

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR.
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA.



PROPUESTA DE ENVASES POLIMERICOS PARA UNA SOLUCION
MULTIVITAMINICA CON ACIDO GLUTAMICO, EVALUADA MEDIANTE
ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA

TRABAJO DE GRADUACIÓN PRESENTADO POR:

KAREM MARISSOLA AREVALO LINARES.
MARIO ERNESTO GONZALEZ

PARA OPTAR AL GRADO DE:
LICENCIATURA EN QUIMICA Y FARMACIA

SEPTIEMBRE 2013

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMÉRICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

ING. MARIO ROBERTO NIETO LOVO

SECRETARIA GENERAL

DRA. ANA LETICIA ZA VALETA DE AMAYA

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANO

LICDA. ANABEL DE LOURDES AYALA DE SORIANO

SECRETARIO

FRANCISCO REMBERTO MIXCO LOPEZ

COMITÉ DE TRABAJO DE GRADUACION

Coordinadora General

Licda. María Concepción Odette Rauda Acevedo

Asesora de área de análisis de Control de Calidad Físico Químico

MSc. Rocío Ruano de Sandoval

Asesora de área de análisis de tecnología farmacéutica

Lic. Ana Cecilia Monterrosa Fernández

Docentes Directores

Licda. Zennia Ivonne Arévalo de Márquez

Licda. Regina de la Paz Álvarez de Zelaya

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por acompañarme siempre y por darme las fuerzas necesarias para nunca darme por vencida y para lograr alcanzar mis sueños.

A mi madre: si hay algo que se hacer bien es por ti, y cuando llega la recompensa por un esfuerzo no puedo dejar de recordar tu cercanía, complicidad, tu devoción y ejemplo. Que esta sea la recompensa a tantos años de entrega, desvelo y apoyo. Te quiero con todo mi corazón.

A mi padre: detrás de este logro estas tú, tu apoyo, confianza y cariño. Nada podría ser mejor. Gracias por darme la oportunidad de hacer realidad este sueño compartido, por alentarme a hacer lo que quiero y ser como soy. Te adoro.

A mi abue: gracias por toda tu ayuda, apoyo, por tus oraciones. Dios te bendiga siempre.

Agradezco a mis docentes directoras Licda. Ivonne Arévalo y Licda. Regina de Zelaya, por su disposición, por guiarnos en todo el proceso del trabajo de graduación, por compartir sus conocimientos y por su paciencia.

A grupo RAZEL S.A. de C.V. y laboratorios I.Q.B. por poner a nuestra disposición sus instalaciones y equipos.

A Mario González por su entrega, paciencia, por luchar conmigo hasta el final y llegar al punto de poder decir: "Lo logramos". Lo quiero mucho Marito.

Karem Marissela Arévalo Linares.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios Todopoderoso por brindarme la vida, por darme la fuerza y entendimiento para realizar este trabajo de investigación, por poner en mi camino a personas que me han ayudado a culminar esta etapa de mi vida.

Agradezco de manera especial a mis padres René Mauricio Tomacino Moreno (Q.E.P.D.) y Zoila Gonzalez, quienes han sido un apoyo moral y económico para lograr este fin, gracias por su esfuerzo y confianza en mí.

A mis amigos (Ever, Rafael, Rodny y Wilfredo) por ayudarme y apoyarme de alguna manera para poder realizar este trabajo de investigación.

Agradezco a las Licenciadas Zenia Ivonne Arévalo de Márquez y Regina de la Paz Álvarez de Zelaya, Docentes Directoras, por aceptarnos para poder realizar este trabajo de investigación bajo su dirección, por compartir sus conocimientos, por su confianza, por su capacidad para guiar las ideas, por su disponibilidad y paciencia.

Agradezco a Grupo RAZEL S.A. de C.V. y a Laboratorios I. Q. B. por apoyarnos con sus instalaciones y equipos para poder completar nuestro trabajo de Investigación.

Quiero expresar también mi agradecimiento a Karem Marissela Arévalo Linares, por aventurarse en esta apuesta que llamamos Trabajo de Graduación, costó mucho pero lo logramos.

Mario Ernesto Gonzalez.

INDICE

	PÁG.
Capítulo I	24
1.0 Introducción	25
Capitulo II	27
2.0 Objetivos	28
Capitulo III	29
3.0 Marco Teórico	30
3.1 Tiamina HCl	30
3.1.1 Estabilidad	30
3.1.2 Estabilidad en algunas Formas Farmacéuticas	30
3.1.3 Tiamina Clorhidrato y su comportamiento con algunos Excipientes	30
3.1.4 Incompatibilidades	31
3.2 Pirodoxina HCl	32
3.2.1 Estabilidad.	32
3.3 Cianocobalamina.	32
3.3.1 Estabilidad	32
3.4 Envases Primarios a Base de Polímeros	33
3.4.1 Generalidades	33
3.5 Polietileno	34
3.5.1 Historia	34

	PÁG.
3.5.2 Clasificación	35
3.6 Policloruro de Vinilo (PVC)	38
3.6.1 Historia	39
3.6.2 Características	40
3.6.3 Polimerización.	40
3.7 Polietilentereftalato (PET)	42
3.7.1 La Transformación del PET	44
3.7.2 Historia.	45
3.7.3 Avances Tecnológicos	46
3.7.4 impacto en la logística y la distribución	46
3.8 Importancia de los estudios de estabilidad en fármacos	47
Capitulo IV	50
4.0 Diseño Metodológico	51
4.1 Tipo de Estudio	51
4.2 Investigación Bibliográfica	51
4.3 Investigación de Campo.	52
4.3.1 Universo	52
4.3.2 Muestra	52
4.3.4 Muestreo	54
4.4 Método de Análisis para el Ácido Glutámico HCl.	54
4.4.1 Limites.	54
4.4.2 Reactivos	54

4.4.3 Preparación de Reactivos	54
4.4.4 Procedimiento.	54
4.5 método de análisis para Vitamina B1 (tiamina clorhidrato) y Vitamina B6 (piridoxina clorhidrato).	57
4.5.1 Solución Diluyente	57
4.5.2 Fase Móvil.	57
4.5.3 Sistema Cromatográfico	57
4.5.4 Preparación Del Estándar	57
4.5.5 Preparación de la Muestra	57
4.5.6 Procedimiento	58
Capítulo V	59
5.0 Resultados.	60
5.1 Información General	60
5.1.1 Nombre Comercial del Producto	60
5.1.2 Nombre Genérico del Producto	60
5.1.3 Concentración	60
5.1.4 Nombre del Fabricante	60
5.1.5 Tipo de Fabricante.	61
5.1.6 Objetivo del Estudio	61
5.1.7 Tipo de Estudio.	61
5.1.8 Condiciones de Almacenamiento	61
5.1.9 Intervalo de Análisis.	61

5.2 Información de los Lotes Evaluados	61
5.3 Descripción del Empaque / Envase Primario.	61
5.4 Formula Cualicuantitativa.	61
5.5 Especificaciones de Producto Terminado	63
5.6 Metodología Analítica de los Parámetros Evaluados	64
5.6.1 Descripción.	64
5.6.2 pH	64
5.6.3 Determinación de Acido Glutámico Clorhidrato	64
5.6.4 Determinación de Tiamina Clorhidrato	64
5.6.5 Determinación de Piridoxina Clorhidrato	64
5.7 Resultados	64
5.8 Especificaciones de Producto Terminado	83
5.9 Apariencia del Producto.	85
5.10 Determinación de pH.	88
5.11 Identificación y Cuantificación de Principios Activos por tipo de Envase.	91
5.11.1 Identificación y Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato.	91
5.11.2 Identificación y Cuantificación de Tiamina Clorhidrato	104
5.11.3 Identificación y Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato	117
Capítulo VI Conclusiones	136
6.0 Conclusiones.	137
Capitulo VII Recomendaciones	138
7.0 Recomendaciones	139
Bibliografía	141
Anexos	

INDICE DE TABLAS

TABLA N°	Pág.
1. Condiciones para realizar estudios de estabilidad de los medicamentos que no requieren refrigeración ni congelación.	48
2. Condiciones para realizar estudios de estabilidad de los medicamentos que requieren refrigeración	48
3. Tipo de envases y tiempos en los que se analizará el producto a cada uno de los Lotes	53
4. Especificaciones del producto terminado	63
5. Resultados del análisis en el envase PVC ámbar para los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote: SN10001.	65
6. Resultados del análisis en el envase PVC ámbar para los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote: SN10002.	66
7. Resultados del análisis en el envase PVC ámbar para los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote: SN10003.	67
8. Resultados del análisis en el envase PVC Transparente para los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote: SN10001	68
9. Resultados del análisis en el envase PVC Transparente para los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote: SN10002.	69
10. Resultados del análisis en el envase PVC Transparente para los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote: SN10003	70
11. Resultados del análisis en el envase HDPE Pigmentado Blanco para los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote: SN10001.	71

