410	0.569	0.458	0.018	2.065	0.662	0.085	1.167	0.737	0.967	0.630	0.055
14	420	0.069	0.064	0.009	2.196	0.256	0.023	0.763	0.285	0.531	0.757	0.084
15	430	0.024	0.026	0.008	1.958	0.090	0.009	0.485	0.102	0.218	0.826	0.090
16	440	0.018	0.021	0.005	0.000	0.032	0.006	0.279	0.037	0.073	0.798	0.073
17	450	0.005	0.012	0.008	0.000	0.014	0.005	0.166	0.018	0.027	0.720	0.044
Tipo de envase		PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET

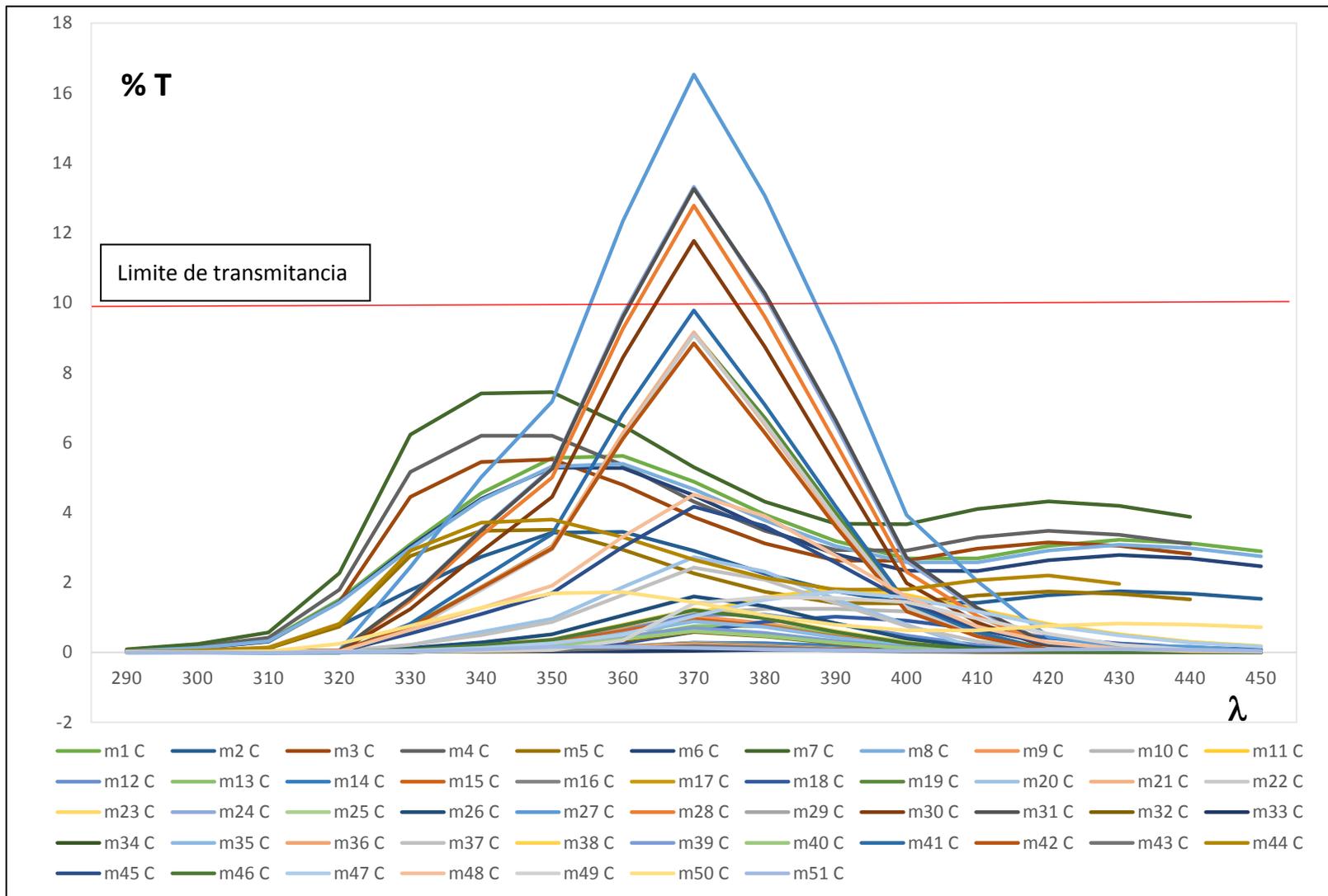


Figura N° 6 Gráfica de transmitancias obtenida de muestras de Clorfeniramina

La tabla N° 9 presenta un resumen de los resultados obtenidos para los 40 envases de vidrio y 10 envases de plásticos de Loratadina que fueron analizadas en el Espectrofotometro Shimadzu UV-1800 a un rango de longitud de onda determinado por la USP N° 34 demostrando la cantidad de envases que cumple o no cumplen con la Prueba Transmisión de Luz.

Tabla N° 9 Resumen de resultados para envases de Loratadina.

LORATADINA			
PET		VIDRIO	
Longitud de onda 290nm-450nm		Longitud de onda 290nm-450nm	
Criterio de aceptación establecido por la USP N°34: No mayor al 10% de transmitancia para envases de 50 mL o mayor.			
N° de muestras: 10 envases		N° de muestras: 40 envases	
Cumplen	No cumplen	Cumplen	No cumplen
10 envases	0 envases	40 envases	0 envases

La tabla N° 10 muestran todas las lecturas de transmitancias obtenidas dentro del rango de |290 nm – 450 nm| para los 50 envases de Loratadina analizados, estas lecturas de transmitancia son representadas en la gráfica de transmitancias obtenida de muestras de Loratadina (Figura N° 7).

Tabla N° 10. RESULTADOS DE LAS TRANSMITANCIAS OBTENIDA DE LORATADINA

N°	Longitud de onda	% T									
		m1 L	m2 L	m3 L	m4 L	m5 L	m6 L	m7 L	m8 L	m9 L	m10 L
1	290	-0.006	0.000	-0.003	0.003	-0.002	0.000	0.000	-0.005	0.005	-0.017
2	300	-0.003	0.002	0.000	0.002	0.006	0.006	0.000	-0.006	-0.003	0.000
3	310	-0.006	0.008	0.000	0.005	0.003	-0.003	0.000	-0.002	0.002	-0.003
4	320	0.000	-0.008	-0.003	0.015	0.018	-0.003	0.018	0.015	-0.009	0.009
5	330	0.046	0.128	0.015	0.200	0.204	0.006	0.383	0.385	0.006	0.027
6	340	0.270	0.757	0.021	0.951	0.984	0.055	1.625	1.593	-0.011	0.311
7	350	0.555	1.314	0.021	1.584	1.605	0.140	2.579	2.512	-0.009	0.607
8	360	0.539	1.286	0.024	1.553	1.581	0.151	2.556	2.473	0.009	0.638
9	370	0.383	0.992	0.024	1.192	1.234	0.110	2.019	1.978	0.047	0.497
10	380	0.255	0.708	0.009	0.853	0.873	0.063	1.492	1.474	0.055	0.354
11	390	0.180	0.520	0.011	0.642	0.661	0.041	1.152	1.135	0.055	0.258
12	400	0.137	0.426	0.005	0.520	0.537	0.026	0.966	0.957	0.055	0.209
13	410	0.128	0.398	0.008	0.493	0.508	0.024	0.919	0.908	0.055	0.192
14	420	0.151	0.446	0.006	0.548	0.562	0.035	1.004	0.995	0.067	0.224
15	430	0.206	0.575	0.008	0.696	0.717	0.049	1.244	1.236	0.093	0.298
16	440	0.317	0.833	0.015	0.993	1.025	0.081	1.700	1.694	0.116	0.449
17	450	0.549	1.308	0.026	1.532	1.581	0.156	2.493	2.490	0.131	0.740
Tipo de envase		VIDRIO									

Tabla N° 10. Continuación

N°	Longitud de onda	% T									
		m11 L	m12 L	m13 L	m14 L	m15 L	m16 L	m17 L	m18 L	m19 L	m20 L
1	290	-0.008	0.154	0.003	0.000	-0.005	0.008	0.000	-0.003	0.000	0.005
2	300	0.000	0.154	0.000	0.003	0.005	0.002	0.002	0.000	0.002	0.000
3	310	0.002	0.203	0.008	-0.002	-0.002	0.002	0.000	0.006	0.009	0.002
4	320	0.002	0.226	0.024	0.009	0.008	0.008	-0.006	0.006	0.005	0.000
5	330	0.056	0.363	0.237	0.050	0.226	0.114	0.066	0.145	0.090	0.037
6	340	0.412	0.946	1.291	0.378	1.187	0.728	0.491	0.772	0.534	0.301
7	350	0.784	1.486	2.188	0.789	2.060	1.315	0.949	1.393	1.007	0.662
8	360	0.758	1.544	2.142	0.760	2.002	1.288	0.972	1.428	1.022	0.674
9	370	0.571	1.317	1.657	0.551	1.549	0.970	0.74	1.147	0.800	0.525
10	380	0.389	1.064	1.178	0.354	1.100	0.665	0.525	0.827	0.563	0.362
11	390	0.278	0.876	0.891	0.250	0.822	0.485	0.380	0.626	0.417	0.259
12	400	0.215	0.780	0.723	0.192	0.674	0.385	0.301	0.508	0.337	0.206
13	410	0.204	0.754	0.671	0.175	0.632	0.352	0.285	0.478	0.313	0.191
14	420	0.235	0.833	0.725	0.200	0.685	0.389	0.320	0.534	0.354	0.221
15	430	0.313	0.984	0.888	0.256	0.845	0.494	0.418	0.677	0.458	0.291
16	440	0.470	1.274	1.218	0.378	1.167	0.702	0.613	0.963	0.665	0.430
17	450	0.777	1.790	1.814	0.629	1.758	1.106	0.984	1.494	1.060	0.714
Tipo de envase		VIDRIO									

Tabla N° 10. Continuación

N°	Longitud de onda	% T									
		m21 L	m22 L	m23 L	m24 L	m25 L	m26 L	m27 L	m28 L	m29 L	m30 L
1	290	-0.002	0.003	0.008	0.011	-0.002	-0.017	0.005	-0.005	0.005	0.000
2	300	0.000	-0.002	0.002	0.012	0.011	-0.002	0.000	-0.003	-0.008	-0.006
3	310	0.000	0.008	0.006	0.009	0.011	-0.006	-0.011	0.003	-0.012	-0.018
4	320	0.003	0.008	0.188	0.003	0.012	-0.011	0.005	0.003	-0.009	-0.002
5	330	0.084	0.201	0.441	0.235	0.035	0.067	0.430	0.003	-0.011	-0.009
6	340	0.508	0.960	0.726	0.571	0.052	0.211	0.883	-0.002	-0.002	-0.017
7	350	0.948	1.666	1.280	0.883	0.089	0.394	1.387	0.002	0.000	0.000
8	360	0.989	1.677	1.886	1.567	0.214	0.842	2.341	0.046	0.015	0.006
9	370	0.761	1.3400	1.733	2.235	0.391	1.256	3.287	0.258	0.262	0.153
10	380	0.542	0.977	1.321	2.037	0.328	1.059	2.975	0.406	0.467	0.273
11	390	0.398	0.751	0.867	1.555	0.214	0.703	2.278	0.507	0.574	0.334
12	400	0.320	0.620	0.476	1.033	0.108	0.372	1.511	0.519	0.587	0.340
13	410	0.296	0.577	0.224	0.586	0.044	0.159	0.861	0.359	0.409	0.233
14	420	0.336	0.635	0.096	0.279	0.017	0.053	0.418	0.191	0.223	0.122
15	430	0.435	0.795	0.043	0.124	0.008	0.018	0.194	0.084	0.099	0.050
16	440	0.638	1.106	0.021	0.056	0.003	0.006	0.09	0.032	0.043	0.020
17	450	1.024	1.657	0.000	0.029	0.002	0.002	0.046	0.018	0.024	0.012
Tipo de envase		VIDRIO									

Tabla N° 10. Continuación

N°	Longitud de onda	% T									
		m31 L	m32 L	m33 L	m34 L	m35 L	m36 L	m37 L	m38 L	m39 L	m40 L
1	290	-0.002	0.000	0.000	0.009	-0.002	0.008	-0.002	0.005	0.008	-0.008
2	300	-0.003	-0.002	-0.008	0.000	-0.002	0.000	0.002	-0.002	0.002	0.044
3	310	-0.017	0.006	-0.009	0.005	-0.005	0.000	-0.002	0.006	0.003	-0.012
4	320	-0.006	0.003	-0.012	0.011	0.005	-0.005	0.008	0.003	0.006	-0.003
5	330	0.011	0.006	0.095	0.165	0.075	0.011	0.200	0.026	0.273	0.375
6	340	0.002	0.108	0.546	0.832	0.160	0.005	1.186	0.278	1.469	0.743
7	350	0.012	0.212	1.003	1.485	0.325	0.029	2.193	0.578	2.618	0.764
8	360	0.050	0.211	1.018	1.453	0.941	0.035	2.252	0.578	2.719	0.587
9	370	0.414	0.151	0.806	1.106	1.474	0.017	1.819	0.421	2.217	0.400
10	380	0.667	0.095	0.580	0.786	0.769	0.011	1.353	0.273	1.671	0.296
11	390	0.812	0.063	0.447	0.575	0.259	0.000	1.094	0.188	1.349	0.230
12	400	0.815	0.046	0.368	0.465	0.023	0.002	0.951	0.148	1.176	0.217
13	410	0.578	0.041	0.340	0.435	0.005	0.003	0.923	0.137	1.143	0.246
14	420	0.328	0.055	0.381	0.490	0.003	0.005	1.027	0.163	1.263	0.323
15	430	0.154	0.076	0.487	0.621	0.003	0.009	1.266	0.220	1.544	0.482
16	440	0.067	0.127	0.699	0.891	0.002	0.015	1.711	0.342	2.058	0.795
17	450	0.037	0.240	1.082	1.382	0.002	0.035	2.464	0.583	2.925	0.000
Tipo de envase		VIDRIO	VIDRIO	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET

Tabla N° 10. Continuación

N°	Longitud de onda	% T									
		m41 L	m42 L	m43 L	m44 L	m45 L	m46 L	m47 L	m48 L	m49 L	m50 L
1	290	0.002	-0.002	-0.008	-0.008	-0.005	-0.015	-0.015	0.006	0.003	-0.002
2	300	-0.006	-0.002	0.006	0.003	0.000	-0.005	-0.005	-0.015	0.003	-0.002
3	310	0.000	-0.003	0.009	0.003	-0.005	-0.011	-0.011	-0.005	0.008	-0.002
4	320	-0.009	0.027	0.005	0.005	0.000	-0.005	-0.005	-0.005	0.009	0.000
5	330	0.073	0.542	0.153	0.024	0.015	0.000	0.000	0.092	0.021	0.011
6	340	0.514	2.122	0.854	0.172	0.307	0.069	0.069	0.522	0.008	0.287
7	350	0.983	3.358	1.509	0.359	0.650	0.198	0.198	0.980	0.029	0.632
8	360	1.003	3.407	1.553	0.363	0.658	0.206	0.206	1.001	0.046	0.633
9	370	0.772	2.808	1.250	0.273	0.502	0.153	0.153	0.79	0.067	0.456
10	380	0.545	2.18	0.917	0.179	0.343	0.093	0.093	0.563	0.073	0.298
11	390	0.395	1.738	0.700	0.119	0.252	0.056	0.056	0.409	0.078	0.204
12	400	0.322	1.48	0.580	0.096	0.194	0.040	0.040	0.333	0.089	0.156
13	410	0.299	1.407	0.546	0.085	0.182	0.038	0.038	0.310	0.111	0.145
14	420	0.339	1.521	0.607	0.104	0.208	0.050	0.050	0.349	0.145	0.169
15	430	0.438	1.842	1.082	0.139	0.273	0.073	0.073	0.455	0.182	0.221
16	440	0.644	2.435	1.648	0.221	0.418	0.121	0.121	0.667	0.237	0.339
17	450	1.028	3.430	0.000	0.391	0.697	0.232	0.232	1.070	0.314	0.577
Tipo de envase		PET	VIDRIO	VIDRO	PET						

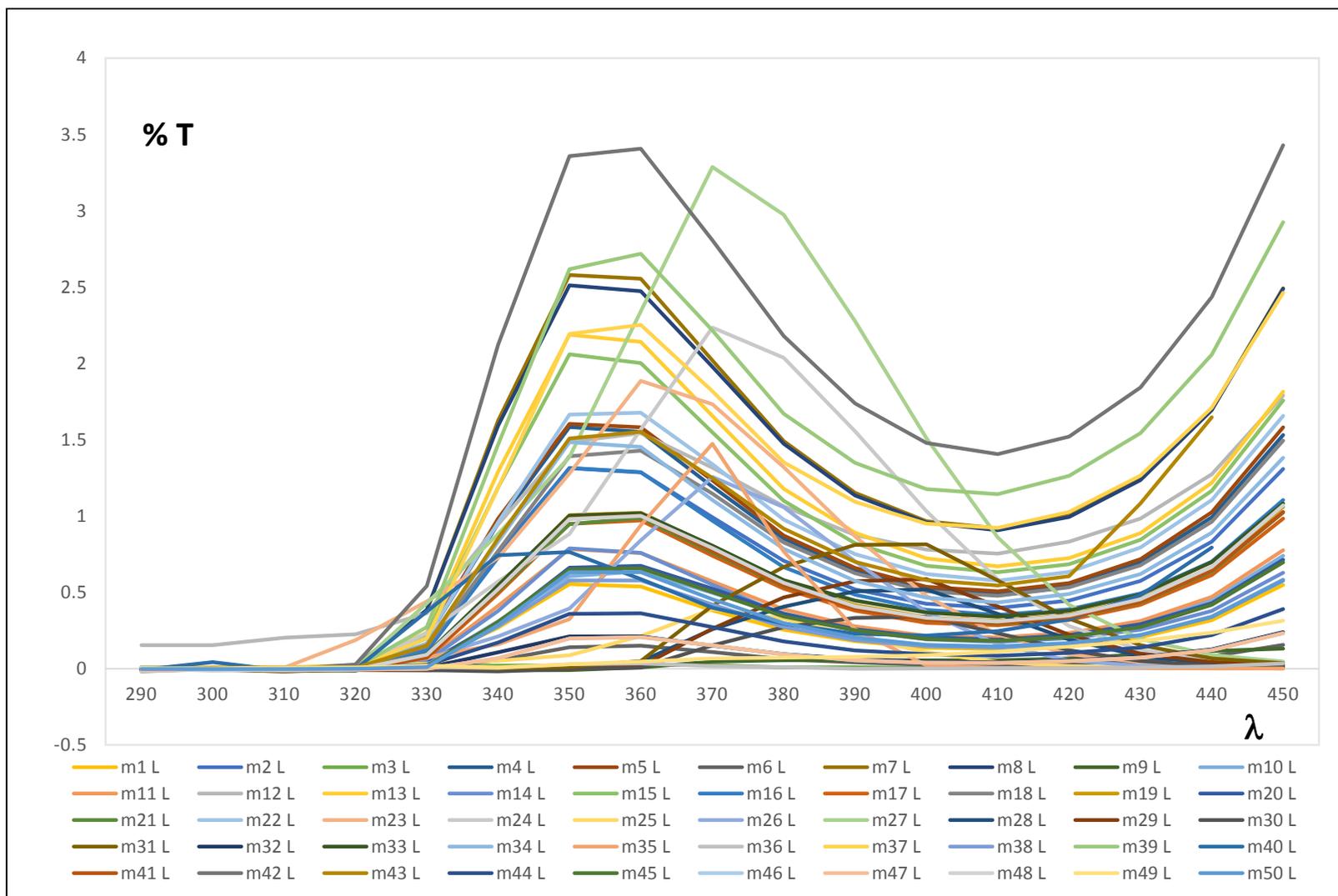


Figura N° 7 Grafica de transmitancias obtenida de muestras de Loratadina

Para comparar las muestras de vidrio y PET se seleccionó un envase al azar entre las muestras de vidrio y plástico, un envase de PET codificado como m35 L y un envase de vidrio como m7 L.

En la Tabla N° 11 se presenta las lecturas de transmitancias obtenidas de la comparación entre las transmitancias obtenidas en envases de vidrio y PET de Acetaminofen.

Tabla N° 11 Comparación de transmitancias de envases de vidrio y PET

N°	Longitud de onda	% T	
		m7 L	m35 L
1	290	0.000	-0.002
2	300	0.000	-0.002
3	310	0.000	-0.005
4	320	0.018	0.005
5	330	0.383	0.075
6	340	1.625	0.160
7	350	2.579	0.325
8	360	2.556	0.941
9	370	2.019	1.474
10	380	1.492	0.769
11	390	1.152	0.259
12	400	0.966	0.023
13	410	0.919	0.005
14	420	1.004	0.003
15	430	1.244	0.003
16	440	1.700	0.002
17	450	2.493	0.002
Tipo de envase		VIDRIO	PET

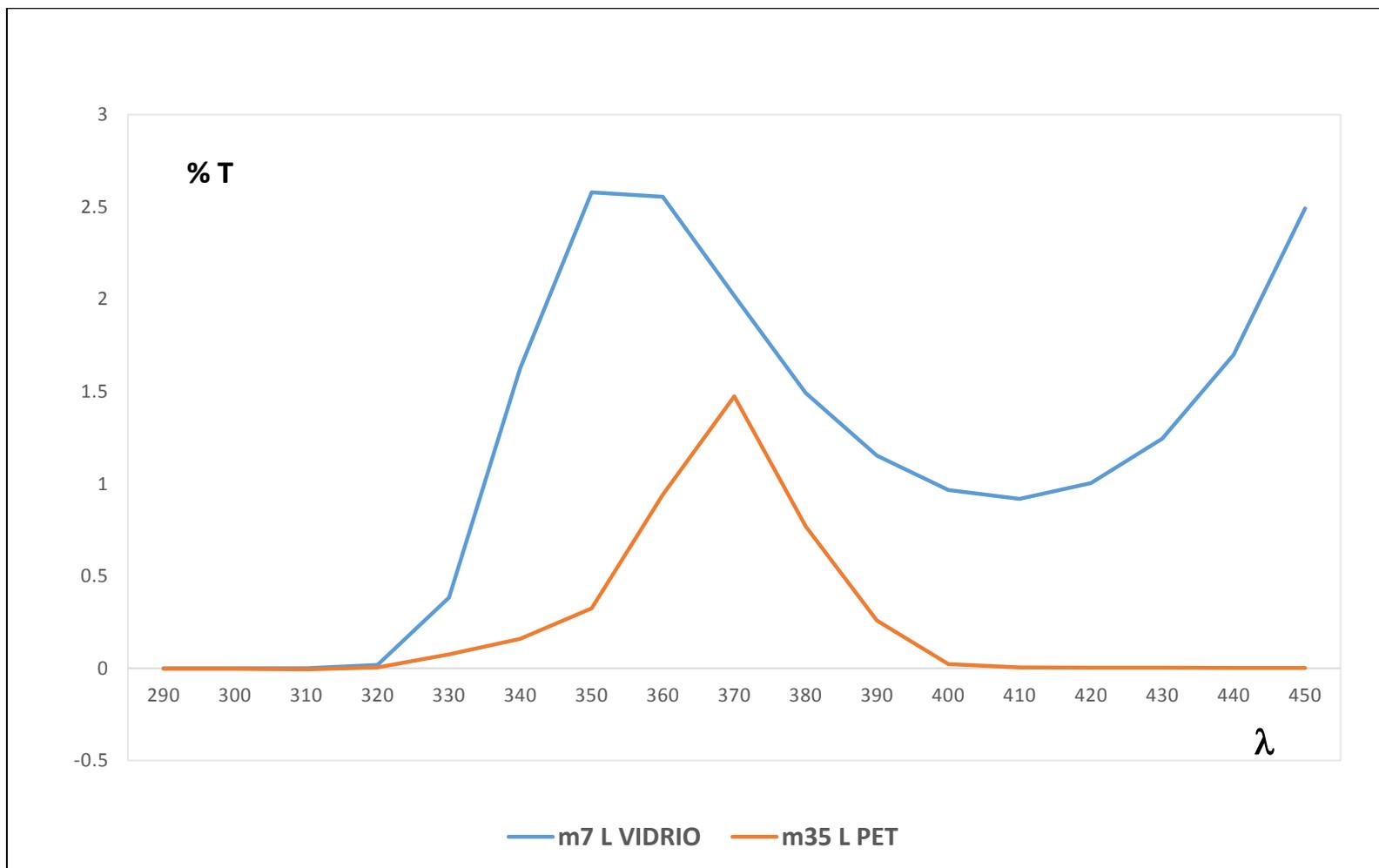


Figura N° 8 Grafica de transmitancias obtenida de muestras de vidrio y PET en Loratadina

Tabla N° 12. PORCENTAJE DE TIPO DE MATERIAL DE ENVASE MÁS UTILIZADO EN LAS 203 MUESTRAS ANALIZADAS.

TIPO DE MATERIAL DE ENVASE	CANTIDAD DE MUESTRAS CON ESTE RESULTADO	PORCENTAJE DEL TIPO DE MATERIAL DE ENVASE
VIDRIO	43	21.18%
PLASTICO (PET)	160	78.82%

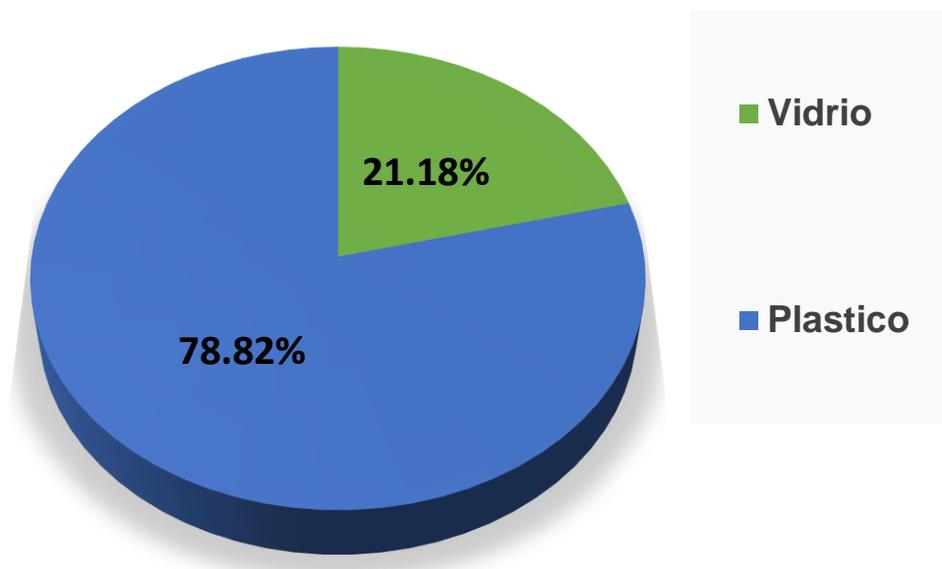


Figura N° 9. Gráfico de porcentaje del tipo de materia de envase más utilizado en las 203 muestras analizadas.

De las 203 muestras de envases recolectados se observó que todos los frascos contenían la información básica que se exigen para su comercialización como producto terminado; de la muestra total se obtuvo que el 21.18% de los envases analizados eran de vidrio mientras que el 78.82% son de Polietilentereftalato (ver anexo N° 6), se puede inferir que la mayor parte de productos farmacéuticos comercializados (soluciones orales de Acetaminofén, Ambroxol, Clorfeniramina y Loratadina) son distribuidos en envases fabricados de Polietilentereftalato (PET).

Los envases de plásticos son los más utilizados en la industria farmacéutica debido a que los costos de estos son menores en comparación a los envases de vidrio. También se prefieren los envases plásticos por su fácil manejo y el peso del envase es menor lo que facilita su transporte y comercialización a los diferentes puntos de venta del producto.

Tabla N° 13. PORCENTAJES OBTENIDOS POR TIPO DE MATERIAL DE ENVASE PARA LA PRUEBA DE TRANSMISION DE LUZ.

TIPO DE MATERIAL	N° DE MUESTRAS	PORCENTAJE QUE CUMPLEN	PORCENTAJE QUE NO CUMPLEN
VIDRIO	43 envases	21.18%	0.00%
PLASTICO	160 envases	72.42%	6.40%
TOTAL	203 envases	93.60%	6.40%

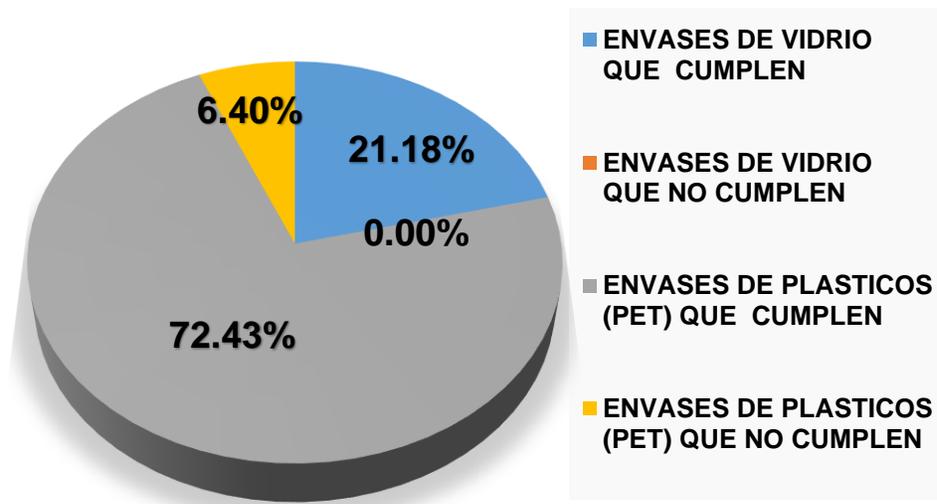


Figura N° 10. Grafica de porcentajes obtenidos de envases que cumplen y los que no cumplen por tipo de material de envase para la prueba de transmision de luz.

Al separar las muestras por el tipo de material por el que están fabricados se obtuvo que del 100% de la muestra, el 21.18% corresponde a envases de vidrio que cumplen con la prueba, y se encontró que ninguno de los envases de vidrio no cumplía con la prueba siendo el porcentaje de los que no cumple el 0.00%. Por otra parte se encontró que el 72,42% de la muestra corresponde a los envases plásticos (PET) que si cumplen con la prueba y el 6.40% de envases plásticos no cumple haciendo esto un total de 100% de la muestra (ver anexo 6).

El criterio de aceptación para la USP 34 es que ningún envase con un volumen mayor o igual a 50 mL debe reportar más del 10% de transmitancia en un rango de longitud de onda de $290 \text{ nm} - 450 \text{ nm}$. Por lo que podemos decir que el 100% de envases de vidrio cumplen con la prueba, por tanto estos tipos de envases brindan una mayor protección contra la luz al producto con respecto a los envases de plástico (PET). El grosor de las paredes de los envases de vidrio es mayor lo que proporciona una mayor seguridad contra la luz al producto en comparación con los envases plásticos.

Los envases plásticos reportaron un 6.40% de envases que no cumplen con la prueba del total de la muestra esto probablemente se deba a que éstos tienen una composición diferente con respecto a los envases de vidrio, la cantidad del compuesto que le confiere el color ámbar no es homogéneo ya que se encontró que un 72.42% si cumple con la prueba por lo que puede haber un cierto margen de error durante el proceso de fabricación de los envases de plásticos (PET); también el grosor de las paredes del envase plástico es menor en comparación a los envases de vidrio y esto puede influir en el paso de la luz al interior del envase.

Tabla N° 14. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS DE LAS 203 MUESTRAS ANALIZADAS EN LA PRUEBA DE TRANSMISION DE LUZ.

ENVASES	RESULTADOS	PORCENTAJE DE MUESTRAS
ENVASES QUE NO CUMPLEN CON LA PRUEBA	13	6.40%
ENVASES QUE SI CUMPLEN CON LA PRUEBA	190	93.60%

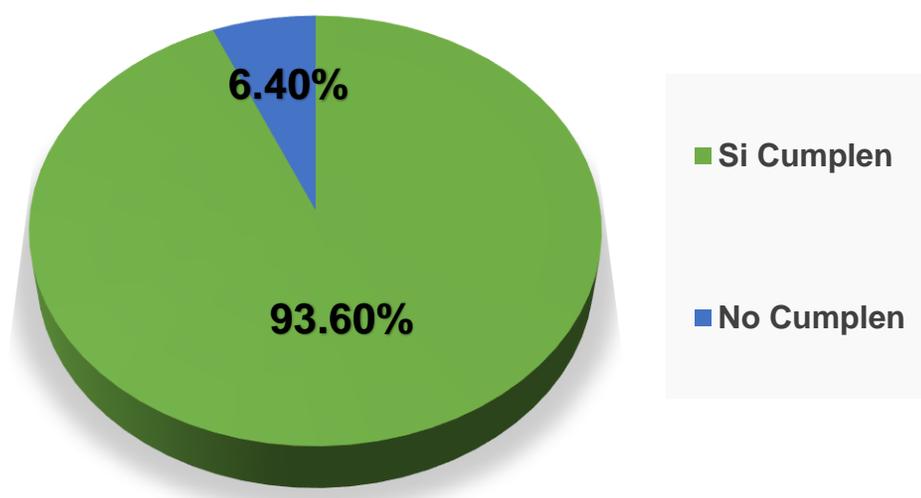


Figura N° 11. Gráfico del porcentaje global de resultados obtenidos de las 203 muestras analizadas de vidrio y de plástico.

A los 203 envases que se les realizó la Prueba de Transmisión de Luz, se obtuvo que el 6.40% de los envases analizados reportaron una lectura mayor al 10% de transmitancia según los límites de la USP 34 (ver anexo N° 6).

Dentro del total de los envases que no cumplieron la prueba de transmisión de luz el 61.54% de los envases que no cumplieron está dentro de la muestra de Ambroxol analizadas y el 38.46% está dentro de la muestra de Clorfeniramina analizadas (ver anexo N° 6) por lo que se ha demostrado que la calidad del envase es menor a la requerida la Farmacopea de los Estados Unidos y que estos dos productos no están siendo protegidos en totalidad contra la luz.

Los productos (Ambroxol y Clorfeniramina) que no cumplieron con el criterio de aceptación de la USP 34 que establece que ningún envases con un volumen mayor o igual a 50 mL debe reportar más del 10% de transmitancia en un rango de longitud de onda de [290 nm – 450 nm], demuestran que el laboratorio no lleva un control riguroso sobre la prueba de transmisión de luz para los envases que adquieren para comercializar el producto.