12	Resultados del análisis en el envase HDPE Pigmentado Blanco para los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote SN10002	72
13	Resultados del análisis en el envase HDPE Pigmentado Blanco para los tres Tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote SN10003.	73
14	Resultados del análisis en el envase HDPE Natural en los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote: SN10001.	74
15	Resultados del análisis en el envase HDPE Natural en los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote SN10002.	75
16	Resultados del análisis en el envase HDPE Natural en los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote: SN10003	76
17	Resultados del análisis en el envase PET Ámbar en los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote SN10001.	77
18	Resultados del análisis en el envase PET Ámbar en los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote SN10002.	78
19	Resultados del análisis en el envase PET Ámbar en los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote SN10003.	79
20	Resultados del análisis en el envase PET Transparente en los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote SN10001	80
21	Resultados del análisis en el envase PET Transparente en los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote SN10002	81
22	Resultados del análisis en el envase PET Transparente en los tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote SN10003.	82
23	Especificaciones de producto terminado.	83

24	Apariencia de la solución Multivitamínica más Acido Glutámico Clorhidrato (Tiempo Cero).	84
25	Apariencia de la solución Multivitamínica más Acido Glutámico Clorhidrato (Tiempo 90 días).	85
26	Apariencia de la solución Multivitamínica más Acido Glutámico Clorhidrato (Tiempo 180 días).	86
27	Determinación de pH (Tiempo Cero).	88
28	Determinación de pH (Tiempo 90 Días).	89
29	Determinación de pH (Tiempo 180 Días).	90
30	Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase PVC Ámbar Lote SN10001.	91
31	Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase PVC Ámbar Lote SN10002.	92
32	Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase PVC Ámbar Lote SN10003.	92
33	Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase PVC Transparente Lote SN10001.	94
34	Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase PVC Transparente Lote SN10002.	94
35	Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase PVC Transparente Lote SN10003.	94
36	Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase HDPE Pigmentado Blanco Lote SN10001.	94
37	Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase HDPE Pigmentado Blanco Lote SN10002.	94
38	Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase HDPE Pigmentado Blanco Lote SN10003.	94

39	Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase HDPE Transparente Lote SN10001.	98
40	Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase HDPE Transparente Lote SN10002.	98
41	Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase HDPE transparente Lote SN10003.	98
42	Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase PET Ámbar Lote SN10001	100
43	Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase PET Ámbar Lote SN10002.	100
44	Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase PET Ámbar Lote SN10003.	100
45	Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase PET Transparente Lote SN10001.	102
46	Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase PET Transparente Lote SN10002.	102
47	Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase PET Transparente Lote SN10003.	102
48	Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase PVC Ámbar Lote SN10001.	104
49	Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase PVC Ámbar Lote SN10002.	105
50	Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase PVC Ámbar Lote SN10003.	105
51	Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase PVC Transparente Lote SN10001.	107
52	Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase PVC Transparente Lote SN10002.	107

53	Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase PVC Transparente Lote SN10003.	107
54	Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase HDPE Pigmentado Blanco Lote SN10001.	109
55	Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase HDPE Pigmentado Blanco Lote SN10002.	109
56	Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase HDPE Pigmentado blanco Lote SN10003.	109
57	Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase HDPE Natural Lote SN10001	111
58	Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase HDPE Natural Lote SN10002	111
59	Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase HDPE Natural Lote SN10003	111
60	Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase PET Ámbar Lote SN10001.	113
61	Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase PET Ámbar Lote SN10002.	113
62	Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase PET Ámbar Lote SN10003.	113
63	Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase PET Transparente Lote SN10001	115
64	Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase PET Transparente Lote SN10002.	115
65	Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase PET Transparente Lote SN10003.	115
66	Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase PVC Ámbar Lote SN10001	117

67	Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase PVC Ámbar Lote SN10002	118
68	Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase PVC Ámbar Lote SN10003	118
69	Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase PVC Transparente Lote SN10001.	120
70	Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase PVC Transparente Lote SN10002.	120
71	Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase PVC Transparente Lote SN10003.	120
72	Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase HDPE Pigmentado Blanco Lote SN10001.	122
73	Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase HDPE Pigmentado Blanco Lote SN10002.	122
74	Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase HDPE Pigmentado Blanco Lote SN10003.	122
75	Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase HDPE Natural Lote SN10001.	124
76	Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase HDPE Natural Lote SN10002.	124
77	Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase HDPE Natural Lote SN10003.	124
78	Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase PET Ámbar Lote SN10001.	126
79	Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase PET Ámbar Lote SN10002.	126
80	Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase PET Ámbar Lote SN10003.	126

81	Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase PET Transparente Lote SN10001.	128
82	Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase PET Transparente Lote SN10002.	128
83	Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase PET Transparente Lote SN10003.	128

INDICE DE FIGURAS

FIGURA N°	Pág.
1. Estabilidad de Acido Glutámico Clorhidrato en PVC Ámbar	93
2. Estabilidad de Acido Glutámico Clorhidrato en PVC Transparente	95
3. Estabilidad de Acido Glutámico Clorhidrato en HDPE Pigmentado Blanco	97
4. Estabilidad de Acido Glutámico Clorhidrato en HDPE Natural	99
5. Estabilidad de Acido Glutámico Clorhidrato en PET Ámbar.	101
6. Estabilidad de Acido Glutámico Clorhidrato en PET Transparente	103
7. Estabilidad de Tiamina Clorhidrato en PVC Ámbar.	106
8. Estabilidad de Tiamina Clorhidrato en PVC Transparente.	108
9. Estabilidad de Tiamina Clorhidrato en HDPE Pigmentado Blanco	110
10. Estabilidad de Tiamina Clorhidrato en HDPE Natural	112
11. Estabilidad de Tiamina Clorhidrato en PET Ámbar.	114
12. Estabilidad de Tiamina Clorhidrato en PET Transparente	116
13. Estabilidad de Piridoxina Clorhidrato en PVC Ámbar.	119
14. Estabilidad de Piridoxina Clorhidrato en PVC Transparente	122

15	Estabilidad de Piridoxina Clorhidrato en HDPE Pigmentado Blanco	123
16	Estabilidad de Piridoxina Clorhidrato en HDPE Natural	125
17	Estabilidad de Piridoxina Clorhidrato en PET Ámbar	127
18	Estabilidad de Piridoxina Clorhidrato en PET Transparente	129
19	Grafico comparativo del estudio de estabilidad acelerada del Ácido Glutámico Clorhidrato en los diferentes tiempos y en los diferentes tipos de envases.	130
20	Grafico comparativo del estudio de estabilidad acelerada de la Tiamina Clorhidrato en los diferentes tiempos y en los diferentes tipos de envases.	132
21	Grafico comparativo del estudio de estabilidad acelerada de la Piridoxina Clorhidrato en los diferentes tiempos y en los diferentes tipos de envases.	134

ÍNDICE DE ANEXOS.

Anexo N°

- 1 Reglamento Técnico Centroamericano.
- 2 Monografías.
- 3 Metodologías analíticas para principios activos.
- 4 Cálculos.

ABREVIATURAS

PVC	Policloruro de Vinilo
HDPE	High Density Polyethylene (Polietileno de Alta Densidad).
PET	Polietilentereftalato
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Presión
RTCA	Reglamento Técnico Centroamericano

RESUMEN

RESUMEN

La presente investigación tuvo como finalidad proponer un envase polimérico para una solución multivitamínica con Ácido Glutámico, evaluando la solución mediante estudios de estabilidad acelerada.

Se fabricaron tres lotes de producto y se envasaron en seis diferentes tipos de envases los cuales fueron: PVC ámbar, PVC transparente, Polietileno blanco de alta densidad, Polietileno natural, PET ámbar y PET transparente. En cada uno de los envases se almaceno el producto y se realizaron las pruebas organolépticas, se les analizo el pH y se identificaron y cuantificaron las vitaminas por Cromatografía Liquida de Alta Presión y el Ácido Glutámico por Espectrofotometría UV-VIS; determinando así el cumplimiento o no de las especificaciones de calidad del Multivitamínico más Acido Glutámico, durante seis meses bajo las condiciones de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ en los tiempos inicial, 90 y 180 días de acuerdo al RTCA 11.01.04:09.

Se realizó un total de 108 análisis tomando en cuenta todas las pruebas organolépticas, pH, Apariencia y contenido. En el análisis del contenido las muestras se hicieron por duplicado cumpliendo con RSD no mayor al 2%. Todas estas pruebas se llevaron a cabo en las instalaciones de un laboratorio nacional en un periodo aproximado de un año durante el 2011.

Se tomó como base las especificaciones del producto terminado requeridas por el fabricante y como resultado se obtuvo que los envases PVC ámbar y PVC Transparente no mantuvieron ninguna de las especificaciones que debe de cumplir el producto en cuanto a propiedades organolépticas, pH, identificación y contenido de todos sus activos desde el tiempo 90 días. Las muestras en los envases de Polietileno natural y Polietileno pigmentado blanco cumplieron con todas las especificaciones en cuanto a propiedades organolépticas, pH, identificación y contenido de todos sus activos más sin

embargo, se obtuvieron resultados finales justo en el límite inferior (90% sobre lo rotulado para Ácido Glutámico, 90% sobre lo rotulado para Tiamina HCl y 90% sobre lo rotulado para Piridoxina HCl) de lo aceptable. Los envases PET ámbar y PET transparente brindaron resultados muy aceptables en todos los parámetros evaluados desde el tiempo inicial hasta el tiempo final (180 días). Por lo que, se concluye que se tiene que descartar el uso de los envases PVC ámbar y PVC transparente en el acondicionamiento primario de los productos multivitamínicos con Acido glutámico y se recomienda el uso del envase PET ámbar por su alta capacidad para mantener las propiedades óptimas del producto. Además se tienen que realizar los estudios de estabilidad a tiempo normal y para poder comparar y dar resultados aún más exactos.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCION

Actualmente, la industria farmacéutica utiliza una variedad de envases para el acondicionamiento primario de sus productos, entre los cuales están los polímeros que ofrecen las ventajas de ser inocuos, livianos y económicos, sin embargo algunos interfieren con la integridad del producto ya sea a corto o largo plazo.

Así mismo la tendencia de consumo de multivitaminas en combinación con Ácido Glutámico por parte de la población, ha visto un crecimiento en los últimos años; en consecuencia, la oferta de este tipo de producto en el mercado es muy variada, encontrándose productos similares envasados en diferentes tipos de materiales siendo estos protegidos o no de la luz: en Cloruro de Polivinilo (PVC), Polietileno de alta densidad (HDPE), Polietileno Tereftalato (PET) con mayor frecuencia, que son comercializados tanto en el sector informal (mercados, puestos de medicina, buhoneros, etc.) que someten al producto a condiciones estresantes de temperatura, luz, etc. Así como establecimientos legalmente constituidos que mantienen el producto en mejores condiciones de almacenaje.

Si consideramos que la mayoría de las vitaminas hidrosolubles al igual que el Ácido Glutámico requieren de protección a la luz, y a la vez se desconoce la influencia que los distintos materiales primarios puedan ejercer en este tipo de formulaciones, se pretende en esta investigación, evaluar aquellos materiales que más frecuentemente se emplean para envasar este tipo de productos mediante pruebas de estabilidad acelerada, sometidos durante 6 meses a condiciones reglamentadas por el RTCA 11.01.04:09. En el cual se analizaron tres lotes diferentes, cada uno por duplicado, a las condiciones de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ de temperatura, analizándose en los tiempos: Inicial, 90 días y 180 días.

Las principales diferencias entre las pruebas de estudios de Estabilidad Acelerada y a Tiempo Real son:

Las Condiciones: 6 meses a una temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ por 6 meses en los tiempos correspondientes a 0, 90 y 180 días para la estabilidad acelerada, y a temperatura ambiente por un espacio de tres años en los tiempos de 0, 3, 6, 9 y 12 meses el primer año, 18 y 24 meses para el segundo año y cada 12 meses el tercer año por un máximo de 5 años para la estabilidad a tiempo real.

Realizando los análisis respectivos por medio de Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC) y por espectrofotometría UV- Visible a dichas muestras.

La investigación se realizó en un Laboratorio Farmacéutico Nacional en el año 2011.

CAPITULO II
OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL.

Proponer envases poliméricos para una solución multivitamínica con Ácido Glutámico, evaluada mediante estudios de estabilidad acelerada.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 2.2.1 Investigar los diferentes tipos de polímeros con los que generalmente se comercializan multivitaminas en combinación con Ácido Glutámico.
- 2.2.2 Fabricar tres lotes de una formulación normalizada y estandarizada de un producto multivitamínico con Ácido Glutámico.
- 2.2.3 Evaluar la formulación a condiciones de estabilidad acelerada según Norma Salvadoreña de estabilidad RTCA 11.01.04:09 de acuerdo al análisis fisicoquímico complementario de las muestras a cero, noventa y ciento ochenta días según lo establece la norma.
- 2.2.4 Redactar el protocolo de Estabilidad.
- 2.2.5 Recomendar los envases de polímeros más adecuados para el tipo de formulación sujeta a estudio de estabilidad, en base a los resultados obtenidos.

CAPITULO III
MARCO TEORICO

3.0 MARCO TEORICO

3.1 TIAMINA HCL ⁽⁸⁾

3.1.1 ESTABILIDAD.

La estabilidad de la Tiamina clorhidrato es máxima en un pH de 2.0 y su estabilidad disminuye cuando aumenta el pH. El pH óptimo para la Tiamina HCl es de 2.0 a 4.0 arriba de un pH de 5.5 la Tiamina Clorhidrato es destruida rápidamente a causa de la descomposición de la porción Tiazólica. El sulfito de sodio no debe ser usado como antioxidante pues degrada a la Tiamina Clorhidrato inmediatamente.

La Tiamina clorhidrato es oxidada por la Riboflavina a Tiocromo con la formación Cloroflavina la cual puede precipitar. La interacción de la Tiamina Clorhidrato y la Riboflavina es mejorada por la presencia de Nicotinamida.

El Ácido Folio es degradado por la Tiamina Clorhidrato y la Riboflavina a pH abajo de 5 y bajo condiciones usuales, sin embargo esta reacción procede lentamente.

3.1.2 ESTABILIDAD EN ALGUNAS FORMAS FARMACEUTICAS

La Tiamina Clorhidrato es muy usada para formas farmacéuticas líquidas a causa de su solubilidad, ejemplo: elixires, inyectables, jarabes. El color de la solución en ampollas depende de la calidad de la materia prima y del pH de la solución.

3.1.3 TIAMINA CLORHIDRATO Y SU COMPORTAMIENTO CON ALGUNOS EXCIPIENTES.

Hay también, otras sustancias las cuales son capaces de mejorar la estabilidad de las soluciones de Tiamina Clorhidrato, estas incluyen la sacarosa y el

Glicerol. Haciendo una comparación entre Sacarosa, Glucosa y Sorbitol; en Multivitamínicos revelan que el Sorbitol es el mejor estabilizador de la Tiamina (vitamina B1) a un pH de 3.2. Soluciones conteniendo Sorbitol y Sacarosa a pH 4.5 son de aproximadamente igual estabilidad.

Los álcalis destruyen la Tiamina Clorhidrato. La Tiamina Clorhidrato es precipitada de sus soluciones por varios reactivos alcaloides como Cloruro de Mercurio, Yodo, Acido Pítrico, Taninos, Reactivo de Meyer, es sensible a los agentes oxidantes y reductores, los elixires de Tiamina Clorhidrato son necesariamente ácidos, y en consecuencia incompatible con cualquier sustancia que neutralice los ácidos. El Fenobarbital ha constituido un problema en este aspecto, siendo el resultado final más frecuente, la precipitación del Fenobarbital así como la disminución parcial de la acidez de la muestra con el consiguiente deterioro de la vitamina. En tales casos puede incluirse Fenobarbital, no el derivado Sódico, siempre que exista una cantidad suficiente de alcohol para mantenerlo en solución, si con este propósito se reemplaza una parte del elixir por alcohol debe agregarse de producto una cantidad de Tiamina Clorhidrato equivalente al volumen reemplazado.

3.1.4 INCOMPATIBILIDADES.

La Tiamina Clorhidrato es incompatible con sustancias oxidantes y reductoras, Cloruro de Mercurio, Yoduros, Carbonatos y Sulfato Férrico. El Acido Tánico, Citrato Férrico amónico, y el yodo producen un precipitado café. La destrucción de la Tiamina Clorhidrato se ve acelerada por los iones cobre. La Tiamina Clorhidrato es incompatible con la Riboflavina en solución acuosa. El Sulfito de Sodio, el Metabisulfito de Sodio, el Metabisulfito de Potasio y el Hidrosulfito de Sodio acelera la degradación de la Tiamina en Solución.

3.2 PIRIDOXINA HCL ⁽¹⁰⁾

3.2.1 ESTABILIDAD.

La Piridoxina Clorhidrato es la forma más estable de la Vitamina B-6, y la más usada en formas farmacéuticas. Es estable en ácido sulfúrico 5N y puede ser calentado a 120°C por 30 minutos sin descomposición. En soluciones neutras o alcalinas es destruida por la luz Ultravioleta. La Piridoxina Clorhidrato es sensible a la luz, es incompatible con soluciones alcalinas, sales de hierro y soluciones oxidantes. Posee pocos problemas en farmacia, a causa de que no sufre interacciones químicas con otras vitaminas y no es sensible al oxígeno o agentes reductores. Para formas farmacéuticas sólidas la estabilidad de la Piridoxina Clorhidrato es buena. Puede ser granulada sin ningún problema.

3.3 CIANOCOBALAMINA ⁽⁷⁾

3.3.1 ESTABILIDAD.

Es incompatible con agentes oxidantes y reductores y con sales de metales pesados. Es estable en soluciones neutras acuosas pero se descompone lentamente en soluciones alcalinas y en soluciones fuertemente ácidas. El alcohol Bencílico al 2% y el Nitrato Fenilmercurico 0.001% son preservantes adecuados para soluciones de cianocobalamina. Cerca del 30 % de vitamina B-12 en los alimentos se destruye por cocción. La Cianocobalamina 10 µg fue físicamente incompatible con la Warfarina Sódica 10 mg en 100 mL de solución dextrosa.

El producto resultante de la solución de Ácido Ascórbico, que es el ácido Dihidroascorbico, es el causante principal de la inestabilidad de la Cianocobalamina en solución acuosa.

La Cianocobalamina es estable ella sola cuando se expone a la luz. La descomposición es causada por la presencia de la Riboflavina. La Nicotinamida acelera la fotólisis de la Cianocobalamina. El talco absorbe cuantitativamente la Cianocobalamina la cual no puede ser diluida en agua. La Cianocobalamina es

convertida en Hidroxocobalamina entre pH 3.5 y 6.5 bajo la acción de la luz. La reacción puede ser detenida guardando la solución en la oscuridad dando como resultado preparaciones estables.