5.2 ANALISIS DE POLIMEROS POR MEDIO DE UN ESPECTROFOTOMETRO INFRARROJO.

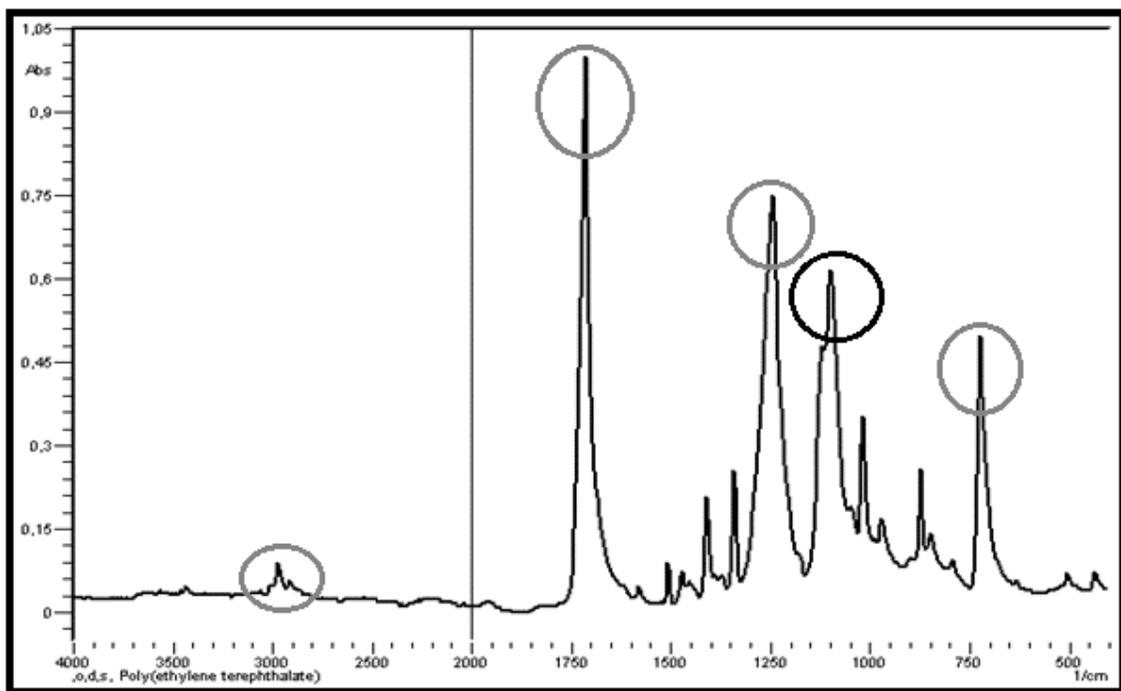


Figura N°12. Espectro del Estándar de Polietileno Tereftalato (PET) o Poli(Etileno Tereftalato) obtenido de la biblioteca virtual del equipo.

La determinación del tipo de polímero del material de los envases plásticos para productos farmacéuticos, los 12 envases de plásticos seleccionados se comparó con el espectro de Polietileno Tereftalato obtenido de un envase transparente como se observa en las siguientes figuras:

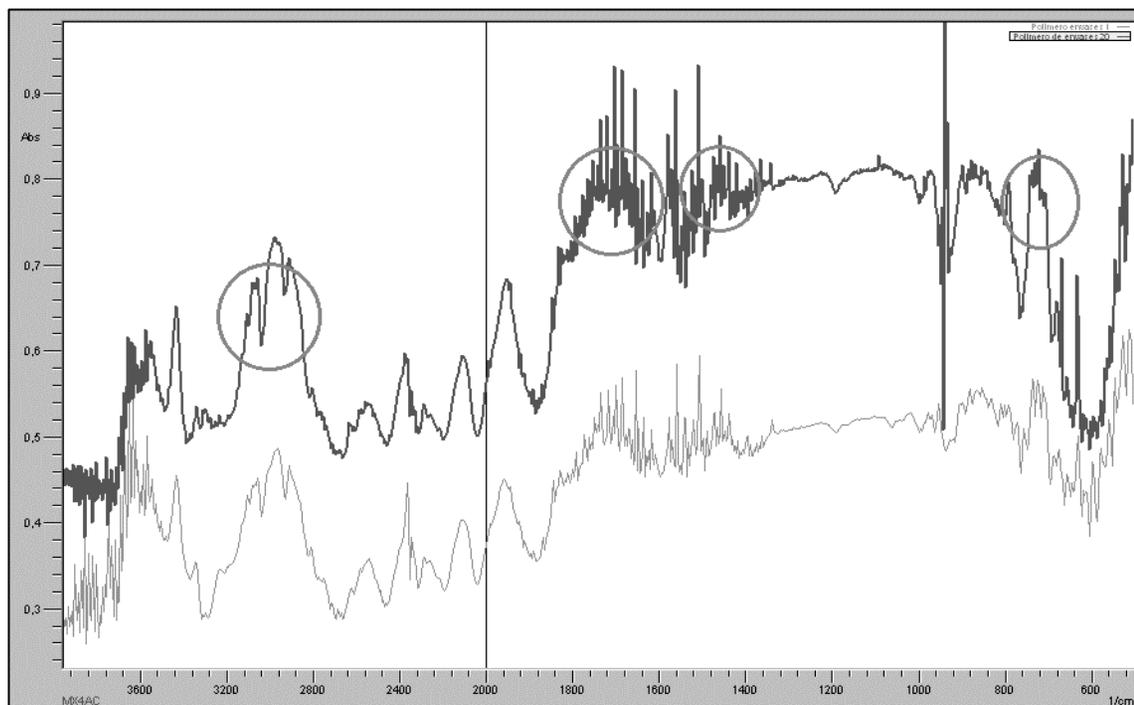


Figura N° 13 Comparación de espectro de PET con Mx 4 Ac.

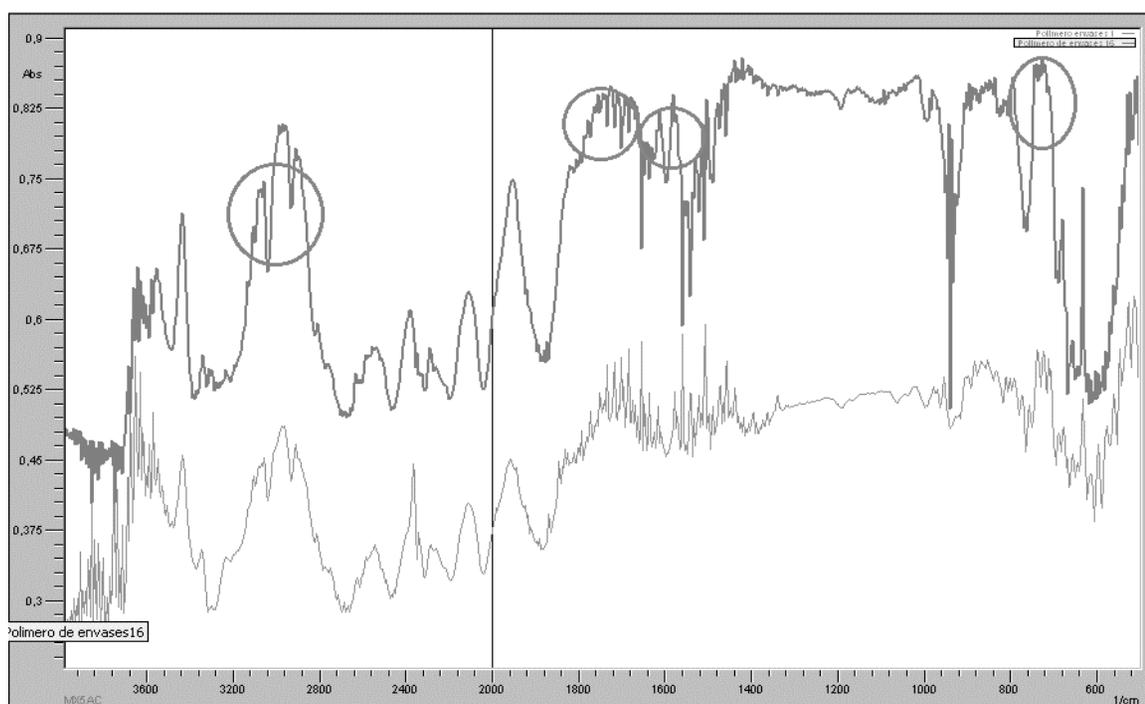


Figura N° 14 Comparación de espectro de PET con Mx 5 Ac.

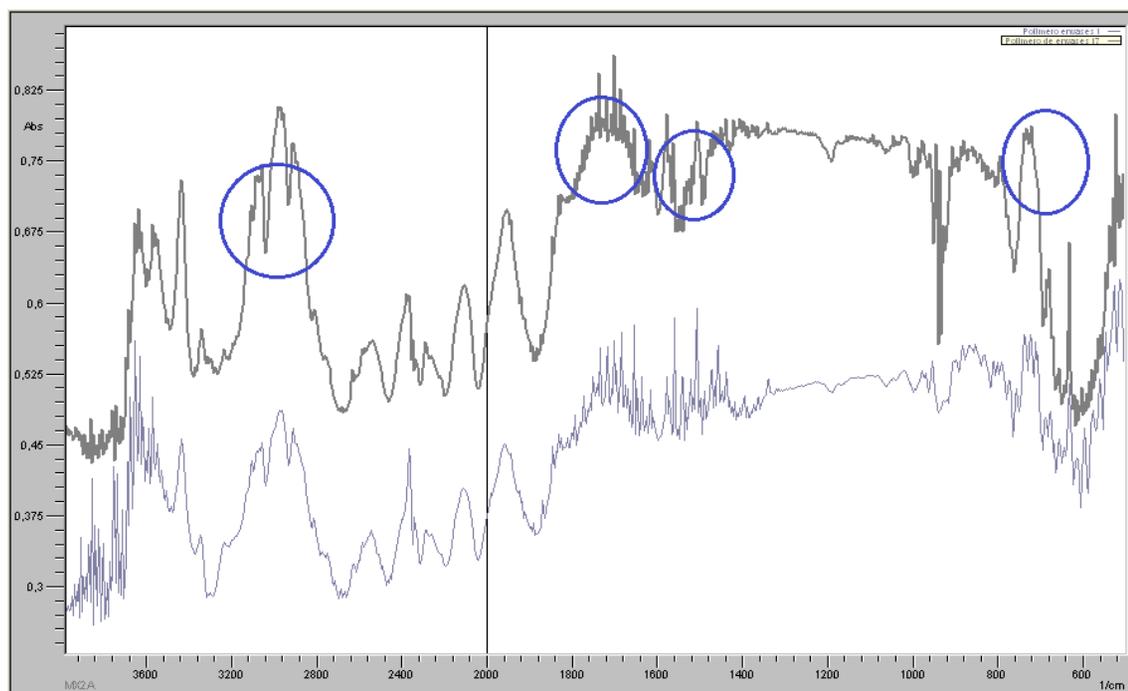


Figura N° 15 Comparación de espectro de PET con Mx 2 A.

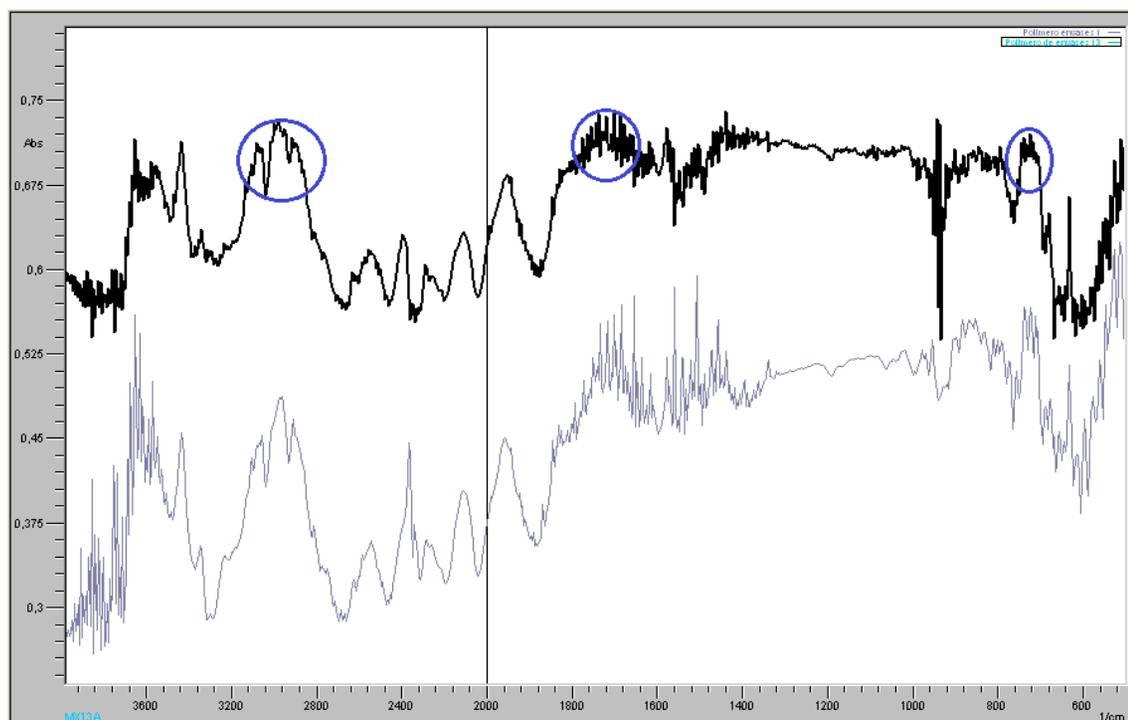


Figura N° 16 Comparación de espectro de PET con Mx 13 A.

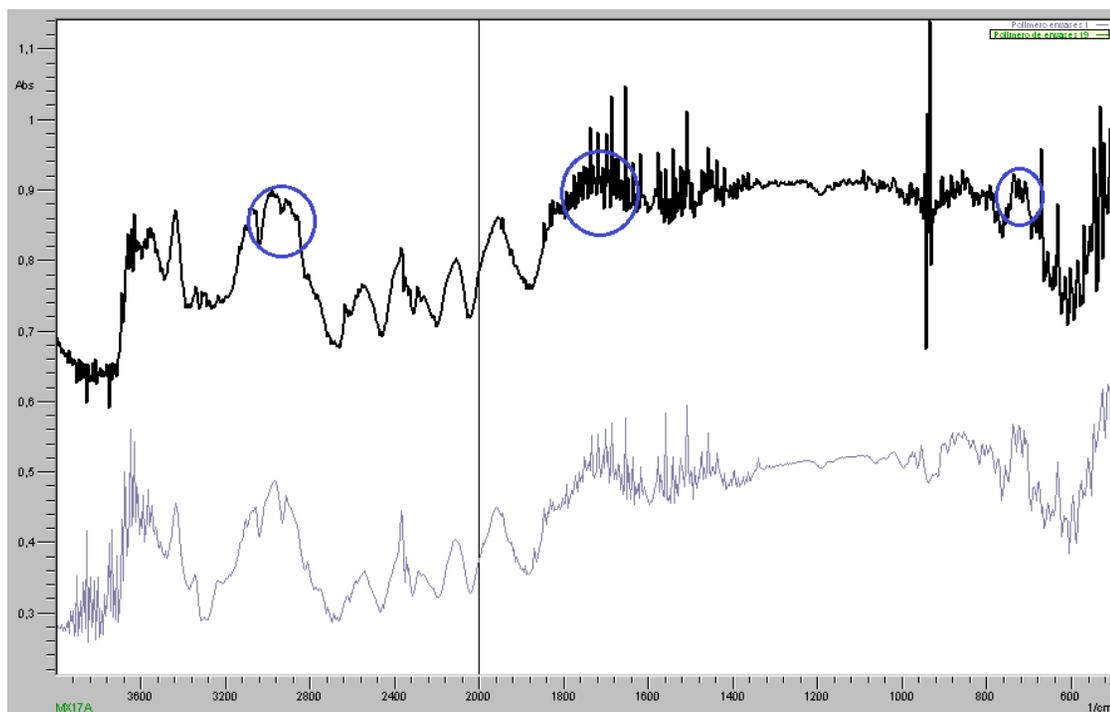


Figura N° 17 Comparación de espectro de PET con Mx 17 A.

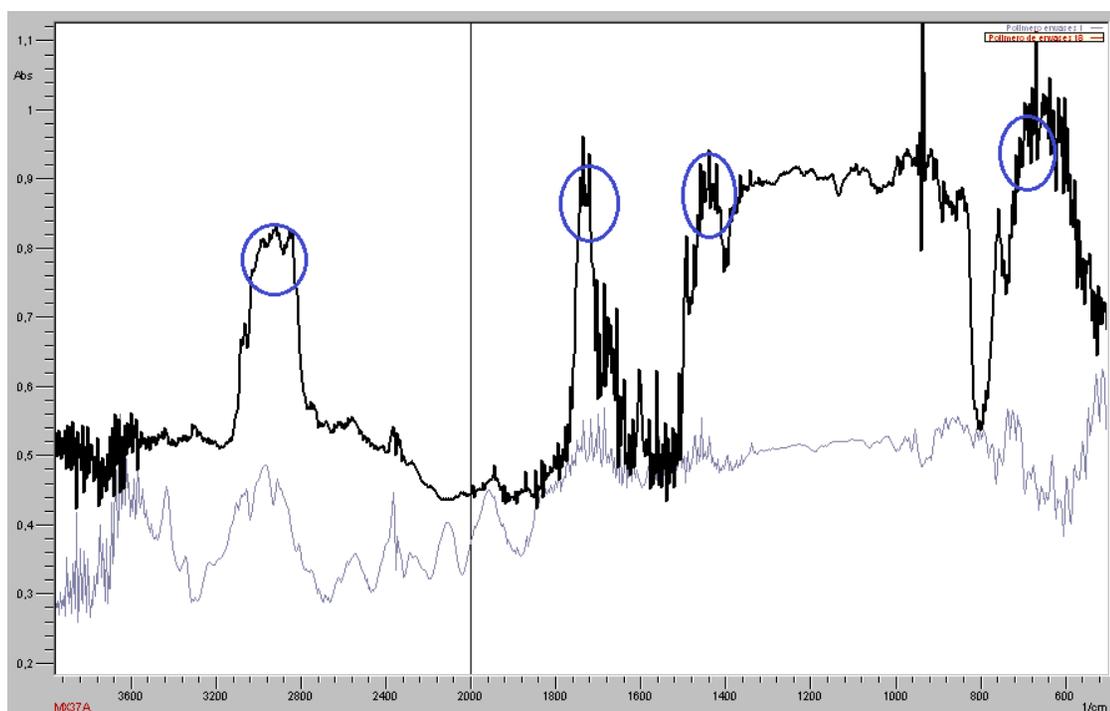


Figura N° 18 Comparación de espectro de PET con Mx 37 A.