3.4 ENVASES PRIMARIOS A BASE DE POLÍMEROS ⁽¹¹⁾

3.4.1 GENERALIDADES ⁽¹¹⁾

De la misma manera que en el resto de las industrias, los plásticos irrumpieron en el campo de los envases para uso farmacéutico aportando sus enormes ventajas y creando una nueva tecnología que sirvió para solucionar múltiples problemas.

El término plástico proviene de la palabra griega “plásticos” que significa capaz de ser moldeados, los plásticos se clasifican según su rigidez, su opacidad, permeabilidad y reciclabilidad.

Los monómeros son las unidades básicas con las que se forman estas estructuras y de su nombre químico se basa la asignación del polímero. Por lo tanto los polímeros plásticos que comúnmente se les conoce son uniones de monómeros repetidos infinidad de veces conformando una sola estructura.

La nomenclatura se hace de la siguiente manera: se antepone el prefijo “poli” al nombre del monómero de donde se origina el plástico.

Ejemplo:

Monómero inicial: etileno de alta densidad

Nombre del polímero: polietileno de alta densidad

Como se puede observar los nombres de estos polímeros son muy largos y difíciles de utilizar. Para resolver este problema se utilizaron las siglas o acrónimos. Ejemplo:

Polímero: Polietileno de alta densidad

Acrónimo: PEAD

3.5 POLIETILENO ⁽¹¹⁾

El polietileno (PE) es químicamente el polímero más simple. Se representa con su unidad repetitiva $(\text{CH}_2\text{-CH}_2)_n$. Por su alta producción mundial (aproximadamente 60 millones de toneladas son producidas anualmente (2005) alrededor del mundo) es también el más barato, siendo uno de los plásticos más comunes. Es químicamente inerte. Se obtiene de la polimerización del etileno (de fórmula química $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ y llamado eteno por la IUPAC), del que deriva su nombre.

Este polímero puede ser producido por diferentes reacciones de polimerización, como por ejemplo: Polimerización por radicales libres, polimerización aniónica, polimerización por coordinación de iones o polimerización catiónica. Cada uno de estos mecanismos de reacción produce un tipo diferente de polietileno.

Es un polímero de cadena lineal no ramificada. Aunque las ramificaciones son comunes en los productos comerciales. Las cadenas de polietileno se disponen bajo la temperatura de reblandecimiento T_g en regiones amorfas y semicristalinas.

6.5.1 HISTORIA:

El polietileno fue sintetizado por primera vez por el químico alemán Hans von Pechmann quien por accidente lo preparó en 1898 mientras se calentaba en la estufa diazometano. Cuando sus compañeros Eugen Bamberger y Friedrich Tschirner caracterizaron la sustancia grasosa y blanca que él creó, descubrieron largas cadenas compuestas por $-\text{CH}_2-$ y lo llamaron polimetileno.

El 27 de marzo de 1933 fue sintetizado como lo conocemos hoy en día, por Reginald Gibson y Eric Fawcett en Inglaterra, quienes trabajaban para los Laboratorios ICI. Esto fue logrado aplicando una presión de aproximadamente 1400 bar y una temperatura de $170\text{ }^\circ\text{C}$, donde en una Autoclave fue obtenido el material de alta viscosidad y color blanquecino que hoy en día se conoce.

La presión requerida para lograr la polimerización del etileno era demasiado alta, por ello es que la investigación sobre catalizadores realizada por el Alemán Karl Ziegler y el italiano Giulio Natta, que dio origen a los catalizadores Ziegler-Natta valió el reconocimiento del más famoso premio a la ciencia a nivel mundial, el premio Nobel en 1963 por su aporte científico a la química. Con estos catalizadores se logra la polimerización a presión normal.

3.5.2 CLASIFICACION:

Polietileno de baja densidad ⁽¹¹⁾

El Polietileno de Baja Densidad es un polímero de la familia de los polímeros olefínicos (como el Polipropileno), o de los Polietilenos. Es un polímero termoplástico conformado por unidades repetitivas de Etileno. Se designa como LDPE (por sus siglas en inglés, *Low Density Polyethylene*) o PEBD (*Polietileno de Baja Densidad*).

En el proceso de polimerización, el Etileno es polimerizado a altas presiones y a partir de eso sus miles de usos se dan por hecho. Es un polímero cuya estructura es altamente ramificada; esto hace que tenga una densidad más baja que la del PEAD.

Características

- Buena resistencia térmica y química.
- Buena resistencia al impacto.
- Es translúcido.
- Muy buena procesabilidad, es decir, se puede procesar por los métodos de conformado empleados para los termoplásticos, como inyección y extrusión.
- Es más flexible que el Polietileno de alta densidad.
- Presenta dificultades para imprimir, pintar o pegar sobre él.

Aplicaciones

Bolsas de todo tipo: supermercados, boutiques, panificación, congelados, industriales, etc.;

- Películas para agro;
- Recubrimiento de acequias;
- Envasado automático de alimentos y productos industriales: leche, agua, plásticos, etc.;
- Stretch film;
- Base para pañales desechables;
- Bolsas para suero;
- Contenedores herméticos domésticos;
- Bazar;
- Tubos y pomos: cosméticos, medicamentos y alimentos;
- Tuberías para riego.

Polietileno de alta densidad ⁽¹¹⁾

El polietileno de alta densidad es un polímero de la familia de los polímeros olefínicos (como el polipropileno), o de los polietilenos. Es un polímero termoplástico conformado por unidades repetitivas de etileno. Se designa como HDPE (por sus siglas en inglés, *High Density Polyethylene*) o PEAD (*polietileno de alta densidad*). Este material se encuentra en envases plásticos desechables.

En el proceso de polimerización, se emplean catalizadores tipo Ziegler-Natta, y el Etileno es polimerizado a bajas presiones, mediante radicales libres. Su estructura es lineal, sin ramificaciones.

Características

- Excelente resistencia térmica y química.
- Muy buena resistencia al impacto.

- Es sólido, incoloro, translúcido, casi opaco.
- Muy buena procesabilidad, es decir, se puede procesar por el método de conformado empleado para los termoplásticos, como inyección y extrusión.
- Es flexible, aún a bajas temperaturas.
- Es tenaz.
- Es más rígido que el polietileno de baja densidad.
- Presenta dificultades para imprimir, pintar o pegar sobre él.
- Es muy ligero.
- Su densidad es igual o menor a 0.952 g/cm³.
- No es atacado por los ácidos, resistente al agua a 100°C y a la mayoría de los disolventes ordinarios

Procesos de conformado:

Se puede procesar por los métodos de conformado empleados para los termoplásticos, como son: moldeo por inyección y extrusión.

Aplicaciones:

Envases para: detergentes, lejía, aceites de automotor, champú, lácteos;

Bolsas para supermercados; Bazar y menaje; Cajones para pescados, gaseosas, cervezas; Envases para pintura, helados, aceites; Tambores; Tuberías para gas, telefonía, agua potable, minería, láminas de drenaje y uso sanitario; Bolsas tejidas; Guías de cadena, piezas mecánicas.

También se usa para recubrir lagunas, canales, fosas de neutralización, contra tanques, tanques de agua, plantas de tratamiento de aguas, lagos artificiales, canalones de lámina, etc.

3.6 POLICLORURO DE VINILO (PVC) ⁽⁹⁾

El policloruro de vinilo o PVC (del inglés *polyvinyl chloride*) es un polímero termoplástico.

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

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

En la industria existen dos tipos:

Rígido: para envases, ventanas, tuberías, las cuales han reemplazado en gran medida al hierro (que se oxida más fácilmente).

Flexible: cables, juguetes, calzados, pavimentos, recubrimientos, techos tensados.

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

3.6.1 HISTORIA

Resulta paradójico que uno de los polímeros comerciales menos estables sea al mismo tiempo uno de los materiales plásticos más interesantes de la actualidad, lo que se puede ver reflejado al gran número de toneladas que anualmente se consumen en el mundo. Ese éxito comercial, se ha debido principalmente, al desarrollo de estabilizantes adecuados, y de otros aditivos que han hecho posible la producción de compuestos termoplásticos de gran utilidad. El Cloruro de vinilo en su forma de monómero, fue descubierto por Henri Victor Regnault en el año 1838, cuando trataba dicloroetano con una solución alcohólica de hidróxido de potasio. Regnault también descubrió, accidentalmente, el policloruro de vinilo, por medio de la exposición directa del monómero a la luz del día. Sin embargo, no advirtió la importancia de sus descubrimientos, ni comprendió que el polvo blanco contenido en el vaso de precipitados de vidrio, era el polímero del líquido obtenido al comienzo. Baumann tuvo éxito en 1872, al polimerizar varios haluros de vinilo y fue el primero en obtener algunos de estos en la forma de producto plástico. Ostrominlensky estableció en 1912 las condiciones para la polimerización del Cloruro de vinilo y, desarrolló técnicas convenientes en escala de laboratorio. Klatt de Grieskein descubrió en 1918 los procesos que aún se emplean en la actualidad para la producción de Cloruro de vinilo a través de la reacción en estado gaseoso, del Cloruro de hidrógeno y del Acetileno, en presencia de catalizadores.

El cloruro de vinilo y sus polímeros han sido curiosidades de laboratorio hasta hace 40 años, cuando se inició una labor de investigación más profunda y dirigida tanto en Alemania, como en Estados Unidos y Rusia.

Senon de la B. F. Goodrich Company, y Reid de la Carbide and Chemical Carbon Company, obtuvieron patentes para la producción de PVC que pueden ser considerados como los puntos de partida para la producción industrial de este material.