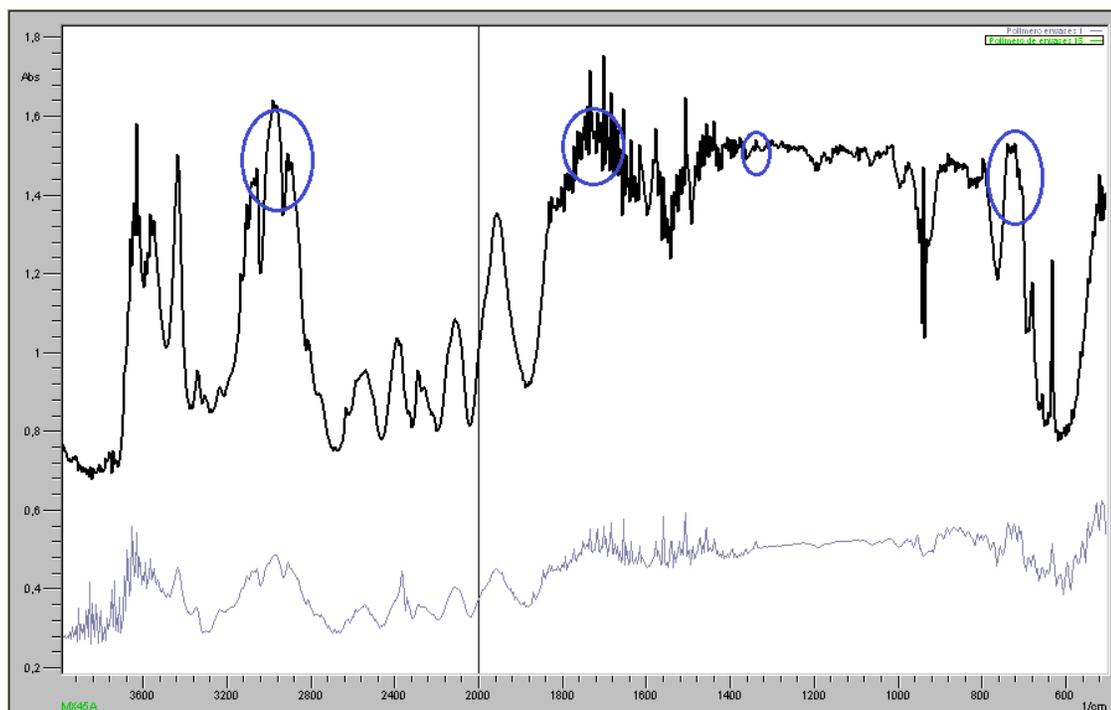


Figura N° 19 Comparación de espectro de PET con Mx 45 A.

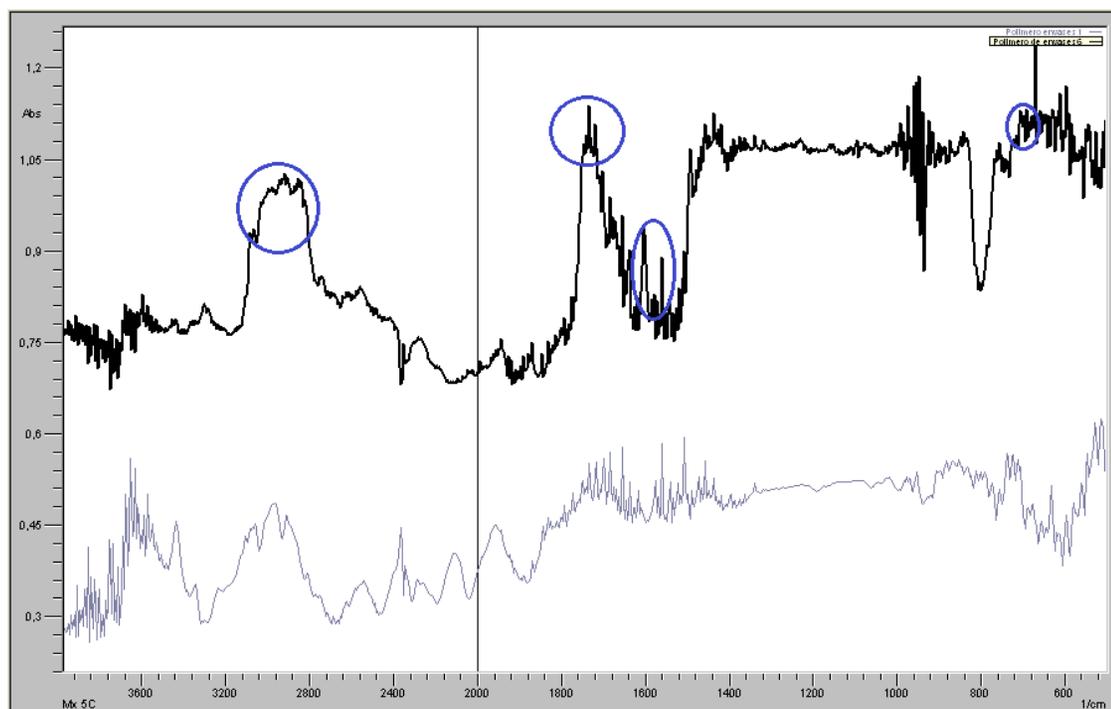


Figura N° 20 Comparación de espectro de PET con Mx 5 C.

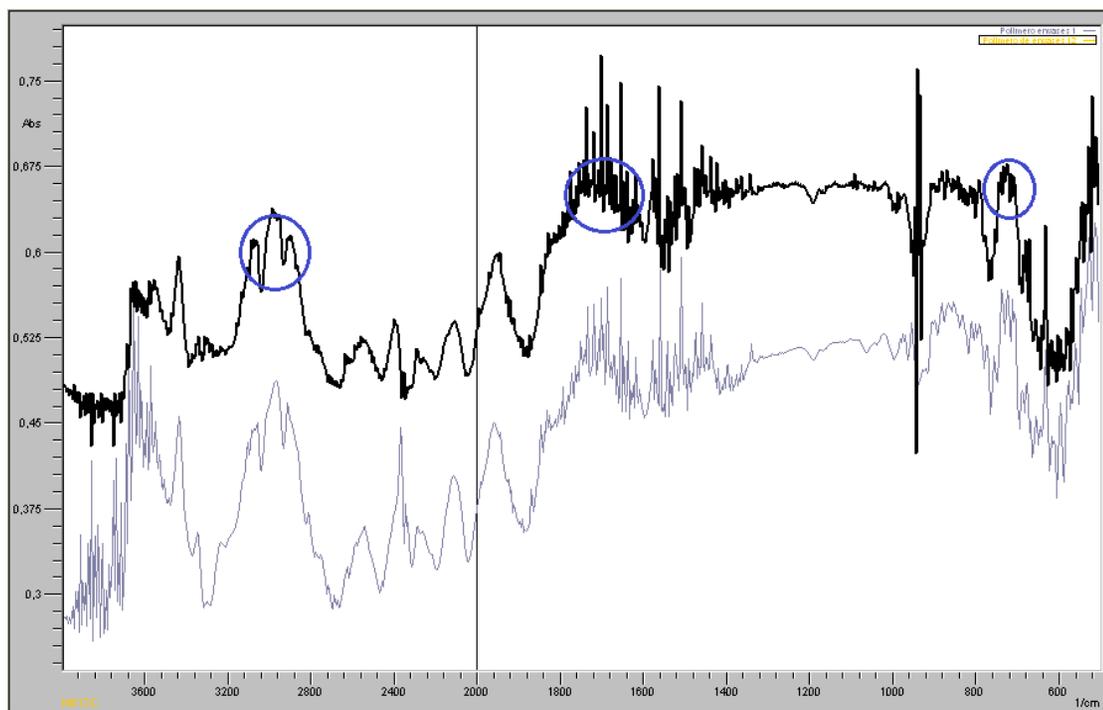


Figura N° 21 Comparación de espectro de PET con Mx 13 C.

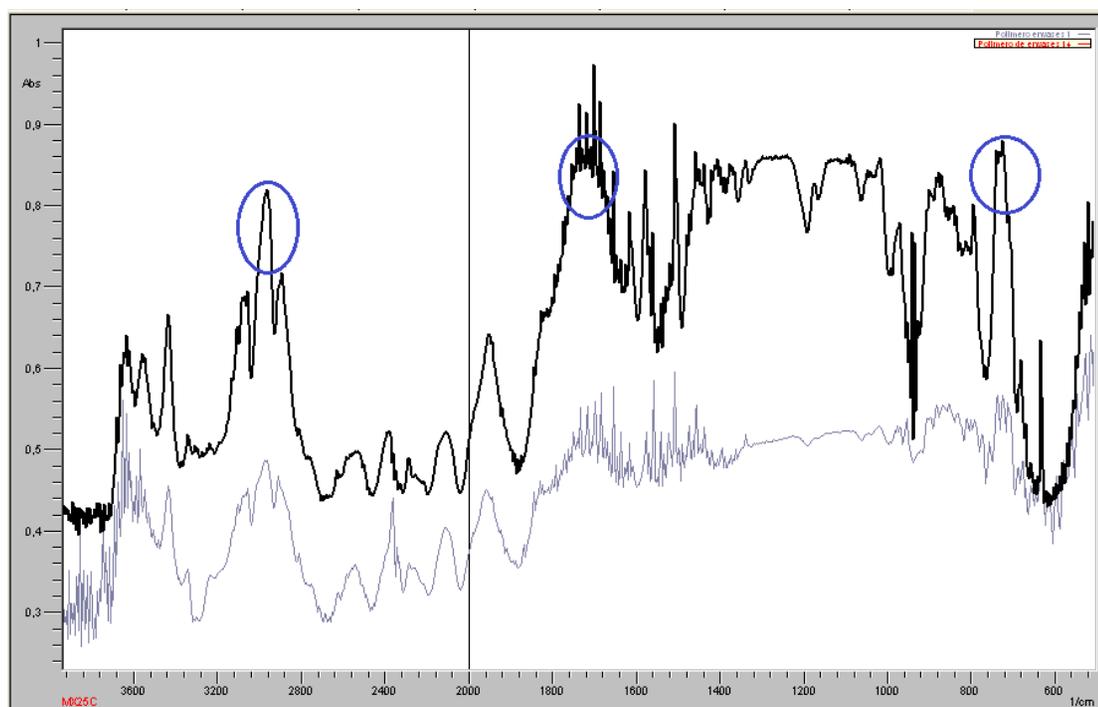


Figura N° 22 Comparación de espectro de PET con Mx 25 C.

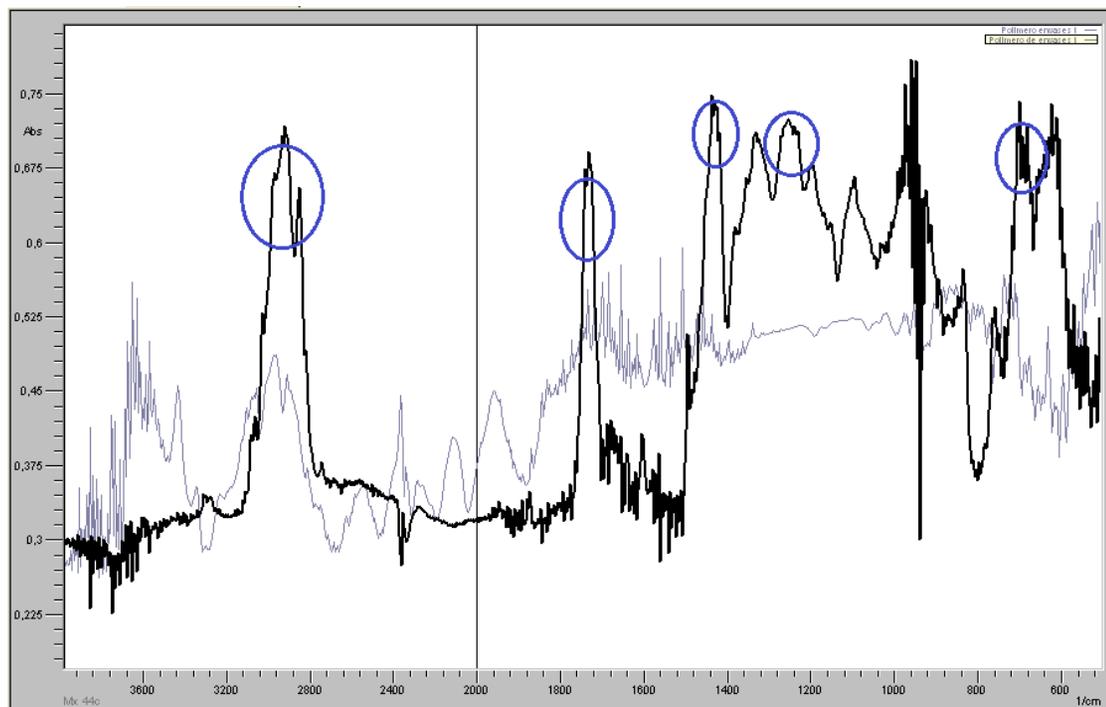


Figura N° 23 Comparación de espectro de PET con Mx 44 C.

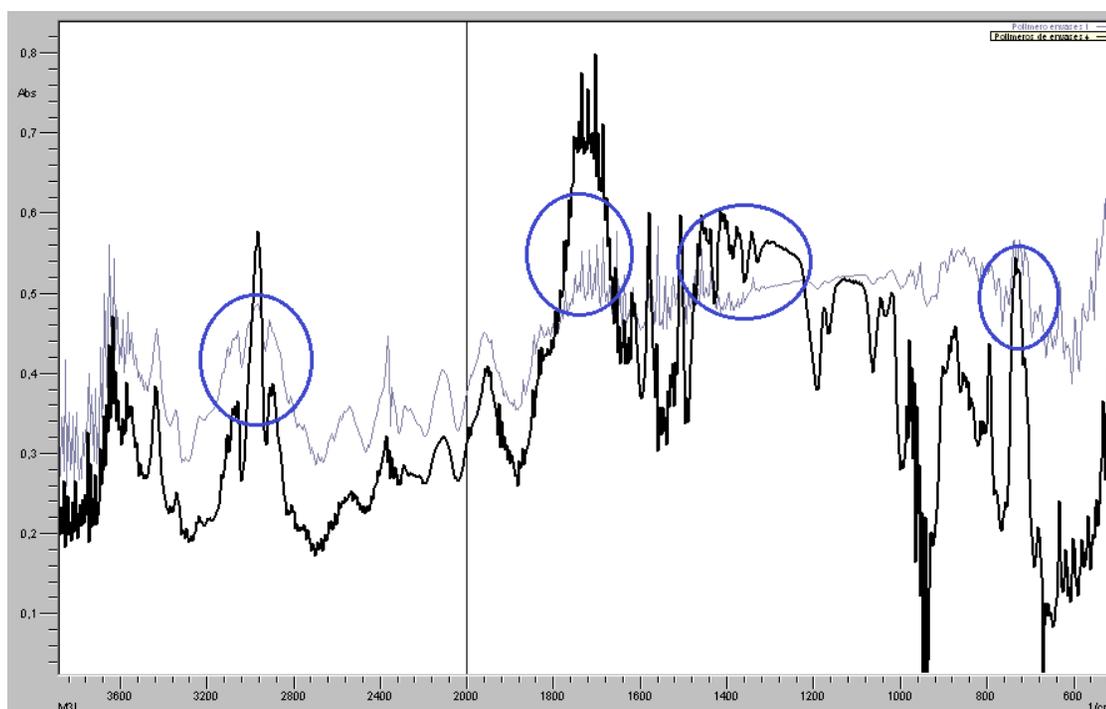


Figura N° 24 Comparación de espectro de PET con Mx 3 L.

Los envases están diseñados para proteger de la luz por tanto tienen componentes los cuales hacen que el frasco adquiera un color ámbar que en cantidades adecuadas y establecidas por los fabricantes no permitan el paso de luz por esta razón se observa que los envases de PET pigmentados obtienen una mayor absorbancia en comparación con el espectro del envase transparente, esto probablemente se a la presencia del pigmento en los envases analizados lo que provoca una mayor absorbancia en las longitudes de ondas correspondiente a los picos característicos que determinan que los envases son de PET.

Se observaron en las muestras cinco picos característicos aproximadamente a las siguientes longitudes de ondas: 3000 cm^{-1} , 1750 cm^{-1} , 1250 cm^{-1} , 1100 cm^{-1} y 750 cm^{-1} , que corresponden al espectro del estándar de PET lo cual demuestra que los envases analizadas probablemente correspondan a PET, por tanto cumplen con lo declara en la especificación del envase .

5.3 IMPLICACIONES EN LA SALUD

Considerando que los envases de los productos que reportaron valores mayores al 10% de transmitancia en la prueba de transmisión de luz, podrían encontrarse en riesgo ya que según los resultados obtenidos presentan un mayor porcentaje del permitido (10%) del paso de la luz en el rango de longitud de onda establecido por la USP 34 contra la luz, esto podría afectar en la potencia e incluso la estabilidad de el producto, generando productos de degradación, etc., que puedan afectar la salud de los paciente de tal forma que pueden generar implicaciones como:

- Dolor de estómago, náuseas, vómitos o diarrea.
- Somnolencia o hiperactividad
- Confusión.

- Mala articulación del lenguaje
- Movimientos descoordinados o dificultad para caminar
- Dolor en el pecho
- Dolor de cabeza
- Pérdida de la visión
- Sangrado espontáneo

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. El tipo de material de envases más utilizado por la industria farmacéutica para comercializar soluciones orales (de Acetaminofén, Ambroxol, Clorfeniramina y Loratadina) son los de polietileno tereftalato (PET).
2. Que las empresas farmacéuticas realicen controles de calidad para los envases y que garanticen la protección del producto frente a la luz.
3. El rango de longitud de onda UV-Visible en el cual las muestras sobrepasaron los límites de transmitancia es el rango de 350 nm a los 390 nm por tanto a dicha longitud de ondas el producto está más susceptible a ser afectado por la Luz.
4. Los envases de vidrio ofrecen una mejor protección frente a la luz debido a que todos los envases de vidrio cumplieron con los límites establecidos por USP 34 sobre la prueba de transmisión de luz.
5. De los 160 envases de la muestra, 13 envases de PET no cumplieron los criterios establecidos por la USP 34.
6. Los espectros obtenidos por espectrofotómetro IR para identificar el tipo de polímero, corresponden al espectro IR de polietileno tereftalato que proporciona la biblioteca virtual del equipo Shimadzu IRAFFINITY-1, observando cinco picos característicos en todos los espectros de las muestras analizadas que corresponde al estándar de PET; por lo que las muestras analizadas son PET.

7. EL método utilizado para realizar la identificación del tipo de polímero por Espectrofotometria Infrarroja permite que se puede identificar el tipo de polímero del que están constituido los envases de plastico.

8. Se pueden presentar problemas en la salud debido a las propiedades del medicamento que puedan estar alterado, como las características físicas, químicas, terapéuticas o toxicológicas, lo que pueden afectar a niños y ancianos dando como resultados implicaciones en la salud desde leves hasta muy graves, por lo que el producto debe garantiza la seguridad de no comprometer la salud.⁽⁵⁾

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

1. Que los laboratorios farmacéuticos utilicen envases de vidrio para comercializar soluciones orales (de Acetaminofén, Ambroxol, Clorfeniramina y Loratadina) ya que ofrecen una mayor protección del producto frente a la luz.
2. Que los laboratorios farmacéuticos realicen controles de calidad en los envases que adquieren para el almacenamiento y comercialización de soluciones orales (de Acetaminofén, Ambroxol, Clorfeniramina y Loratadina) y así ofrecer una mayor seguridad para el producto.
3. Que los laboratorios farmacéuticos exijan a los proveedores de envases los certificados que garanticen que realizaron la prueba de transmisión de luz.
4. Para las empresas encargadas de fabricar envases de PET deben procurar que la adición del compuesto que le brinda el color característico ambar sea de una manera más homogénea para que no exista variación entre cada envase en las lecturas de transmitancia.
5. Validar el método de identificación de polímero por Espectrofotometría Infrarrojo y el método de transmisión de luz por espectrofotometría ultravioleta visible.
6. Para futuras investigaciones evaluar además de la calidad de los envases, evaluar también la calidad del producto que contienen analizando las características físicas, químicas, tóxicas y terapéuticas que puedan presentar.

BIBLIOGRAFIA

1. Alves, M. O., & Block, J. M. (2005). Envases de polietileno tereftalato(PET), (Abril 2016).
2. Borja O, Jennifer, Hernández, S. (2006). Recopilación Bibliografica de Materiales de Envase Primario, Secundario y Terciario, para las Formas Farmacéuticas Liquidas, sólidas y semisólidas.
3. Calvo C., Mezly, Posada L. (2014). Identificación De Los Polímeros Empleados En Juguetes (Bolas Del Soplador) Comercializados En Ventas De Productos Chinos Ubicados En El Centro Histórico De San Salvador.
4. Departamento de Química -Física/ Universidad de Granada. (2012). Espectroscopía Ultravioleta/Visible (U/V), 200–211.
5. García D, Francisco, Fernández A., Rogelio y Pérez P, Julián. La caducidad de los medicamentos: justificación de una duda. Consultado en línea el 09/01/2017 disponible:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475152004000300010.
6. Garcia M, Diana, Melgar, G.(2011). Validacion del Metodo Espectrofotometrico(3500-Fe D) de la Fenantrolina para la Determinacion del Hierro total en agua Potable.
7. Instituto nacional de tecnologia industrial. (2012). Envases y envalajes. Argentina: Autor
8. Izaguirre S., Manuel. (1997). Soportetecnico para la Evalacion de la Calidad de los Productos Farmacetios (USP 23 – NF 18). Direccion Nacional de Medicamentos Insumos y Drogas.Chile. Editorial Servigrai America S.R.L.
9. Michael, E., Aulton. (2014). La Ciencia del Diseño de las Formas Farmaceuticas. España: Elsevier.
10. M. C. Soriano, C. S.-L., & Holgado, J. A.-F. y M. A. (1994). Acondicionamiento de medicamentos : funciones y tipos de envasado. Industria Farmaceutica, 95–101.Recuperado de:<http://www.innovacion.gob.sv/inventa/attachments/article/849/11articulos.pdf>

11. Pascual, A. (Instituto T. del P. (2012). El envase plástico en la industria farmacéutica. El Envase Plástico En La Industria Farmacéutica. Recuperado de:<http://www.interempresas.net/Farmacia/Articulos/103553-El-envase-plastico-en-la-industria-farmacéutica.html>.
12. R., Francis, R., Annick (2003). Análisis Químico. Métodos y técnicas instrumentales modernas. Editorial McGraw-Hill/Interamericana de España, S.A.V.
13. Sierra, N., & Plazas, C. (2010). Protocolo para el control de calidad de envases de plástico, utilizados en la industria farmacéutica, de cosméticos y de alimentos. Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas, 39(2), 149–167. Recuperado de:<http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v39n2/v39n2a04.pdf>.
14. Shimadzu Corporation.(2007). Instruction Manual UV probe Tutorial. Japón.
15. The United States Pharmacopeial Convention Inc. The United States Pharmacopeia. Thirty-four Revision and the National Formulary. Twenty Ninth Edition Thirty. USA.2011. Ejemplares 1.
16. Torres, M., Paz, K., & Salazar, F. (2006). Tamaño de una muestra para una investigación de mercado. Boletín Electrónico, (02), 1–13. Recuperado de:http://www.fsalazar.bizland.com/URL_INGENIERIA_PRIMERO/URL_02_BAS02.pdf.
17. Universidad de El Salvador, Facultad de Química y Farmacia (2016) Manual de Análisis Instrumental Ciclo I/2016; Práctica N°4; págs. 48-54.

ANEXO N° 1

ESPECIFICACIONES Y PARTES DEL EQUIPO ESPECTROFOTÓMETRO
SHIMADZU UV-1800

ESPECIFICACIONES DEL EQUIPO ESPECTROFOTÓMETRO SHIMADZU

UV-1800₍₁₇₎

Espectrofotómetro UV-VIS de 1nm ancho de banda, eficiencia en la lectura, confiabilidad de datos en una unidad compacta con atributos de un equipo de primera línea. Pantalla de cristal líquido con un menú sencillo. Rango de longitud de onda de 190- 1100 nm con un ancho de banda espectral mejor que 1nm. Puede ser usado de forma independiente o conectado con una PC. Tiene puerto USB

PARTES DEL EQUIPO

- A. Control de encendido/apagado
- B. Compartimiento de la muestra
- C. Panel de control
- D. Pantalla
- E. Compartimiento de lámparas

Conectividad directa a computadora por medio de puerto USB

Manejo y configuración por medio de computadora por medio del software UV

Probe 2.31

Tabla N° 8. Especificaciones del equipo SHIMADSU UV-1800₍₁₇₎

Rango de Longitud de Onda	190 a 1100 nm
Ancho de banda espectral	1nm (190 a 1100 nm)
Visualización de la longitud de onda	Incrementos de 0.1 nm
Ajuste de la longitud de onda	Incrementos de 0.1nm (1 nm incrementa cuando se asigna el rango de escaneo)
Exactitud de longitud de onda	±0.1nm @ 656.1 nm D2 ±0.3nm (190 a 1100 nm)
Repetibilidad de longitud de onda	±0.1 nm
Pérdida de radiación	Menor al 0.02% NaI @ 220 nm, NaNO ₂ @ 340 nm
	Menor al 1.0% KCl @ 198 nm
Sistema fotométrico	Doble Haz
Rango Fotométrico	Absorbancia: -4 a 4 Abs Transmitancia: 0% a 400%
Exactitud Fotométrica	±0.002 Abs (0.5Abs)
	±0.004 Abs (1.0Abs)
	±0.006 Abs (2.0Abs)
Repetibilidad Fotométrica	Menor a ±0.001 Abs (0.5Abs)
	Menor a ±0.001 Abs (1Abs)
	Menor a ±0.003 Abs (2.0Abs)
Estabilidad de la línea base	Menor que 0.0003 Abs/H @700 nm (Una hora después de encenderse la fuente del equipo)
Adelgazamiento de la línea base	Dentro de ±0.0006 Abs (190 a 1100nm, una hora después del encendido de las fuentes)
Nivel de ruido	Dentro de 0.00005 Abs valor de RMS (@700 nm)
Dimensiones	450(W) x 490(D) x 270(H)
Peso	15kg
Impresoras	DPU, ESC/P, impresoras PCL, USB I/F Windows-varias impresoras con memoria USB y PC software
Memoria	Opción de memoria USB guardado como texto y archivos UVPC
Desempeño para PC	Memoria USB + Software UV Probe Estándar bajo Windows XP/2000/me/98

ANEXO N° 2

MANEJO DEL EQUIPO ESPECTROFOTÓMETRO SHIMADZU UV-1800

- i. Verificar que el regulador de voltaje esté conectado a un toma-corriente 110 V
- ii. Accionar interruptor **on/off** del regulador de voltaje
- iii. Accionar interruptor **on/off** del equipo
- iv. Al encender el equipo, se observará el proceso de revisión e inicialización del sistema electrónico del equipo
- v. Pantalla de Ingreso del analista (Login): con clave para el aseguramiento de calidad, ingresar el usuario y clave para el uso del equipo
- vi. Presionar **Enter**
- vii. Aparece la Pantalla de Menú de método de análisis o el enlace directo a una PC utilizando el programa UV Probe
- viii. Presionar **Numero** según el modo de análisis o medición requerida

ANEXO N° 3

FORMATO DE TABLA PARA RESULTADOS DE TRANSMITANCIAS
OBTENIDAS.

ANEXO N° 4

LISTADO DE LA INFORMACION DE LAS MUESTRAS DE ENVASES DE
ACETAMINOFÉN, AMBROXOL, CLORFENIRAMINA Y LORATADINA QUE SE
COMERCIALIZAN EN EL PAÍS.

Tabla N° 10. LISTADO DE LA INFORMACION DE LAS MUESTRAS DE ENVASES DE ACETAMINOFEN, AMBROXOL, CLORFENIRAMINA Y LORATADINA.

N° de Muestra	Nombre Comercial	Principio Activo	Laboratorio/ Distribuidor	Cantidad de producto	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento	N° Lote	Tipo de material
Mx 1Ac	Acetaminofén	Acetaminofén	L. MK	60 mL	09-2015	03-2018	SVF0873	Vidrio
Mx 2Ac	Acetaminofén	Acetaminofén	L. MK	60 mL	09-2015	03-2018	SVF0897	Vidrio
Mx 3Ac	Acetaminofén	Acetaminofén	L. MK	60 mL	01-2014	01-2017	14070457	Vidrio
Mx 4Ac	Acetaminofén	Acetaminofén	L. Gamma	120 mL	02-2014	02-2017	021413	PET
Mx 5Ac	Febrex	Acetaminofén	L. Carosa	120 mL	08-2013	08-2016	230813	PET
Mx 6Ac	Acetaminofén	Acetaminofén	L. Carosa	120 mL	12-2014	12-2017	171214	PET
Mx 7Ac	Ganol	Acetaminofén	L. Vides	120 mL	01-2016	01-2019	61 B	PET
Mx 8Ac	Ganol	Acetaminofén	L. Vides	120 mL	01-2016	01-2019	61 B	PET
Mx 9Ac	Ganol	Acetaminofén	L. Vides	120 mL	01-2016	01-2019	61 B	PET
Mx 10Ac	Ganol	Acetaminofén	L. Vides	120 mL	01-2016	01-2019	61 B	PET
Mx 11Ac	Ganol	Acetaminofén	L. Vides	120 mL	01-2016	01-2019	61 B	PET
Mx 12Ac	Ganol	Acetaminofén	L. Vides	120 mL	01-2016	01-2019	61 B	PET
Mx 13Ac	Ganol	Acetaminofén	L. Vides	120 mL	01-2016	01-2019	61 B	PET
Mx 14Ac	Ganol	Acetaminofén	L. Vides	120 mL	01-2016	01-2019	61 B	PET

Tabla N°10. CONTINUACION

N° de Muestra	Nombre Comercial	Principio Activo	Laboratorio/ Distribuidor	Cantidad de producto	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento	N° Lote	Tipo de material
Mx 15Ac	Ganol	Acetaminofén	L. Vides	120 mL	01-2016	01-2019	61 B	PET
Mx 16AC	Ganol	Acetaminofén	L. Vides	120 mL	01-2016	01-2019	61 B	PET
Mx 17Ac	Ganol	Acetaminofén	L. Vides	120 mL	01-2016	01-2019	61 B	PET
Mx 18Ac	Ganol	Acetaminofén	L. Vides	120 mL	01-2016	01-2019	61 B	PET
Mx 19Ac	Koret Gesic	Acetaminofén	L. Butter Pharma	120 mL	09-2015	09-2018	B/L:111516	PET
Mx 20Ac	Koret Gesic	Acetaminofén	L. Butter Pharma	120 mL	09-2015	09-2018	B/L:111516	PET
Mx 21Ac	Koret Gesic	Acetaminofén	L. Butter Pharma	120 mL	09-2015	09-2018	B/L:111516	PET
Mx 22Ac	Koret Gesic	Acetaminofén	L. Butter Pharma	120 mL	09-2015	09-2018	B/L:111516	PET
Mx 23Ac	Koret Gesic	Acetaminofén	L. Butter Pharma	120 mL	09-2015	09-2018	B/L:111516	PET
Mx 24Ac	Koret Gesic	Acetaminofén	L. Butter Pharma	120 mL	09-2015	09-2018	B/L:111516	PET

Tabla N°10. CONTINUACION

N° de Muestra	Nombre Comercial	Principio Activo	Laboratorio/ Distribuidor	Cantidad de producto	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento	N° Lote	Tipo de material
Mx 25Ac	Koret Gesic	Acetaminofén	L. Butter Pharma	120 mL	09-2015	09-2018	B/L:111516	PET
Mx 26Ac	Koret Gesic	Acetaminofén	L. Butter Pharma	120 mL	09-2015	09-2018	B/L:111516	PET
Mx 27Ac	Koret Gesic	Acetaminofén	L. Butter Pharma	120 mL	09-2015	09-2018	B/L:111516	PET
Mx 28Ac	Koret Gesic	Acetaminofén	L. Butter Pharma	120 mL	09-2015	09-2018	B/L:111516	PET
Mx 29Ac	Acetaminec	Acetaminofén	L. Enmilen	120 mL	09-2015	09-2018	02-092015	PET
Mx 30Ac	Acetaminec	Acetaminofén	L. Enmilen	120 mL	09-2015	09-2018	02-092015	PET
Mx 31Ac	Acetaminec	Acetaminofén	L. Enmilen	120 mL	09-2015	09-2018	02-092015	PET
Mx 32Ac	Acetaminec	Acetaminofén	L. Enmilen	120 mL	09-2015	09-2018	02-092015	PET
Mx 33Ac	Acetaminec	Acetaminofén	L. Enmilen	120 mL	09-2015	09-2018	02-092015	PET
Mx 34Ac	Acetaminec	Acetaminofén	L. Enmilen	120 mL	09-2015	09-2018	02-092015	PET
Mx 35Ac	Acetaminec	Acetaminofén	L. Enmilen	120 mL	09-2015	09-2018	02-092015	PET
Mx 36Ac	Febrex	Acetaminofén	L. Carosa	120 mL	03-2015	03-2018	100315	PET