El desarrollo de un PVC de Alto Impacto constituye uno de los descubrimientos de mayor importancia en la segunda mitad del siglo XX, en relación con este material.

3.6.2 CARACTERÍSTICAS

Tiene una elevada resistencia a la abrasión, junto con una baja densidad (1,4 g/cm³), buena resistencia mecánica y al impacto, lo que lo hace común e ideal para la edificación y construcción.

Al utilizar aditivos tales como estabilizantes, plastificantes entre otros, el PVC puede transformarse en un material rígido o flexible, característica que le permite ser usado en un gran número de aplicaciones.

Es estable e inerte por lo que se emplea extensivamente donde la higiene es una prioridad, por ejemplo los catéteres y las bolsas para sangre y hemoderivados están fabricadas con PVC, así como muchas tuberías de agua potable.

Es un material altamente resistente, los productos de PVC pueden durar hasta más de sesenta años como se comprueba en aplicaciones tales como tuberías para conducción de agua potable y sanitarios; de acuerdo al estado de las instalaciones se espera una prolongada duración del PVC así como ocurre con los marcos de puertas y ventanas.

Debido a las moléculas de cloro que forman parte del polímero PVC, no se quema con facilidad ni arde por si solo y cesa de arder una vez que la fuente de calor se ha retirado. Se emplea eficazmente para aislar y proteger cables eléctricos en el hogar, oficinas y en las industrias debido a que es un buen aislante eléctrico. Los perfiles de PVC empleados en la construcción para recubrimientos, cielorrasos, puertas y ventanas, se debe a la poca inflamabilidad que presenta.

Se vuelve flexible y moldeable sin necesidad de someterlo a altas temperatura (basta unos segundo expuesto a una llama) y mantiene la forma dada y

propiedades una vez enfriado a temperatura ambiente, lo cual facilita su modificación.

La producción de PVC va unida a la producción de cloro, uno de los mayores contaminantes que existen.

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

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

Alto valor energético. Cuando se recupera la energía en los sistemas modernos de combustión de residuos, donde las emisiones se controlan cuidadosamente, el PVC aporta energía y calor a la industria y a los hogares.

Rentable. Bajo costo de instalación y prácticamente costo nulo de mantenimiento en su vida útil.

3.6.3 POLIMERIZACIÓN

El cloruro de vinilo comercialmente es polimerizado por vía radical, en bloque, suspensión y emulsión. Los métodos de polimerización en solución tienen menor importancia comercial, al menos en Europa. Aunque no se facilitan los detalles del proceso, según una patente tipo, el cloruro de vinilo es polimerizado con un 0,8% de peróxido de benzoílo, basado en el peso del monómero. La operación se realiza a 58 °C durante 17 horas en un cilindro rotativo, en cuyo interior hay bolas de acero inoxidable. Debido a que el polímero es insoluble en el monómero, la polimerización en bloque es heterogénea. La reacción es difícil de controlar y da lugar a una ligera disminución de las propiedades aislantes y de la transparencia. La forma y el tamaño de las partículas, así como la

distribución de tamaños pueden ser controlados variando el sistema de dispersión y la velocidad de agitación.

3.7 EL POLIETILENTERFTALATO (PET) ⁽¹¹⁾

A lo largo de los 25 años que lleva en el mercado, el PET se ha diversificado en múltiples sectores sustituyendo a materiales tradicionalmente implantados o planteando nuevas alternativas de envasado impensables hasta el momento.

El polietilenterftalato ó politereftalato de etileno, de sigla PET y cuya fórmula podemos escribir como:



Es un polímero lineal termoplástico obtenido por policondensación del Acido Tereftálico ($\text{C}_6\text{H}_4(\text{COOH})_2$) adicionado con Etilenglicol ($\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OH}$), y cuyas mayores ventajas son:

- Cristalinidad y transparencia, aunque admite cargas de colorantes
- Buen comportamiento frente a esfuerzos permanentes
- Alta resistencia al desgaste
- Muy buen coeficiente de deslizamiento
- Buena resistencia química
- Buenas propiedades térmicas
- Muy buena barrera a CO_2 , aceptable barrera a O_2 y humedad.
- Compatible con otros materiales barrera que mejoran en su conjunto la calidad barrera de los envases y por lo tanto permiten su uso en mercados específicos.
- Totalmente reciclable
- Aprobado para su uso en productos que deban estar en contacto con productos alimentarios.
- Alta rigidez y dureza.

- Altísima resistencia a los esfuerzos permanentes.
- Superficie barnizable.
- Gran indeformabilidad al calor.
- Muy buenas características eléctricas y dieléctricas.
- Alta resistencia a los agentes químicos y estabilidad a la intemperie.
- Propiedades ignífugas en los tipos aditivados.
- Alta resistencia al plegado y baja absorción de humedad que lo hacen muy adecuado para la fabricación de fibras.

Las propiedades físicas del PET y su capacidad para cumplir diversas especificaciones técnicas han sido las razones por las que el material haya alcanzado un desarrollo relevante en la producción de fibras textiles y en la producción de una gran diversidad de envases, especialmente en la producción de botellas, bandejas, flejes o zunchos y láminas.

A lo largo de los 25 años que lleva en el mercado, el PET se ha diversificado en múltiples sectores sustituyendo a materiales tradicionalmente implantados o planteando nuevas alternativas de envasado impensables hasta el momento. La función principal de que los envases debían ante todo proteger el producto y facilitar su transporte ya no es aplicable sin reservas. Los envases tienen que reunir nuevos requisitos que exigen los consumidores, el comercio y la protección del medio ambiente. Aparte de ser aptos para su función elemental, los envases han de ofrecer la posibilidad de fabricarlos económicamente, de reutilizarlos razonablemente y de eliminarlos con seguridad al final de su ciclo de vida. El tereftalato de polietileno (PET), reúne un alto porcentaje de dichos requisitos. El PET está reemplazando al vidrio, pero no sólo eso, sino también y en medida creciente al PVC y otros plásticos con los que todavía se fabrican botellas y envases similares de consistencia sintética. La multitud de evidentes virtudes del PET convence cada día más a usuarios y consumidores.

Ese es el motivo de que este plástico típico para envases, siga progresando. Probablemente la razón para que a nivel mundial aún no se haya impuesto al 100% este material sobre otros polímeros sea su alto costo comparativo. El mercado mundial de PET es de alrededor 32 millones de toneladas al año. Más del 60 por ciento, o sea, la mayor parte llega al comercio en forma de fibras de poliéster, restando por lo tanto, cerca de 13 millones de toneladas de PET como materia prima para envases.

3.7.1 LA TRANSFORMACIÓN DEL PET ⁽¹¹⁾

Ordinariamente el PET se transforma mediante procesos de inyección-estirado-soplado con el objeto de producir “cuerpos huecos” o bien mediante procesos de termoformado si lo que se trata de producir es lámina y a partir de esta envases termoformados como bandejas, y blíster.

En menor grado el PET también puede ser sometido a procesos de extrusión y de inyección pura requiriendo en estos casos generalmente variedades de PET modificado químicamente.

Durante el proceso las moléculas del polímero se biorientan en dos direcciones distintas. En el caso de los envases la orientación tiene lugar según una dirección longitudinal, paralela al eje del envase, y según una dirección transversal al mismo. Es precisamente esta propiedad, conocida como biorientación, y que puede ser aplicada a los polímeros, la que confiere el PET una elevada resistencia mecánica, lo que unido a su transparencia, hace que resulte en un material idóneo para el envasado de productos líquidos. En el caso de los envases obtenidos por termoformado la lámina presenta una estructura reticular casi perfecta que además de su resistencia y baja permeabilidad dota al envase de una gran transparencia.

3.7.2 HISTORIA

Los primeros envases de PET aparecen en el mercado alrededor del año 1977 y desde su inicio hasta nuestros días el envase ha supuesto una revolución en el mercado y se ha convertido en el envase ideal para la distribución moderna. Por esta razón el PET se ha convertido hoy en el envase más utilizado en el mercado de la bebidas refrescantes, aguas minerales, aceite comestible y detergentes; también bandejas termoformadas, envases de salsas, farmacia, cosmética, licores, etc.

Distintos estudios han demostrado que el envase de PET es muy competitivo en el consumo de energía y en la generación de residuos en comparación con otros materiales.

Igualmente el PET tiene una gran versatilidad tecnológica y dependiente del producto a envasar, de las condiciones del mercado (climatología, temperatura, humedad, nivel de automatización y de la calidad del envasado, condiciones de almacenamiento...) y de su diseño, permite optimizar el peso del envase y adecuarlo a las necesidades requeridas.

La tecnología de producción de envases ha permitido esta optimización en el peso de los envases sin detrimento de poner en el mercado una amplia colección de diseños atractivamente comerciales.

A lo largo de la historia del PET, la evolución tecnológica de los procesos y de los materiales ha originado una mejora continuada en el envase que se ha traducido en una mejora de su impacto medioambiental.

Así de esta forma la evolución tecnológica ha permitido el desarrollo de las siguientes etapas:

Sustitución de otros materiales y evolución del peso del envase de PET.

Evolución de materiales constituyentes o relacionados con el envase.

Impacto en la logística – distribución

Desarrollo de la industria y de la tecnología de Reciclado.

Desarrollo de mercados usuarios de RPET

3.7.3 AVANCES TECNOLÓGICOS

Política de homogeneización de materiales que completan el envase de forma que el tapón, la etiqueta, el embalaje externo sea básicamente de PET o de materiales compatibles con el PET. Este proceso actualmente en desarrollo supone un esfuerzo tecnológico relevante y una actualización de equipos y maquinarias.

La sustitución de otros materiales de embalaje por el PET va a tener un doble efecto;

Sustitución de otros materiales complejos o combinaciones de materiales.

Combinación del PET con pequeñas cantidades de otros materiales barrera lo cual añade una complejidad especial al reciclado del PET.

3.7.4 IMPACTO EN LA LOGÍSTICA Y LA DISTRIBUCIÓN

Debido a su ligereza, un camión puede transportar, en el caso de sustitución del vidrio, un “60% más de contenido y un 80% menos de envase”, lo que supone un ahorro en combustible y la consiguiente contaminación atmosférica del 10%.

El balance energético en la fabricación del envase es ampliamente favorable al PET frente a otros materiales que tienen puntos de fusión, reblandecimiento, corte, etc, muy superiores.

El soplado de los envases suele hacerse como una unidad más en la línea de envasado suponiendo un ahorro energético absoluto ya que evita el transporte de envase vacío.

La manipulación del producto envasado en los almacenes de los mayoristas, distribuidores y despacho al público se simplifica enormemente lo que supone igualmente un gran ahorro energético.

3.8 IMPORTANCIA DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD EN FÁRMACOS ⁽¹³⁾

El objetivo de los estudios de estabilidad, es proveer evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento, varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como: temperatura, humedad y luz; y establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el periodo de caducidad. El titular del registro es el responsable de la estabilidad del medicamento en el mercado bajo las condiciones de almacenamiento establecidas por él.

Dado que la estabilidad se define como la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados, es necesario realizar estudios de estabilidad, las cuales son pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas permanecen dentro de límites especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz.

En la industria farmacéutica se realizan tres tipos generales de estudios de estabilidad:

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

Tabla No. 1 Condiciones para realizar estudios de estabilidad de los medicamentos que no requieren refrigeración ni congelación ⁽¹⁾

TIEMPO 6 MESES (180 DÍAS)	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	FRECUENCIA DE ANÁLISIS
40° C ± 2° C con 75 % ± 5 % de humedad relativa para formas farmacéuticas sólidas	inicial 90 días 180 días
40° C ± 2° C para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas	inicial 90 días 180 días

También puede recomendarse el almacenamiento a temperaturas más altas, por ejemplo: 3 meses 45°C – 50°C y 75 % de Humedad Relativa para la zona IV.

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

Tabla No.2 Condiciones para realizar estudios de estabilidad de los medicamentos que requieren refrigeración⁽¹⁾

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	PERIODO MÍNIMO	FRECUENCIA DE ANÁLISIS
25° C ± 2° C con 60% ± 5% de humedad relativa	No menor de 6 meses	Inicial, 3 y 6 meses

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

proteja de la luz, se requerirá únicamente la presentación de documentación técnica que avale dicha protección.

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

Cuando en el curso de estudios acelerados se producen cambios significativos se deben efectuar otras pruebas en condiciones intermedias, por ejemplo $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $60\% \pm 5\%$ de humedad relativa. En este caso, la solicitud inicial de registro farmacéutico incluirá como mínimo datos de 6 meses provenientes de un estudio de un año.

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLÓGICO.

4.0 DISEÑO METODOLOGICO.

El presente trabajo tuvo:

4.1 TIPO DE ESTUDIO:

Retrospectivo: porque se realizó una investigación tomando como base fuentes bibliográficas previas relacionadas con el presente estudio, las cuales sirvieron de base para determinar los tipos de análisis que se le realizaron a las muestras.

Experimental: porque se llevó a cabo la preparación de las muestras y el análisis Físico – Químico en las instalaciones de un Laboratorio Farmacéutico Nacional, durante un periodo de aproximadamente diez meses en condiciones de Estabilidad Acelerada.

Prospectivo: porque a partir de los resultados de las evaluaciones se determinó cual o cuales envases son los más apropiados conforme al estudio de estabilidad para dispensar el Multivitamínico más Ácido Glutámico.

4.2 INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA.

Para el desarrollo del presente trabajo la investigación bibliográfica se llevó a cabo en:

Biblioteca de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador “Dr. Benjamin Orozco” (UES).

Biblioteca de la Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer (USAM).

Biblioteca del Laboratorio Farmacéutico

Internet.

4.3 INVESTIGACIÓN DE CAMPO.

Es un estudio Puntual, porque se sabe qué muestra se sometió a un estudio de estabilidad y a sus posteriores análisis Físico - Químicos

4.3.1 Universo: Todos los productos Multivitamínicos que se comercializan en el país.

4.3.2 Muestra: Producto multivitamínico que contiene vitaminas Neurotropas: 2.25 mg de Vitamina B₁ (Tiamina Clorhidrato), 3.64 mg de Vitamina B₆ (Piridoxina Clorhidrato), 9.0 µg de Vitamina B₁₂ (Cianocobalamina) y 33.33 mg Acido Glutámico Clorhidrato, el cual se fabricó en un Laboratorio Farmacéutico Nacional.

Se trabajó aplicando la metodología de análisis correspondiente de la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 30), se usó una muestra de producto para los diferentes frascos a las condiciones establecidas por el RTCA 11.01.04:09₍₁₎

En resumen se fabricaron tres (3) lotes diferentes los cuales se analizaron por duplicado, obteniéndose así, treinta y seis (36) análisis por cada tipo de envase haciendo un total de ciento ocho (108) análisis completos en todo el estudio, cada análisis completo incluye: pruebas de pH, Propiedades Organolépticas, Identificación y Cuantificación de: Acido Glutámico mediante espectrofotometría UV Visible. Tiamina Clorhidrato y Piridoxina Clorhidrato se realizó mediante Cromatografía Líquida de Alta Presión. No se evaluó la Cianocobalamina debido a que su cantidad en la fórmula es mínima lo que dificulta su análisis.

A continuación se presenta la tabla N°3 que contiene los tres lotes de producto con los tiempos en días de sus análisis y el total de estos, así como los diferentes tipos de envases primarios en los que se sometió el producto a Estabilidad Acelerada.

TABLA No. 3 tipo de envases y tiempos en los que se analizará el producto a cada uno de los lotes.

Producto.	Análisis.	Tipo de envase	Lotes	Inicio (0 días)	90 días.	180 días.	Total de análisis
Multivitaminas y Acido Glutámico.	<ul style="list-style-type: none"> - pH - propiedades Organolépticas. - Cromatografía líquida de alta presión (HPLC) para análisis de Vitamina B1 y B6. - Espectrofotometría Ultravioleta visible para análisis de Ácido Glutámico. 	PVC Ámbar	SN10001	16-10-10	18-01-11	23-01-11	18
			SN10002				
			SN10003				
		PVC Transparente	SN10001	16-10-10	18-01-11	23-01-11	18
			SN10002				
			SN10003				
		HDPE Natural	SN10001	16-10-10	18-01-11	23-01-11	18
			SN10002				
			SN10003				
		HDPE Pigmentado	SN10001	16-10-10	18-01-11	23-01-11	18
			SN10002				
			SN10003				
		PET Ámbar.	SN10001	16-10-10	18-01-11	23-01-11	18
			SN10002				
			SN10003				
PET Transparente	SN10001	16-10-10	18-01-11	23-01-11	18		
	SN10002						
	SN10003						

4.3.4 Muestreo: Dirigido puntual al producto que se seleccionó en los envases antes mencionados. Además, el desarrollo de este estudio de estabilidad consistió en un plan de desarrollo del mismo que incluyó la fórmula cualicuantitativa de la muestra, la metodología de análisis, la descripción de los equipos, los parámetros de prueba así como la información técnica de los principios activos.

4.4 MÉTODO DE ANÁLISIS PARA EL ACIDO GLUTÁMICOCLORHIDRATO ⁽²⁾

4.4.1 Límites:

No más del 90.0% y no menos del 150.0% de la cantidad rotulada de Acido Glutámico Clorhidrato.

4.4.2 Reactivos.

Ninhidrina(s) ACS.

Cianuro de Potasio(s) ACS.

Propilenglicol monometil éter.

Ácido cítrico monohidratado(s) ACS.

Hidróxido de Sodio 1N.

Agua destilada.

Estándar de Ácido Glutámico Clorhidrato.

4.4.3 Preparación de Reactivos.

Ver anexo N°3 Metodologías de análisis de principios activos.

4.4.4 Procedimiento:

Método: Espectrofotométrico

Longitud de onda: 570nm

Diluyente: Agua Destilada

Preparación del estándar:

Pesar exactamente 166.65 mg de Estándar de Referencia de Ácido Glutámico Clorhidrato, transferir a un balón volumétrico de 25 mL añadir agua destilada y llevar a volumen, agitar hasta disolución completa. Tomar una alícuota de 5.0 mL y transferirla a un balón volumétrico de 100 mL agregar 0.5 mL de buffer pH 5.2 y 1.0 mL de reactivo de Ninhidrina. Calentar en Baño de agua hirviendo por 15 min, dejar enfriar y llevar a volumen con agua destilada. Esta solución tiene una concentración conocida de 0.33 mg/mL de Ácido Glutámico Clorhidrato.