Tabla N°10. CONTINUACION

N° de Muestra	Nombre Comercial	Principio Activo	Laboratorio/ Distribuidor	Cantidad de producto	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento	N° Lote	Tipo de material
Mx 37Ac	Febrex	Acetaminofén	L. Carosa	120 mL	03-2015	03-2018	100315	PET
Mx 38Ac	Febrex	Acetaminofén	L. Carosa	120 mL	04-2015	04-2018	060415	PET
Mx 39Ac	Acetaminofén	Acetaminofén	Corporación Bonimar	60 mL	12-2014	12-2017	171214	PET
Mx 40Ac	Ganol	Acetaminofén	L. Vides	120 mL	03-2014	03-2017	438	PET
Mx 41Ac	Febrex	Acetaminofén	L. Carosa	120 mL	03-2015	03-2018	100315	PET
Mx 42Ac	Febrex	Acetaminofén	L. Carosa	120 mL	08-2013	08-2016	230813	PET
Mx 43Ac	Acetaminec	Acetaminofén	L. Enmilen	120 mL	09-2015	09-2018	02-092015	PET
Mx 44Ac	Acetaminec	Acetaminofén	L. Enmilen	120 mL	09-2015	09-2018	02-092015	PET
Mx 45Ac	Acetaminec	Acetaminofén	L. Enmilen	120 mL	09-2015	09-2018	02-092015	PET
Mx 46Ac	Acetaminec	Acetaminofén	L. Enmilen	120 mL	09-2015	09-2018	02-092015	PET
Mx 47Ac	Acetaminec	Acetaminofén	L. Enmilen	120 mL	09-2015	09-2018	02-092015	PET
Mx 48Ac	Acetaminec	Acetaminofén	L. Enmilen	120 mL	09-2015	09-2018	02-092015	PET
Mx 49Ac	Acetaminec	Acetaminofén	L. Enmilen	120 mL	09-2015	09-2018	02-092015	PET

Tabla N°10. CONTINUACION

N° de Muestra	Nombre Comercial	Principio Activo	Laboratorio/ Distribuidor	Cantidad de producto	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento	N° Lote	Tipo de material
Mx 50Ac	Acetaminec	Acetaminofén	L. Enmilen	120 mL	09-2015	09-2018	02-092015	PET
Mx 1 A	Mucobroxol	Ambroxol	L. Vijosa	120 mL	05-2013	05-2016	130506A	PET
Mx 2 A	Mucobroxol	Ambroxol	L. Vijosa	120 mL	05-2013	05-2016	130506A	PET
Mx 3 A	Tusolex	Ambroxol	L. Butter Pharma	120 mL	06-2015	06-2018	1F1524	PET
Mx 4 A	Tusolex	Ambroxol	L. Butter Pharma	120 mL	06-2015	06-2018	1F1524	PET
Mx 5 A	Tusolex	Ambroxol	L. Butter Pharma	120 mL	06-2015	06-2018	1F1524	PET
Mx 6 A	Tusolex	Ambroxol	L. Butter Pharma	120 mL	06-2015	06-2018	1F1524	PET
Mx 7 A	Tusolex	Ambroxol	L. Butter Pharma	120 mL	06-2015	06-2018	1F1524	PET
Mx 8 A	Tusolex	Ambroxol	L. Butter Pharma	120 mL	06-2015	06-2018	1F1524	PET
Mx 9 A	Tusolex	Ambroxol	L. Butter Pharma	120 mL	06-2015	06-2018	1F1524	PET

Tabla N°10. CONTINUACION

N° de Muestra	Nombre Comercial	Principio Activo	Laboratorio/ Distribuidor	Cantidad de producto	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento	N° Lote	Tipo de material
Mx 10 A	Tusolex	Ambroxol	L. Butter Pharma	120 mL	06-2015	06-2018	1F1524	PET
Mx 11 A	Tusolex	Ambroxol	L. Butter Pharma	120 mL	06-2015	06-2018	1F1524	PET
Mx 12 A	Tusolex	Ambroxol	L. Butter Pharma	120 mL	06-2015	06-2018	1F1524	PET
Mx 13 A	Ambronec	Ambroxol	L. Enmilen	120 mL	10-2015	10-2018	02-102015	PET
Mx14 A	Ambronec	Ambroxol	L. Enmilen	120 mL	10-2015	10-2018	02-102015	PET
Mx 15 A	Ambronec	Ambroxol	L. Enmilen	120 mL	10-2015	10-2018	02-102015	PET
Mx 16 A	Ambronec	Ambroxol	L. Enmilen	120 mL	10-2015	10-2018	02-102015	PET
Mx 17 A	Ambronec	Ambroxol	L. Enmilen	120 mL	10-2015	10-2018	02-102015	PET
Mx 18 A	Ambronec	Ambroxol	L. Enmilen	120 mL	10-2015	10-2018	02-102015	PET
Mx 19 A	Ambronec	Ambroxol	L. Enmilen	120 mL	10-2015	10-2018	02-102015	PET
Mx 20 A	Ambronec	Ambroxol	L. Enmilen	120 mL	10-2015	10-2018	02-102015	PET
Mx 21 A	Ambronec	Ambroxol	L. Enmilen	120 mL	10-2015	10-2018	02-102015	PET

Tabla N°10. CONTINUACION

N° de Muestra	Nombre Comercial	Principio Activo	Laboratorio/ Distribuidor	Cantidad de producto	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento	N° Lote	Tipo de material
Mx 22 A	Ambronec	Ambroxol	L. Enmilen	120 mL	10-2015	10-2018	02-102015	PET
Mx 23 A	Ambronec	Ambroxol	L. Enmilen	120 mL	10-2015	10-2018	02-102015	PET
Mx 24 A	Ambronec	Ambroxol	L. Enmilen	120 mL	10-2015	10-2018	02-102015	PET
Mx 25 A	Ambroxol	Ambroxol	L. Nordic	120 mL	03-2016	03-2019	1603150A	PET
Mx 26 A	Ambroxol	Ambroxol	L. Nordic	120 mL	03-2016	03-2019	1603150A	PET
Mx 27 A	Ambroxol	Ambroxol	L. Nordic	120 mL	03-2016	03-2019	1603150A	PET
Mx 28 A	Ambroxol	Ambroxol	L. Nordic	120 mL	03-2016	03-2019	1603150A	PET
Mx 29 A	Ambroxol	Ambroxol	L. Nordic	120 mL	03-2016	03-2019	1603150A	PET
Mx 30 A	Ambroxol	Ambroxol	L. Nordic	120 mL	03-2016	03-2019	1603150A	PET
Mx 31 A	Ambroxol	Ambroxol	L. Nordic	120 mL	03-2016	03-2019	1603150A	PET
Mx 32 A	Ambroxol	Ambroxol	L. Nordic	120 mL	03-2016	03-2019	1603150A	PET
Mx 33 A	Ambroxol	Ambroxol	L. Nordic	120 mL	03-2016	03-2019	1603150A	PET

Tabla N°10. CONTINUACION

N° de Muestra	Nombre Comercial	Principio Activo	Laboratorio/ Distribuidor	Cantidad de producto	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento	N° Lote	Tipo de material
Mx 34 A	Ambroxol	Ambroxol	L. Nordic	120 mL	03-2016	03-2019	1603150A	PET
Mx 35 A	Ambroxol	Ambroxol	L. Nordic	120 mL	03-2016	03-2019	1603150A	PET
Mx 36 A	Ambroxol	Ambroxol	L. Nordic	120 mL	03-2016	03-2019	1603150A	PET
Mx 37 A	Broncoplex	Ambroxol	L. Carosa	120 mL	12-2014	12-2017	151214	PET
Mx 38 A	Ambroxol	Ambroxol	La Santé	120 mL	02-2016	02-2019	3157719	PET
Mx 39 A	Ambroxol	Ambroxol	La Santé	120 mL	02-2016	02-2019	3157719	PET
Mx 40 A	Ambroxol	Ambroxol	La Santé	120 mL	02-2016	02-2019	3157719	PET
Mx 41 A	Ambroxol	Ambroxol	La Santé	120 mL	02-2016	02-2019	3157719	PET
Mx 42 A	Ambroxol	Ambroxol	La Santé	120 mL	02-2016	02-2019	3157719	PET
Mx 43 A	Ambroxol	Ambroxol	L. Nordic	120 mL	08-2015	08-2018	150865A	PET
Mx 44 A	Ambroxol	Ambroxol	L. Nordic	120 mL	01-2016	01-2019	1601124	PET
Mx 45 A	Ambroxol Suizos	Ambroxol	L. Suizos	120 mL	12-2015	12-2020	M09091	PET

Tabla N°10. CONTINUACION

N° de Muestra	Nombre Comercial	Principio Activo	Laboratorio/ Distribuidor	Cantidad de producto	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento	N° Lote	Tipo de material
Mx 46 A	Broncoplex	Ambroxol	L. Carosa	120 mL	06-2015	06-2018	040615	PET
Mx 47 A	Broncoplex	Ambroxol	L. Carosa	120 mL	06-2015	06-2018	040615	PET
Mx 48 A	Broncoplex	Ambroxol	L. Carosa	120 mL	02-2015	02-2018	240215	PET
Mx 49 A	Ambroxol	Ambroxol	L. Vijosa	120 mL	05-2015	05-2018	130579A	PET
Mx 50 A	Broncoplex	Ambroxol	L. Carosa	120 mL	02-2015	02-2018	240215	PET
Mx 51 A	Ambroxol Suizos	Ambroxol	L. Suizos	120 mL	12-2015	12-2020	M09091	PET
Mx 52 A	Broncoplex	Ambroxol	L. Carosa	120 mL	06-2015	06-2018	040615	PET
Mx 1 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Fardel	120 mL	01-2016	01-2016	6014	PET
Mx 2 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Fardel	120 mL	01-2016	01-2016	6014	PET
Mx 3 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Fardel	120 mL	01-2016	01-2016	6014	PET
Mx 4 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Fardel	120 mL	01-2016	01-2016	6014	PET
Mx 5 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Fardel	120 mL	01-2016	01-2016	6014	PET

Tabla N°10. CONTINUACION

N° de Muestra	Nombre Comercial	Principio Activo	Laboratorio/ Distribuidor	Cantidad de producto	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento	N° Lote	Tipo de material
Mx 6 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Fardel	120 mL	01-2016	01-2016	6014	PET
Mx 7 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Fardel	120 mL	01-2016	01-2016	6014	PET
Mx 8 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Fardel	120 mL	01-2016	01-2016	6014	PET
Mx 9 C	Histabill	Clorfeniramina	L. Billca	120 mL	09.2015	09-2018	150912	PET
Mx 10 C	Histabill	Clorfeniramina	L. Billca	120 mL	09.2015	09-2018	150912	PET
Mx 11 C	Histabill	Clorfeniramina	L. Billca	120 mL	09.2015	09-2018	150912	PET
Mx 12 C	Histabill	Clorfeniramina	L. Billca	120 mL	09.2015	09-2018	150912	PET
Mx 13 C	Histabill	Clorfeniramina	L. Billca	120 mL	09.2015	09-2018	150912	PET
Mx 14 C	Histabill	Clorfeniramina	L. Billca	120 mL	09.2015	09-2018	150912	PET
Mx 15 C	Histabill	Clorfeniramina	L. Billca	120 mL	10-2014	10-2017	141011	PET
Mx 16 C	Histabill	Clorfeniramina	L. Billca	120 mL	10-2014	10-2017	141011	PET
Mx 17 C	Histabill	Clorfeniramina	L. Billca	120 mL	10-2014	10-2017	141011	PET

Tabla N°10. CONTINUACION.

N° de Muestra	Nombre Comercial	Principio Activo	Laboratorio/ Distribuidor	Cantidad de producto	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento	N° Lote	Tipo de material
Mx 18 C	Histabill	Clorfeniramina	L. Billca	120 mL	10-2014	10-2017	141011	PET
Mx 19 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	11-2015	05-2019	1511201A	PET
Mx 20 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	11-2015	05-2019	1511201A	PET
Mx 21 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	11-2015	05-2019	1511201A	PET
Mx 22 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	11-2015	05-2019	1511201A	PET
Mx 23 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	11-2015	05-2019	1511201A	PET
Mx 24 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	11-2015	05-2019	1511201A	PET
Mx 25 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	11-2015	05-2019	1511201A	PET
Mx 26 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	11-2015	05-2019	1511201A	PET
Mx 27 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	11-2015	05-2019	1511201A	PET
Mx 28 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	11-2015	05-2019	1511201A	PET
Mx 29 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	05-2015	11-2018	150577A	PET

Tabla N°10. CONTINUACION

N° de Muestra	Nombre Comercial	Principio Activo	Laboratorio/ Distribuidor	Cantidad de producto	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento	N° Lote	Tipo de material
Mx 30 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	05-2015	11-2018	150577A	PET
Mx 31 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	05-2015	11-2018	150577A	PET
Mx 32 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	05-2015	11-2018	150577A	PET
Mx 33 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	05-2015	11-2018	150577A	PET
Mx 34 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	05-2015	11-2018	150577A	PET
Mx 35 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	05-2015	11-2018	150577A	PET
Mx 36 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	05-2015	11-2018	150577A	PET
Mx 37 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	05-2015	11-2018	150577A	PET
Mx 38 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	05-2015	11-2018	150577A	PET
Mx 39 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	05-2015	11-2018	150577A	PET
Mx 40 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	05-2015	11-2018	150577A	PET
Mx 41 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	05-2015	11-2018	150577A	PET

Tabla N°10. CONTINUACION

N° de Muestra	Nombre Comercial	Principio Activo	Laboratorio/ Distribuidor	Cantidad de producto	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento	N° Lote	Tipo de material
Mx 42 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	05-2015	11-2018	150577A	PET
Mx 43 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	05-2015	11-2018	150577A	PET
Mx 44 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Nordic	120 mL	09-2014	03-2018	1409126A	PET
Mx 45 C	Histabill	Clorfeniramina	L. Fardel	120 mL	09-2015	09-2018	150912	PET
Mx 46 C	Histabill	Clorfeniramina	L. Fardel	120 mL	09-2015	09-2018	150912	PET
Mx 47 C	Histabill	Clorfeniramina	L. Fardel	120 mL	09-2015	09-2018	150912	PET
Mx 48 C	Histabill	Clorfeniramina	L. Fardel	120 mL	09-2015	09-2018	150912	PET
Mx 49 C	Tussyn	Clorfeniramina	L. Medikem	120 mL	01-2015	01-2018	150112	PET
Mx 50 C	Clorfeniramina	Clorfeniramina	L. Paill	120 mL	12-2013	12-2016	011213	PET
Mx 51 C	Feniramida	Clorfeniramina	L. Carosa	120 mL	12-2014	12-2017	111214	PET
Mx 1 L	Loratadina	Loratadina	L. Samaid	100 mL	08-2013	07-2016	P800813	Vidrio
Mx 2 L	Loratadina	Loratadina	L. Samaid	100 mL	08-2013	07-2016	P800813	Vidrio

Tabla N°10. CONTINUACION

N° de Muestra	Nombre Comercial	Principio Activo	Laboratorio/ Distribuidor	Cantidad de producto	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento	N° Lote	Tipo de material
Mx 3 L	Loratadina	Loratadina	L. Samaid	100 mL	08-2013	07-2016	P800813	Vidrio
Mx 4 L	Loratadina	Loratadina	L. Samaid	100 mL	08-2013	07-2016	P800813	Vidrio
Mx 5 L	Loratadina	Loratadina	L. Samaid	100 mL	08-2013	07-2016	P800813	Vidrio
Mx 6 L	Loratadina	Loratadina	L. Samaid	100 mL	08-2013	07-2016	P800813	Vidrio
Mx 7 L	Loratadina	Loratadina	L. Samaid	100 mL	08-2013	07-2016	P800813	Vidrio
Mx 8 L	Loratadina	Loratadina	L. Samaid	100 mL	08-2013	07-2016	P800813	Vidrio
Mx 9 L	Loratadina	Loratadina	L. Samaid	100 mL	08-2013	07-2016	P800813	Vidrio
Mx 10 L	Loratadina	Loratadina	L. Samaid	100 mL	08-2013	07-2016	P800813	Vidrio
Mx 11 L	Loratadina	Loratadina	L. Samaid	100 mL	05-2013	05-2016	P180613	Vidrio
Mx 12 L	Loratadina	Loratadina	L. Saimed	100 mL	06-2015	06-2018	L07G15	Vidrio
Mx 13 L	Loratadina	Loratadina	L. Saimed	100 mL	06-2015	06-2018	L07G15	Vidrio
Mx 14 L	Loratadina	Loratadina	L. Saimed	100 mL	06-2015	06-2018	L07G15	Vidrio

Tabla N°10. CONTINUACION

N° de Muestra	Nombre Comercial	Principio Activo	Laboratorio/ Distribuidor	Cantidad de producto	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento	N° Lote	Tipo de material
Mx 15 L	Loratadina	Loratadina	L. Saimed	100 mL	06-2015	06-2018	L07G15	Vidrio
Mx 16 L	Loratadina	Loratadina	L. Saimed	100 mL	06-2015	06-2018	L07G15	Vidrio
Mx 17 L	Loratadina	Loratadina	L. Saimed	100 mL	06-2015	06-2018	L07G15	Vidrio
Mx 18 L	Loratadina	Loratadina	L. Saimed	100 mL	02-2015	01-2018	P800215	Vidrio
Mx 19 L	Loratadina	Loratadina	L. Saimed	100 mL	02-2015	01-2018	P800215	Vidrio
Mx 20 L	Loratadina	Loratadina	L. Saimed	100 mL	02-2015	01-2018	P800215	Vidrio
Mx 21 L	Loratadina	Loratadina	L. Saimed	100 mL	02-2015	01-2018	P800215	Vidrio
Mx 22 L	Loratadina	Loratadina	L. Saimed	100 mL	02-2015	01-2018	P800215	Vidrio
Mx 23 L	Loratadina	Loratadina	L. Saimed	100 mL	02-2015	01-2018	P800215	Vidrio
Mx 24 L	Loratadina	Loratadina	L. Saimed	100 mL	02-2015	01-2018	P800215	Vidrio
Mx 25 L	Loratadina	Loratadina	L. Saimed	100 mL	02-2015	01-2018	P800215	Vidrio
Mx 26 L	Loratadina	Loratadina	L. Saimed	100 mL	02-2015	01-2018	P800215	Vidrio
Mx 27 L	Loratadina	Loratadina	L. Saimed	100 mL	02-2015	01-2018	P800215	Vidrio

Tabla N°10. CONTINUACION.