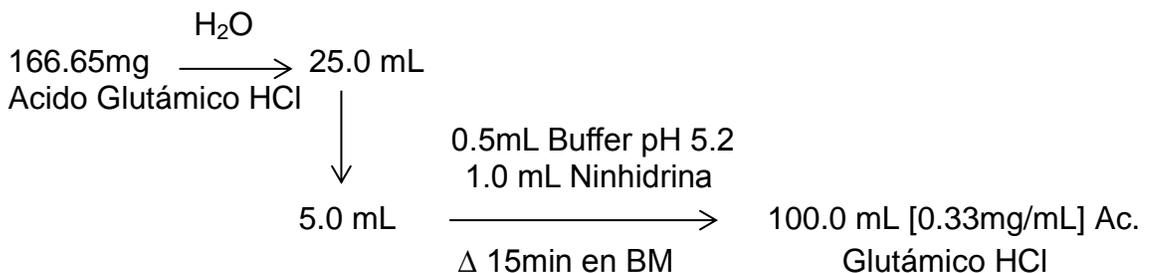
Preparación de la muestra:

Transferir una alícuota de 5.0 mL de muestra equivalente a 33.33mg de Ácido Glutámico Clorhidrato a un balón volumétrico de 100 mL, agregar 0.5 mL de buffer pH 5.2 y 1.0 mL de reactivo de Ninhidrina, calentar en baño de agua hirviendo por 15 min, dejar enfriar y llevar a volumen con agua destilada. Esta solución tiene una concentración de 0.33 mg/mL de Ácido Glutámico Clorhidrato.

Determinar las absorbancias de la preparación de la muestra y del estándar en celdas de 1.0 cm a la longitud de onda de 570.0 nm, usando agua como blanco para ajustar a cero unidades el instrumento.

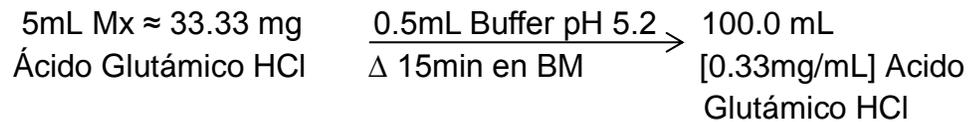
Escalas de dilución:

Solución Estándar:



Δ = Aplicación de calor.

Solución Muestra:



Cálculos:

Contenido de Acido Glutámico HCl = $(A_{mx})(C_{st})(FD)/A_{st}$

Dónde:

A_{mx} = Absorbancia de la Muestra

C_{st} = Concentración en la preparación del estándar

FD = Factor de dilución = 100

A_{st} = Absorbancia del Estándar

%Sobre lo Rotulado = $(C_{mx})(100)/R$

Dónde:

C_{mx} = Concentración en la preparación de la muestra

R = Lo que Rotula de Acido Glutámico HCl

4.5 MÉTODO DE ANÁLISIS PARA VITAMINA B1 (TIAMINA CLORHIDRATO) Y VITAMINA B6 (PIRIDOXINA CLORHIDRATO).

Referencia: USP – 30₍₅₎

Límites: no menos del 90.0% y no más del 250.0% de la cantidad rotulada de Tiamina Clorhidrato y no menos del 90.0% y no más del 150.0% de la cantidad rotulada de Piridoxina Clorhidrato.

4.5.1 Solución diluyente:

Ver Anexo N°3 Metodologías de análisis de principios activos.

4.5.2 Fase Móvil:

Ver Anexo N°3 Metodologías de análisis de principios activos.

4.5.3 Sistema Cromatográfico:

Ver Anexo N°3 Metodologías de análisis de principios activos.

4.5.4 Preparación del estándar.

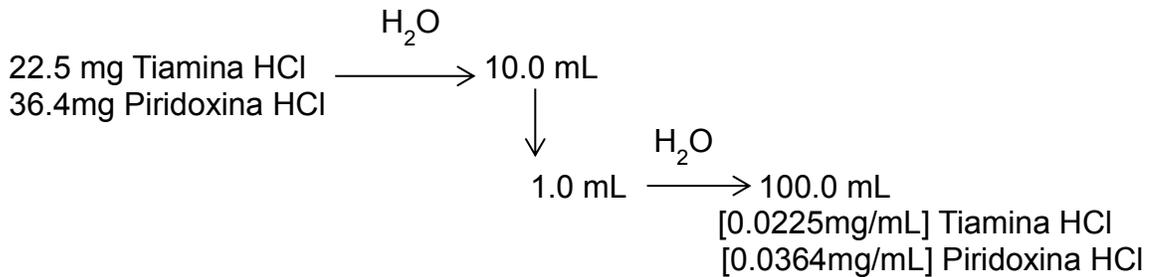
Pesar 22.5 mg de Tiamina Clorhidrato Estándar de Referencia y 36.4 mg de Piridoxina Clorhidrato y colocarlos en un balón volumétrico de 10 mL, disolver con solución diluyente y llevar a volumen con la misma. Tomar una alícuota de 1.0 mL de la solución anterior y agregarla a un balón volumétrico de 100 mL disolver con diluyente y llevar a volumen con el mismo. La concentración final de Tiamina HCL es 0.0225 mg/mL y la de Piridoxina HCl es 0.0364 mg/mL.

4.5.5 Preparación de la Muestra:

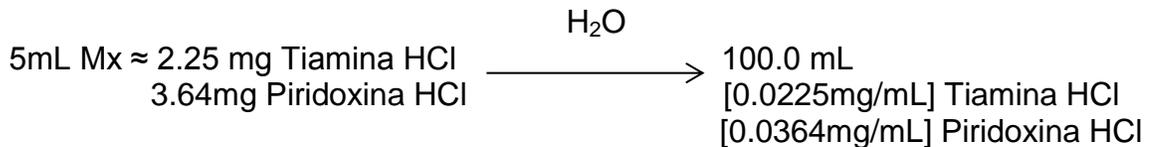
Tomar una alícuota de 5 mL de muestra equivalente a 2.25 mg de Tiamina Clorhidrato y 3.64 mg de Piridoxina Clorhidrato y colocarlo en un balón volumétrico de 100 mL llevar a volumen con diluyente. La concentración final de Tiamina Clorhidrato es 0.0225 mg/mL y la de Piridoxina Clorhidrato es 0.0364 mg/mL.

Escalas de dilución:

Solución Estándar:



Solución Muestra:



4.5.6 Procedimiento:

Separadamente inyectar volúmenes iguales de 5.0 μ L de la preparación del estándar y de la preparación de la muestra en el Cromatógrafo a un flujo de 2.0mL/min, registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos para Tiamina Clorhidrato y Piridoxina Clorhidrato.

Contenido de Tiamina o Piridoxina HCl = $(A_{mx})(C_{st})(FD)/A_{st}$

Dónde:

A_{mx} = Área de la Muestra

C_{st} = Concentración en la preparación del estándar

FD = Factor de dilución = 100

A_{st} = Área del Estándar

%Sobre lo Rotulado = $(C_{mx})(100)/R$

Dónde:

C_{mx} = Concentración en la preparación de la muestra

R = Lo que Rotula de Tiamina o Piridoxina HCl

CAPITULO V
Y DISCUSION DE RESULTADOS

5.0 RESULTADOS

A continuación se presenta el protocolo del estudio de estabilidad acelerada de la solución Multivitamínica más Acido Glutámico:

PROTOCOLO

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA

SOLUCION MULTIVITAMINICA MAS ACIDO GLUTAMICO CLORHIDRATO

5.1 Información general

5.1.1 Nombre comercial del producto:

Bio Neuron solución oral.

5.1.2 Nombre genérico del producto:

Ácido Glutámico Clorhidrato, Tiamina Clorhidrato, Piridoxina Clorhidrato y Cianocobalamina.

5.1.3 Concentración:

Cada 5mL contienen

Ácido Glutámico Clorhidrato.....	33.33 Mg
Tiamina Clorhidrato.....	2.25 Mg
Piridoxina Clorhidrato.....	3.64 Mg
Cianocobalamina.....	9.00 µg

5.1.4 Nombre del fabricante:

Laboratorio Nacional

5.1.5 Tipo de fabricante:

Maquila

5.1.6 Objetivo del estudio:

Recomendar los envases de polímeros más adecuados para la solución Multivitamínica más Ácido Glutámico por medio de un estudio de estabilidad acelerada.

5.1.7 Tipo de estudio:

Estabilidad Acelerada

5.1.8 Condiciones de almacenamiento:

Temperatura: $40^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$

5.1.9 Intervalo de análisis

Inicial, 90 días, 180 días.

5.2 Información sobre los lotes evaluados:

No de Lote	Fecha de Fabricación	Tamaño del Lote
SN10001	2 de Octubre 2010	3.0 Litros
SN10002	4 de Octubre 2010	3.0 Litros
SN10003	5 de Octubre 2010	3.0 Litros

5.3 Descripción del empaque/Envase primario

Envase PVC ámbar con tapa de polietileno.

Envase PVC transparente con tapa de polietileno.

Envase HDPE pigmentado blanco con tapa de polietileno.

Envase HDPE natural con tapa de polietileno.

Envase PET ámbar con tapa de polietileno.

Envase PET transparente con tapa de polietileno.