N° de Muestra	Nombre Comercial	Principio Activo	Laboratorio/ Distribuidor	Cantidad de producto	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento	N° Lote	Tipo de material
Mx 28 L	Loratadina	Loratadina	L. Saimed	100 mL	02-2015	01-2018	P800215	Vidrio
Mx 29 L	Loratadina	Loratadina	L. Saimed	100 mL	02-2015	01-2018	P800215	Vidrio
Mx 30 L	Loratadina	Loratadina	L. Saimed	100 mL	02-2015	01-2018	P800215	Vidrio
Mx 31 L	Loratadina	Loratadina	L. Saimed	100 mL	02-2015	01-2018	P800215	Vidrio
Mx 32 L	Loratadina	Loratadina	L. Saimed	100 mL	02-2015	01-2018	P800215	Vidrio
Mx 33 L	Loratadina FD	Loratadina	L. Fardel	60 mL	04-2016	04-2019	6091	PET
Mx 34 L	Loratadina FD	Loratadina	L. Fardel	60 mL	04-2016	04-2019	6091	PET
Mx 35 L	Loratadina FD	Loratadina	L. Fardel	60 mL	04-2016	04-2019	6091	PET
Mx 36 L	Loratadina FD	Loratadina	L. Fardel	60 mL	04-2016	04-2019	6091	PET
Mx 37 L	Loratadina FD	Loratadina	L. Fardel	60 mL	04-2016	04-2019	6091	PET
Mx 38 L	Loratadina	Loratadina	L. Genfar	100 mL	-----	10-2018	46C3896	PET

Tabla N°10. CONTINUACION

N° de Muestra	Nombre Comercial	Principio Activo	Laboratorio/ Distribuidor	Cantidad de producto	Fecha de Fabricación	Fecha de vencimiento	N° Lote	Tipo de material
Mx 39 L	Loratadina	Loratadina	L. Genfar	100 mL	-----	10-2018	46C3896	PET
Mx 40 L	Loratadina	Loratadina	L. Genfar	100 mL	-----	10-2018	46C3896	PET
Mx 41 L	Loratadina	Loratadina	L. Genfar	100 mL	-----	10-2018	46C3896	PET
Mx 42 L	Loratadim	Loratadina	L. Rodim	100 mL	04-2014	04-2018	23	PET
Mx 43 L	Loratadim	Loratadina	L. Rodim	100 mL	04-2014	04-2018	23	PET
Mx 44 L	Loratadim	Loratadina	L. Rodim	100 mL	04-2014	04-2018	23	PET
Mx 45 L	Loratadim	Loratadina	L. Rodim	100 mL	04-2014	04-2018	23	PET
Mx 46 L	Loratadina	Loratadina	SAIMED	100 mL	08-2013	08-2016	P800813	Vidrio
Mx 47 L	Loratadina	Loratadina	SAIMED	100 mL	08-2013	08-2013	P800813	Vidrio
Mx 48 L	Loratadina	Loratadina	SAIMED	100 mL	03-2016	03-2019	P800319	Vidrio
Mx 49 L	Loratadina	Loratadina	MK	60 mL	07-2015	07-2018	SVF0018	PET
Mx 50 L	Loratadina	Loratadina	MEDITECH	100 mL	07-2014	01-2017	-----	PET

ANEXO N° 5

APARTADO <671> - PRUEBAS DE DESEMPEÑO DE ENVASES. TABLA 2 DE
LIMITES DE PLASTICOS CLASES I-VI Y VIDRIO TIPO I-II Y III DEL LA
FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS N°34

(671) CONTAINERS— PERFORMANCE TESTING

It is the purpose of this chapter to provide standards for the functional properties of containers and their components used to package regulated articles (pharmaceuticals, biologics, dietary supplements, and devices). Definitions that apply to this chapter are provided in the *Preservation, Packaging, Storage, and Labeling* section of the *General Notices and Requirements*. The tests that follow are provided to determine the moisture permeability and light transmission of containers utilized for regulated articles. The section *Multiple-Unit Containers for Capsules and Tablets* applies to multiple-unit containers. The section *Single-Unit Containers and Unit-Dose Containers for Capsules and Tablets* applies to single-unit and unit-dose containers. The section *Multiple-Unit Containers for Capsules and Tablets (Without Closure)* applies to polyethylene and polypropylene containers that have no closures. The section *Multiple-Unit and Single-Unit Containers for Liquids* applies to multiple-unit and single-unit containers.

A container intended to provide protection from light or referred to as a *light-resistant* container meets the requirements for *Light Transmission*, where such protection or resistance is by virtue of the specific properties of the material of which the container is composed, including any coating applied thereto. A clear and colorless or a translucent container that is made *light-resistant* by means of an opaque enclosure (see *General Notices and Requirements*) is exempt from the requirements for *Light Transmission*. As used herein, the term "container" refers to the entire system comprising, usually, the container itself, the liner (if used), the closure in the case of multiple-unit containers, and the lidding and blister in the case of unit-dose containers.

MOISTURE PERMEATION

Multiple-Unit Containers for Capsules and Tablets

Desiccant—Place a quantity of 4- to 8-mesh, anhydrous calcium chloride¹ in a shallow container, taking care to exclude any fine powder, then dry at 110° for 1 hour, and cool in a desiccator.

Procedure—Select 12 containers of a uniform size and type, clean the sealing surfaces with a lint-free cloth, and close and open each container 30 times. Apply the closure firmly and uniformly each time the container is closed. Close screw-capped containers with a torque that is within the range of tightness specified in the accompanying table. Add *Desiccant* to 10 of the containers, designated *test containers*, filling each to within 13 mm of the closure if the container volume is 20 mL or more, or filling each to two-thirds of capacity if the container volume is less than 20 mL. If the interior of the container is more than 63 mm in depth, an inert filler or spacer may be placed in the bottom to minimize the total weight of the container and *Desiccant*; the layer of *Desiccant* in such a container shall be not less than 5 cm in depth. Close each immediately after adding *Desiccant*, applying the torque designated in the accompanying table when closing screw-capped containers. To each of the remaining 2 containers, designated *controls*, add a sufficient number of glass beads to attain a weight approximately equal to that of each of the *test containers*, and close, applying the torque designated in the accompanying table when closing screw-capped containers. Record the weight of the

¹Suitable 4- to 8-mesh, anhydrous calcium chloride is available commercially as Item JT1313-1 from VWR International. Consult the VWR International catalog for ordering information or call 1-800-234-9300.

individual containers so prepared to the nearest 0.1 mg if the container volume is less than 20 mL; to the nearest mg if the container volume is 20 mL or more but less than 200 mL; or to the nearest centigram (10 mg) if the container volume is 200 mL or more; and store at 75 ± 3% relative humidity and a temperature of 23 ± 2°. [NOTE—A saturated system of 35 g of sodium chloride with each 100 mL of water placed in the bottom of a desiccator maintains the specified humidity. Other methods may be employed to maintain these conditions.] After 336 ± 1 hours (14 days), record the weight of the individual containers in the same manner. Completely fill 5 empty containers of the same size and type as the containers under test with water or a noncompressible, free-flowing solid such as well-tamped fine glass beads, to the level indicated by the closure surface when in place. Transfer the contents of each to a graduated cylinder, and determine the average container volume, in mL. Calculate the rate of moisture permeability, in mg per day per L, by the formula:

$$(1000/14V)[(T_f - T_i) - (C_f - C_i)]$$

in which V is the volume, in mL, of the container; (T_f - T_i) is the difference, in mg, between the final and initial weights of each *test container*; and (C_f - C_i) is the difference, in mg, between the average final and average initial weights of the 2 *controls*. For containers used for drugs being dispensed or prescription, the containers so tested are *tight containers* if not more than 1 of the 10 *test containers* exceeds 100 mg per day per L in moisture permeability, and none exceeds 200 mg per day per L.

For containers used for drugs being dispensed on prescription, the containers are *well-closed containers* if not more than 1 of the 10 *test containers* exceeds 2000 mg per day per L in moisture permeability, and none exceeds 3000 mg per day per L.

Table 1. Torque Applicable to Screw-Type Container

Closure Diameter ^a (mm)	Suggested Tightness Range with Manually Applied Torque ^b (inch-pounds)
8	5
10	6
13	8
15	5-9
18	7-10
20	8-12
22	9-14
24	10-18
28	12-21
30	13-23
33	15-25
38	17-26
43	17-27
48	19-30
53	21-36
58	23-40
63	25-43
66	26-45
70	28-50

^aThe torque designated for the next larger closure diameter is to be applied in testing containers having a closure diameter intermediate to the diameters listed.

^bA suitable apparatus is available from SecurePak, PO Box 1210, Maumee, Ohio 43537-8210. MRA Model with indicators on both the removal and application sides available in the following ranges: 1) 0-25 inch lbs., read in 1-inch lb. increments; 2) 0-50 inch lbs., read in 2-inch lb. increments; and 3) 0-100 inch lbs., read in 5-inch lb. increments. For further detail regarding instructions, reference may be made to "Standard Test Method for Application and Removal Torque of Threaded or Lug-Style Closures" ASTM Method D3198-02, published by the American Society for Testing and Materials, 1000 Barr Harbor Drive, P.O. Box C700, West Conshohocken, PA 19428-2955.

Table 1. Torque Applicable to Screw-Type Container (Continued)

Closure Diameter ^a (mm)	Suggested Tightness Range with Manually Applied Torque ^b (inch-pounds)
83	32-65
86	40-65
89	40-70
100	45-70
110	45-70
120	55-95
132	60-95

^aThe torque designated for the next larger closure diameter is to be applied in testing containers having a closure diameter intermediate to the diameters listed.

^bA suitable apparatus is available from SecurePak, PO Box 1210, Maumee, Ohio 43537-8210. MRA Model with indicators on both the removal and application sides available in the following ranges: 1) 0-25 inch lbs., read in 1-inch lb. increments, 2) 0-30 inch lbs., read in 2-inch lb. increments, and 3) 0-100 inch lbs., read in 5-inch lb. increments. For further detail regarding instructions, reference may be made to "Standard Test Method for Application and Removal Torque of Threaded or Lug-Style Closures" ASTM Method D3198-02, published by the American Society for Testing and Materials, 100 Barr Harbor Drive, P.O. Box C700, West Conshohocken, PA 19428-2959.

Multiple-Unit Containers for Capsules and Tablets (Without Closure)

Polyethylene Container—Fit the containers with impervious seals obtained by heat-sealing the bottles with an aluminum foil-polyethylene laminate or other suitable seal.² Test the containers as specified under *Multiple-Unit Containers for Capsules and Tablets*: the high-density polyethylene containers so tested meet the requirements if the moisture permeability exceeds 10 mg per day per L in not more than 1 of the 10 test containers and exceeds 25 mg per day per L in none of them. The low-density polyethylene containers so tested meet the requirements if the moisture permeability exceeds 20 mg per day per L in not more than 1 of the 10 test containers and exceeds 30 mg per day per L in none of them.

Polypropylene Containers—Fit the containers with impervious seals obtained by heat-sealing the bottles with an aluminum foil-polyethylene laminate or other suitable seal. Test the containers as described under *Multiple-Unit Containers for Capsules and Tablets*. The containers meet the requirements if the moisture permeability exceeds 15 mg per day per L in not more than 1 of the 10 test containers and exceeds 25 mg per day per L in none of them.

Single-Unit Containers and Unit-Dose Containers for Capsules and Tablets

To permit an informed judgment regarding the suitability of the packaging for a particular type of product, the following procedure and classification scheme are provided for evaluating the moisture-permeation characteristics of single-unit and unit-dose containers. Inasmuch as equipment and operator performance may affect the moisture permeation of a container formed or closed, the moisture-permeation characteristics of the packaging system being utilized shall be determined.

²A suitable laminate for sealing has, as the container layer, polyethylene of not less than 0.025 mm (0.001 inch) and a second layer of aluminum foil of not less than 0.018 mm (0.0007 inch), with additional layers of suitable backing materials. A suitable seal can be obtained also by using glass plates and a sealing wax consisting of 60% of refined amorphous wax and 40% of refined crystalline paraffin wax.

Desiccant—Dry suitable desiccant pellets³ at 110° for 1 hour prior to use. Use pellets weighing approximately 400 mg each and having a diameter of approximately 8 mm. [NOTE—If necessary due to limited unit-dose container size, pellets weighing less than 400 mg each and having a diameter of less than 8 mm may be used.]

Procedure—

Method I—Seal not fewer than 10 unit-dose containers with 1 pellet in each, and seal 10 additional, empty unit-dose containers to provide the controls, using finger cots or padded forceps to handle the sealed containers. Number the containers, and record the individual weights⁴ to the nearest mg. Weigh the controls as a unit, and divide the total weight by the number of controls to obtain the average. Store all of the containers at 75 ± 3% relative humidity and at a temperature of 23 ± 2°. [NOTE—A saturated system of 35 g of sodium chloride with each 100 mL of water placed in the bottom of a desiccator maintains the specified humidity. Other methods may be employed to maintain these conditions.] After a 24-hour interval, and at each multiple thereof (see *Results*), remove the containers from the chamber, and allow them to equilibrate for 15 to 60 minutes in the weighing area. Again record the weight of the individual containers and the combined controls in the same manner. [NOTE—If any indicating pellets turn pink during this procedure, or if the pellet weight increase exceeds 10%, terminate the test, and regard only earlier determinations as valid.] Return the containers to the humidity chamber. Calculate the rate of moisture permeation, in mg per day, of each container taken by the formula:

$$(1/N)[(W_f - W_i) - (C_f - C_i)]$$

in which N is the number of days expired in the test period (beginning after the initial 24-hour equilibration period); $(W_f - W_i)$ is the difference, in mg, between the final and initial weights of each test container; and $(C_f - C_i)$ is the difference, in mg, between the average final and average initial weights of the controls, the data being calculated to two significant figures. [NOTE—Where the permeations measured are less than 5 mg per day, and where the controls are observed to reach equilibrium within 7 days, the individual permeations may be determined more accurately by using the 7-day test container and control container weights as W_i and C_i , respectively, in the calculation. In this case, a suitable test interval for *Class A* (see *Results*) would be not less than 28 days following the initial 7-day equilibration period. (a total of 35 days).]

Method II—Use this procedure for packs (e.g., punch-out cards) that incorporate a number of separately sealed unit-dose containers or blisters. Seal a sufficient number of packs, such that not fewer than 4 packs and a total of not fewer than 10 unit-dose containers or blisters filled with 1 pellet in each unit are tested. Seal a corresponding number of empty packs, each pack containing the same number of unit-dose containers or blisters as used in the test packs, to provide the controls. Store all of the containers at 75 ± 3% relative humidity and at a temperature of 23 ± 2°. [NOTE—A saturated system of 35 g of sodium chloride with each 100 mL of water placed in the bottom of a desiccator maintains the specified humidity. Other methods may be employed to maintain these conditions.] After 24 hours, and at each multiple thereof (see *Results*), remove the packs from the chamber, and allow them to equilibrate for about 45 minutes. Record the weights of the individual packs, and return them to the chamber. Weigh the control packs as a unit, and

³Suitable moisture-indicating desiccant pellets are available commercially from sources such as Medical Packaging, Inc., 470 Route 31, Ringoes, NJ 08551-1409 [Telephone 800-257-5282; in NJ, 609-466-8991; FAX 609-466-3775], as Indicating Desiccant Pellets, Item No. TK-1002.

⁴Accurate comparisons of *Class A* containers may require test periods in excess of 28 days if weighings are performed on a *Class A* prescription balance (see *Prescription Balances and Volumetric Apparatus* (1176)). The use of an analytical balance on which weights can be recorded to 4 or 5 decimal places may permit more precise characterization between containers and/or shorter test periods.

divide
obtain
cating
age p
nate l
valid.
mg p
pack

in wt
(beg
is th
is th
weig
mg,
the
can't
f
Met
con
me
ign
exc
the
tali
40
tai
rex

nc
m
pr
tu
te
p
p
t
fr
a
t
l

Divide the total weight by the number of control packs to obtain the average empty pack weight. [NOTE—If any individual pellets turn pink during the procedure, or if the average pellet weight increase in any pack exceeds 10%, terminate the test, and regard only earlier determinations as valid.] Calculate the average rate of moisture permeation, in mg per day, for each unit-dose container or blister in each pack taken by the formula:

$$(1/NX)[(W_f - W_i) - (C_f - C_i)]$$

in which N is the number of days expired in the test period beginning after the initial 24-hour equilibration period; X is the number of separately sealed units per pack; $(W_f - W_i)$ is the difference, in mg, between the final and initial weights of each test pack; and $(C_f - C_i)$ is the difference, in mg, between the average final and average initial weights of the control packs, the rates being calculated to two significant figures.

Results—The individual unit-dose containers as tested in Method I are designated Class A if not more than 1 of 10 containers tested exceeds 0.5 mg per day in moisture permeation rate and none exceeds 1 mg per day; they are designated Class B if not more than 1 of 10 containers tested exceeds 5 mg per day and none exceeds 10 mg per day; they are designated Class C if not more than 1 of 10 containers tested exceeds 20 mg per day and none exceeds 40 mg per day; and they are designated Class D if the containers tested meet none of the moisture permeation rate requirements.

The packs as tested in Method II are designated Class A if no pack tested exceeds 0.5 mg per day in average blister moisture permeation rate; they are designated Class B if no pack tested exceeds 5 mg per day in average blister moisture permeation rate; they are designated Class C if no pack tested exceeds 20 mg per day in average blister moisture permeation rate; and they are designated Class D if the packs tested meet none of the above average blister moisture permeation rate requirements.

With the use of the Desiccant described herein, as stated for Method I and Method II, after every 24 hours, the test and control containers or packs are weighed; and suitable test intervals for the final weighings, W_f and C_f , are as follows: 24 hours for Class D; 48 hours for Class C; 7 days for Class B; and not less than 28 days for Class A.

Multiple-Unit Containers and Unit-Dose Containers for Liquids

The standards and tests provided in this section measure the functional and performance characteristics of bottles used to package aqueous products by measuring the liquid water weight loss as a percent of the contents. This test can also be used to demonstrate performance or functional comparability. [NOTE—Throughout the following procedure, determine the weights of individual container-closure systems (bottle, innerseal if used, and closure) both as tare weights and fill weights, to the nearest 0.1 mg if the bottle capacity is less than 200 mL; to the nearest mg if the bottle capacity is 200 mL or more but less than 1000 mL; or to the nearest centigram (10 mg) if the bottle capacity is 1000 mL or more.]

Procedure—Select 12 bottles of a uniform size and type, and clean the sealing surfaces with a lint-free cloth. Fit each bottle with a seal, closure liner (if applicable), and closure. Number each container-closure system, and record the tare weight.

Remove the closures and, using a pipet, fill 10 bottles with water to the fill capacity. Fill 2 containers with glass beads to the same approximate weight of the filled test containers. If using screw closures, apply a torque that is within the range specified in Table 1, and store the sealed containers at a temperature of $25 \pm 2^\circ$ and a relative humid-

ity of $40 \pm 2\%$. After 336 ± 1 hours (14 days), record the weight of the individual containers, and calculate the water weight loss rate, in percent per year, for each bottle taken by the formula:

$$(W_{11} - W_T) - (W_{14} - W_T) - (WC_1 - WC_{14}) \times 365 \times 100 / (W_{11} - W_T) \times 14 = \text{Percent per year}$$

in which W_{11} is the initial weight of each individual bottle (i); W_T is the tare weight; W_{14} is the weight of each individual bottle (i) at 14 days; and $(WC_1 - WC_{14})$ is the average weight change of the controls from initial to 14 days.

The containers so tested meet the requirements and are tight containers if the percentage of water weight loss does not exceed 2.5% per year in not more than 1 of the 10 test containers and does not exceed 5.0% per year in none of them.

LIGHT TRANSMISSION TEST

Apparatus—Use a spectrophotometer of suitable sensitivity and accuracy, adapted for measuring the amount of light transmitted by either transparent or translucent glass or plastic materials used for pharmaceutical containers. In addition, the spectrophotometer is capable of measuring and recording light transmitted in diffused as well as parallel rays.

Procedure—Select sections to represent the average wall thickness. Cut circular sections from two or more areas of the container and trim them as necessary to give segments of a size convenient for mounting in the spectrophotometer. After cutting, wash and dry each specimen, taking care to avoid scratching the surfaces. If the specimen is too small to cover the opening in the specimen holder, mask the uncovered portion of the opening with opaque paper or masking tape, provided that the length of the specimen is greater than that of the slit in the spectrophotometer. Immediately before mounting in the specimen holder, wipe the specimen with lens tissue. Mount the specimen with the aid of a tacky wax, or by other convenient means, taking care to avoid leaving fingerprints or other marks on the surfaces through which light must pass. Place the section in the spectrophotometer with its cylindrical axis parallel to the plane of the slit and approximately centered with respect to the slit. When properly placed, the light beam is normal to the surface of the section and reflection losses are at a minimum.

Continuously measure the transmittance of the section with reference to air in the spectral region of interest with a recording instrument or at intervals of about 20 nm with a manual instrument, in the region of 290 to 450 nm.

Limits—The observed light transmission does not exceed the limits given in Table 2 for containers intended for parenteral use.

Table 2. Limits for Plastic Classes I-VI and Glass Types I, II, and III

Nominal Size (in mL)	Maximum Percentage of Light Transmission at Any Wavelength between 290 and 450 nm	
	Flame-sealed Containers	Closure-sealed Containers
1	50	25
2	45	20
5	40	15

²For further detail regarding apparatus and procedures, reference may be made to the following publications of the American Society for Testing and Materials, 100 Barr Harbor Drive, West Conshohocken, PA 19428-2959: "Standard Method of Test for Haze and Luminous Transmittance of Transparent Plastics," ASTM Method D1003-07; "Tentative Method of Test for Luminous Reflectance, Transmittance and Color of System" ASTM Method E308-06.

Table 2. Limits for Plastic Classes I–VI and Glass Types I, II, and III (Continued)

Nominal Size (in mL)	Maximum Percentage of Light Transmission at Any Wavelength between 290 and 450 nm	
	Flame-sealed Containers	Closure-sealed Containers
10	35	13
20	30	12
50	15	10

[NOTE—Any container of a size intermediate to those listed above exhibits a transmission not greater than that of the next larger size container listed in the table. For containers larger than 50 mL, the limits for 50 mL apply.]

The observed light transmission for plastic containers for products intended for oral or topical administration does not exceed 10% at any wavelength in the range from 290 to 450 nm.

(681) REPACKAGING INTO SINGLE-UNIT CONTAINERS AND UNIT-DOSE CONTAINERS FOR NONSTERILE SOLID AND LIQUID DOSAGE FORMS

This chapter is intended to provide guidance to those engaged in pharmaceutical dispensing, not commercial repackaging. An official dosage form is required to bear on its label an expiration date assigned for the particular formulation and package of the article. This date limits the time during which the product may be dispensed or used. Because the expiration date stated on the original manufacturer's container-closure system has been determined for the drug in that particular system and is not intended to be applicable to the product where it has been repackaged in a different container, repackaged drugs dispensed pursuant to a prescription are exempt from using the expiration date from the original manufacturer's package. However, under no circumstance should the repackaged pharmaceutical preparation's expiration date exceed the original manufacturer's expiration date. It is necessary, therefore, that other precautions be taken by the dispenser to preserve the strength, quality, and purity of drugs that are repackaged for ultimate distribution or sale to patients.

The following guidelines and requirements are applicable where official dosage forms are repackaged into single-unit or unit-dose containers or mnemonic packs for dispensing pursuant to prescription.

Labeling—It is the responsibility of the dispenser, taking into account the nature of the drug repackaged, any packaging and expiration dating information in the manufacturer's product labeling, the characteristics of the containers, and the storage conditions to which the article may be subjected, to place a suitable expiration date on the label. Repackaged dosage forms must bear on their labels expiration dates as determined from information in the product labeling (see *Preservation, Packaging, Storage, and Labeling* section of the *General Notices and Requirements*). Each single-unit or unit-dose container bears a separate label, unless the

device holding the unit-dose form does not allow for the removal or separation of the intact single-unit or unit-dose container therefrom.

Storage—Store the repackaged article in a humidity-controlled environment and at the temperature specified in the individual monograph or in the product labeling. Where no temperature or humidity is specified in the monograph or in the labeling of the product, controlled room temperature and a relative humidity corresponding to 60% are not to be exceeded during repackaging or storage.

A refrigerator or freezer shall not be considered to be a humidity-controlled environment. Drugs that are to be stored at a cold temperature in a refrigerator or freezer must be protected during storage in the refrigerator or freezer. An outer container may be necessary for such protection; it is recommended that the drug monograph be referenced for storage.

Reprocessing—Reprocessing of repackaged unit-dose containers (i.e., removing dosage unit from one unit-dose container and placing dosage unit into another unit-dose container) shall not be done. However, reprocessing of the secondary package (e.g., removing the blister card from the cardboard carrier and placing the blister card into another cardboard carrier) is allowed provided that the original expiration date is maintained.

CUSTOMIZED PATIENT MEDICATION PACKAGES

In lieu of dispensing two or more prescribed drug products in separate containers, a pharmacist may, with the consent of the patient, the patient's caregiver, or a prescriber, provide a customized patient medication package (patient med pak).¹

A patient med pak is a package prepared by a pharmacist for a specific patient comprising a series of containers and containing two or more prescribed solid oral dosage forms. The patient med pak is so designed or each container is so labeled as to indicate the day and time, or period of time, that the contents within each container are to be taken.

It is the responsibility of the dispenser to instruct the patient or caregiver on the use of the patient med pak.

Label—The patient med pak shall bear a label stating:

- (1) the name of the patient;
- (2) a serial number for the patient med pak itself and a separate identifying serial number for each of the prescription orders for each of the drug products contained therein;
- (3) the name, strength, physical description or identification, and total quantity of each drug product contained therein;
- (4) the directions for use and cautionary statements, if any, contained in the prescription order for each drug product therein;
- (5) any storage instructions or cautionary statements required by the official compendia;
- (6) the name of the prescriber of each drug product;
- (7) the date of preparation of the patient med pak and the beyond-use date or period of time assigned to the patient med pak (such beyond-use date or period of time shall be not longer than the shortest recommended beyond-use date for any dosage form included therein or not longer than 60 days from the date of preparation of the patient med pak and shall not exceed the shortest expiration date on the original manufacturer's bulk containers for the dosage forms included therein); alternatively, the package label shall state the date of the prescription(s) or the

¹It should be noted that there is no special exemption for patient med paks from the requirements of the Poison Prevention Packaging Act. Thus the patient med pak, if it does not meet child-resistant standards, shall be placed in an outer package that does comply, or the necessary consent of the purchaser or physician, to dispense in a container not intended to be child-resistant, shall be obtained.

ANEXO N° 6

RESULTADOS OBTENIDOS DE LOS PORCENTAJES DE ENVASES DE VIDRIO Y
PLASTICO EN LA DETERMINACION DE LA PRUEBA DE TRANSMISION DE LUZ

- **Calculo de Procentaje de tipo de material de envase mas utilizado en las 203 muestras analizadas**

Muestra de envases de plastico= 160

Muestra de envases de vidrio= 43

Total de muestra=203

$$\% \text{ de envases de vidrio} = \frac{43 \times 100}{203} = 21.18\%$$

$$\% \text{ de envases de plastico} = \frac{160 \times 100}{203} = 78.82\%$$

- **Calculo de porcentaje resultados por tipo de material de envases de vidrio y plasticos.**

Cantidad de envases plasticos que si cumplieron= 147

Cantidad de envases de vidrio que si cumplieron= 43

Cantidad de envases de plastico que no cumplieron= 13

Cantidad de envases de vidrio que si cumplieron= 0

$$\% \text{ de envases de vidrio que si cumplieron} = \frac{43 \times 100}{203} = 21.18\%$$

$$\% \text{ de envases de vidrio que no cumplieron} = \frac{0 \times 100}{203} = 00.00\%$$

$$\% \text{ de envases de plastico que si cumplieron} = \frac{147 \times 100}{203} = 72.41\%$$

$$\% \text{ de envases de plastico que no cumplieron} = \frac{13 \times 100}{203} = 6,40\%$$

- **Calculo de porcentaje Resumen los los resultados obtenidos de la muestra.**

$$\% \text{ de envases que no cumplieron} = \frac{13 \times 100}{203} = 6,40\%$$

$$\% \text{ de envases que si cumplieron} = \frac{190 \times 100}{203} = 93.60\%$$

- **Calculo de porcentaje de muestras que no cumplen con la normativa por principio activo.**

Envases de Ambroxol que no cumplen la prueba= 8

Envases de Clorfeniramina que no cumplen la prueba= 5

$$\% \text{ de envases de Ambroxol} = \frac{8 \times 100}{13} = 61.54\%$$

$$\% \text{ de envases de Clorfeniramina} = \frac{5 \times 100}{13} = 38.46\%$$

ANEXO N° 7

**PROCEDIMIENTO DE USO, ESPECIFICACIONES Y PARTES DEL EQUIPO
ESPECTROFOTÓMETRO INFRARROJO IRAFFINITY-1⁽¹⁷⁾**

1. PROCEDIMIENTO DE ANALISIS DE POLIMEROS⁽¹⁷⁾

A. Se utilizaran envases de productos farmacéuticos (Acetaminofén, Ambroxol, Clorfeniramina y Loratadina) de los Diferetes laboratorios farmaceuticos .

B. OPERACIÓN DEL EQUIPO

B.1 Encender el equipo presionando el botón negro ubicado en el lado inferior derecho.

B.2 Encender la computadora y dejar que cargue Windows automáticamente.

B.3 Ingresar al programa **IR Solution** y aparecerá la pantalla principal.

B.4 Conectar el programa con el equipo seleccionando el comando **Measurement –inicializar**.

B.5 Aparecerá en pantalla una ventana donde se pregunta si se desea remover el último espectro correspondiente al blanco (aire).

B.6 Seleccionar que sí, ya que cada vez que se hace una lectura, se debe leer un blanco nuevo.

C. LECTURA DE BLANCO: Nombrar el blanco y seleccionar el comando **BKG**, aparece una ventana que nos indica que se prepare el compartimiento (verificar que éste se encuentre vacío) y dar click en aceptar.

En pantalla se observa el espectro del aire.

D. LECTURA DE MUESTRA: Colocar la muestra en el compartimiento para muestra, nombrarla y seleccionar el comando **Sample**.

Aparecerá en pantalla el espectro de la muestra.

E. BUSQUEDA DE ESPECTROS EN LA BIBLIOTECA

F. Con el fin de comparar e identificar el espectro obtenido, se hace una búsqueda en la biblioteca de espectros que posee el programa.

Seleccionar el comando **Search – Spectrum search**, el programa compara el espectro obtenido con los almacenados en la biblioteca identificando de esta forma el compuesto en análisis.

2. IMPRESIÓN DEL ESPECTRO OBTENIDO:

- A. Generar una vista previa.
- B. Seleccionar plantilla
- C. Click en imprimir

3. DETERMINACION DE LA LONGITUD DE LA CELDA

- A. Colocar la celda vacía en el compartimiento para muestra, seleccionar el comando **sample** para obtener el espectro que corresponde a la celda vacía.
- B. Amplificar una zona del espectro obtenido (Especificar rangos de números de onda)
- C. Imprimir

4. CALCULOS

- Determinar la absorbancia de la muestra para el pico característico determinado por el estándar.
- Calcular la Absorbancia de la muestra por el método de la línea base (anexar espectros con los trazos realizados)
- Determinar la concentración de la muestra
- Calcular el porcentaje sobre lo rotulado del principio activo

Tabla N° 11. ESPECIFICACIONES GENERALES DEL EQUIPO IRAffinity-1⁽¹⁷⁾

Característica	Observaciones
Interferómetro	Interferómetro de Michelson (ángulo de incidencia de 30 grados)
	Sistema avanzado de alineamiento dinámico
	Interferómetro sellado y secado con desecador automático
Divisor de radiación	Cubierta de Germanio y placa de KBr para región intermedia del IR (Standard)
	Cubierta de Germanio y placa de CsI para región Intermedia/lejana del IR (Opcional)
	Cubierta de Silicón y placa de CaF ₂ para región cercana del IR (Opcional)
Fuente	Fuente de Global (Cerámica) con enfriamiento de aire para la región intermedia/lejana del IR con 3 años de garantía (Standard)
	Lámpara de Tungsteno para región cercana del IR (Opcional)
Detector	Detector DLATGS con control de Temperatura para la región intermedia/lejana del IR (Standard)
	Detector MCT (Hg-Cd-Te) con enfriamiento con Nitrógeno líquido para la región intermedia del IR (Opcional)
	Detector InGaAs para región cercana del IR (Opcional)
Rango de números de onda	7,800 - 350 cm ⁻¹
	12,500 - 240 cm ⁻¹ (Opcional)
Resolución	0.5, 1, 2, 4, 8, 16 cm ⁻¹ (Intermedio/lejano del IR)
	2, 4, 8, 16 cm ⁻¹ (cercano del IR)
Razón S/N (señal/ruido)	40,000: 1 y mayores (pico-a-pico, resolución de 4 cm ⁻¹ , aprox. 2100 cm ⁻¹ , escaneo (barrido) de 1 minuto)
Sistema operativo	Microsoft Windows 2000/XP
Interface entre PC y FTIR	IEEE 1394
Monitoreo de hardware	Auto diagnóstico, Monitor de estado
	Programa de validación en cumplimiento conforme con la Farmacopea Japonesa , Farmacopea Europea, Normas ASTM
Procesamiento de datos	Adición, Multiplicación, conversión Abs a %T, normalización, corrección de línea base, conversión logarítmica, difuminado, derivación, corrección ATR, conversión Kubelka-Munk, análisis de Kramers-Kronig, conversión de numero de onda/longitud de onda, detección de pico, cálculo de área del pico, cálculo de espesor de película
Procesamiento cuantitativo	Curva de Calibración Multipunto con altura/área/radio o razón del pico, regresión multilinear (método MLR)
Búsqueda de espectro	Búsqueda de parámetros, Búsqueda, creación de Librería de espectros
Proceso de impresión	Generador de reportes
Software opcionales	Programación de Macro, cuantificación de PLS, curva adecuada, Presentación tridimensional con mapeo
Rastreo de Auditoria	Función de contenedor con almacenaje de interferograma/espectro de fondo (background), Historial de operación

Tabla N° 11. Continuación

	Protección con clave de ingreso
	Grabado Log
	Conformidad con FDA CFR Part 11, firma electrónica
Detección de accesorios	Reconocimiento automático del accesorio instalado. Además configuración de parámetros de escaneo o barrido y corrida de programación con macro.
	Accesorios ATR; ATR-8000A, ATR-8200HA, MIRacle A, DuraSampIIR A, etc.
	Accesorios de reflectancia difusa; DRS-8000A, etc.
	Accesorios de reflectancia; SRM-8000A, RAS-8000A, etc.
Dimensiones	600 (W) x 680 (L) x 290 (H) mm
Peso	54 Kg