5.4 Formula cualicuantitativa:

Cada 5mL contienen

Acido Glutámico	33.3300	mg
Tiamina Clorhidrato	2.2500	mg
Piridoxina Clorhidrato	3.6400	mg
Cianocobalamina	9.0000	µg
Metil Paraben	10.0000	mg
Propil Paraben	2.0000	mg
EDTA	1.7000	mg
Sacarina Sódica	10.0000	mg
Ácido cítrico	2.5000	mg
Esencia de vainilla	0.0080	mL
Color caramel	0.0125	mL
Alcohol Etilico	0.0830	mL
Sorbitol	0.6200	mL
Goma Xantan Clear	5.0000	mg
Citrato de sodio	2.5000	mg
Agua desmineralizada c.s.p.	5.0000	mL

5.5 Especificaciones del producto terminado

Tabla N°4 Especificaciones del producto terminado ⁽⁵⁾

Determinación	Especificación
Descripción.	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
pH	2.5 ----- 4.5
Identificación de Piridoxina Clorhidrato	Positivo conforme a la comparación del cromatograma del estándar
Piridoxina Clorhidrato / 5 mL	3.28 mg - 5.46 mg
	90.0 % – 150.0 % sobre lo rotulado.
Identificación de Tiamina Clorhidrato	Positivo conforme a la comparación del cromatograma del estándar
Tiamina Clorhidrato / 5 mL	2.03 mg – 5.63 mg
	90.0 % – 250.0 % sobre lo rotulado
Cianocobalamina / 5 mL	8.10 mcg – 40.50 mcg
	90.0 % – 450.0 % sobre lo rotulado.
Identificación de Acido Glutámico Clorhidrato	Positivo conforme a la comparación del espectro del estándar
Acido Glutámico Clorhidrato / 5 mL	30.00 mg – 50.00 mg
	90.0 % – 200.0 % sobre lo rotulado

5.6 Metodología analítica de los parámetros evaluados

5.6.1 Descripción: Por Observación Visual.

5.6.2 pH: Determinación potenciométrica.

5.6.3 Determinación de Acido Glutámico Clorhidrato: Espectrofotometría UV-Visible. (570nm).

5.6.4 Determinación de Tiamina Clorhidrato: Cromatografía Líquida de alta Resolución (HPLC).

5.6.5 Determinación de Piridoxina Clorhidrato: Cromatografía Líquida de alta presión (HPLC).

5.7 Resultados:

A continuación se presenta en una tabla resumen los resultados de las propiedades organolépticas, pH, Identificación y contenido de la muestra a prueba en cada uno de los envases con sus diferentes lotes y tiempos.

En el Anexo N°4 se puede ver en detalle ejemplo de los cálculos para el envase PET Ámbar, para cada principio activo, y de igual manera se hizo para los demás tipos de envase y lotes de producto.

Tabla N°5 Resultados del análisis en el envase PVC ámbar para los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote: SN10001.

Nombre del Producto: Multivitamínico más Acido Glutámico Clorhidrato Envase/Lote: PVC Ámbar L-SN10001 Fabricación:02-Octubre-2010 Forma Farmacéutica: Solución Oral Fabricante: Laboratorio Nacional			Cond. De Almacenamiento Intervalos analíticos --- muestreos Inicial ----- 16/Octubre/2010 90 Días ----- 18/Enero/2011 180 Días ----- 23/Abril/2011	
Determinación	Especificaciones	Inicial	90 Días	180 Días
Descripción	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
pH	2.5 - 4.5	2.86	2.26	2.15
Contenido de Acido Glutámico / 5 mL	30.00 – 66.66 mg	40.81 mg	29.84 mg	24.59 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Acido Glutámico	90.0 – 200.0 %	122.5 %	89.5 %	73.8 %
Contenido de Tiamina Clorhidrato/ 5 mL	2.03 – 5.63 mg	4.07 mg	2.63 mg	1.97 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Tiamina Clorhidrato	90.0 – 250 %	180.6 %	116.7 %	87.2 %
Contenido de Piridoxina Clorhidrato/ 5 mL	3.28 – 5.46 mg	5.18 mg	3.89 mg	3.14 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Piridoxina Clorhidrato	90.0 – 150.0%	142.3 %	106.8 %	86.3 %

Tabla N°6 Resultados del análisis en el envase PVC ámbar para los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote: SN10002.

Nombre del Producto: Multivitamínico más Acido Glutámico Clorhidrato Envase/Lote: PVC Ámbar L-SN10002 Fabricación:04-October-2010 Forma Farmacéutica: Solución Oral Fabricante: Laboratorio Nacional			Cond. De Almacenamiento Intervalos analíticos --- muestreos Inicial ----- 16/Octubre/2010 90 Días ----- 18/Enero/2011 180 Días ----- 23/Abril/2011	
Determinación	Especificaciones	Inicial	90 Días	180 Días
Descripción	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
pH	2.5 - 4.5	2.92	2.29	2.18
Contenido de Acido Glutámico / 5 mL	30.00 – 66.66 mg	41.14 mg	29.45 mg	24.70 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Acido Glutámico	90.0 –200.0 %	123.4 %	88.4 %	74.1 %
Contenido de Tiamina Clorhidrato/ 5 mL	2.03 – 5.63 mg	4.14 mg	2.69 mg	2.00 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Tiamina Clorhidrato	90.0 – 250 %	183.6 %	119.2 %	88.8 %
Contenido de Piridoxina Clorhidrato/ 5 mL	3.28 – 5.46 mg	5.30 mg	3.93 mg	3.10 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Piridoxina Clorhidrato	90.0 – 150.0%	145.4 %	107.9 %	85.1 %

Tabla N°7 Resultados del análisis en el envase PVC ámbar para los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote: SN10003.

Nombre del Producto: Multivitamínico más Acido Glutámico Clorhidrato. Envase/Lote: PVC Ámbar L-SN10003 Fabricación:05-Octubre-2010 Forma Farmacéutica: Solución Oral Fabricante: Laboratorio Nacional			Cond. De Almacenamiento Intervalos analíticos --- muestreos Inicial ----- 16/Octubre/2010 90 Días ----- 18/Enero/2011 180 Días ----- 23/Abril/2011	
Determinación	Especificaciones	Inicial	90 Días	180 Días
Descripción	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
pH	2.5 - 4.5	2.80	2.32	2.12
Contenido de Acido Glutámico / 5 mL	30.00 – 66.66 mg	40.99 mg	29.74 mg	24.37 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Acido Glutámico	90.0 –200.0 %	122.9 %	89.2 %	73.1 %
Contenido de Tiamina Clorhidrato/ 5 mL	2.03 – 5.63 mg	4.18 mg	2.68 mg	1.98 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Tiamina Clorhidrato	90.0 – 250 %	185.3 %	118.9 %	87.8 %
Contenido de Piridoxina Clorhidrato/ 5 mL	3.28 – 5.46 mg	5.24 mg	3.97 mg	3.18 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Piridoxina Clorhidrato	90.0 – 150.0%	143.8 %	109.1 %	87.5 %

En el envase PVC ámbar en los tres lotes fabricados, se obtuvieron resultados de descripción, pH y contenido de Acido glutámico fuera de lo especificado por el fabricante desde el tiempo 90 días y en el tiempo final (180 días) no cumple con ninguno de los parámetros evaluados, por lo tanto, este envase no es apto para el acondicionamiento primario del Multivitamínico más Acido Glutámico.

Tabla N°8 Resultados del análisis en el envase PVC Transparente para los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote: SN10001.

Nombre del Producto: Multivitamínico más Acido Glutámico Clorhidrato. Envase/Lote: PVC Transparente L-SN10001 Fabricación:02-October-2010 Forma Farmacéutica: Solución Oral Fabricante: Laboratorio Nacional			Cond. De Almacenamiento Intervalos analíticos --- muestreos Inicial ----- 16/Octubre/2010 90 Días ----- 18/Enero/2011 180 Días ----- 23/Abril/2011	
Determinación	Especificaciones	Inicial	90 Días	180 Días
Descripción	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
pH	2.5 - 4.5	2.86	2.34	2.19
Contenido de Acido Glutámico / 5 mL	30.00 – 66.66 mg	45.96 mg	31.16 mg	20.24 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Acido Glutámico	90.0 –200.0 %	124.12 %	84.15 %	54.66 %
Contenido de Tiamina Clorhidrato/ 5 mL	2.03 – 5.63 mg	4.14 mg	2.51 mg	1.87 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Tiamina Clorhidrato	90.0 – 250 %	183.6 %	112.7 %	82.8 %
Contenido de Piridoxina Clorhidrato/ 5 mL	3.28 – 5.46 mg	5.17 mg	3.84 mg	3.10 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Piridoxina Clorhidrato	90.0 – 150.0%	141.8 %	105.3 %	85.1 %

Tabla N°9 Resultados del análisis en el envase PVC Transparente para los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote: SN10002.

Nombre del Producto: Multivitamínico más Acido Glutámico Clorhidrato. Envase/Lote: PVC Transparente L-SN10002 Fabricación:04-October-2010 Forma Farmacéutica: Solución Oral Fabricante: Laboratorio Nacional			Cond. De Almacenamiento Intervalos analíticos --- muestreos Inicial ----- 16/Octubre/2010 90 Días ----- 18/Enero/2011 180 Días ----- 23/Abril/2011	
Determinación	Especificaciones	Inicial	90 Días	180 Días
Descripción	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
pH	2.5 - 4.5	2.92	2.36	2.19
Contenido de Acido Glutámico / 5 mL	30.00 – 66.66 mg	45.73 mg	31.06 mg	20.40 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Acido Glutámico	90.0 –200.0 %	123.5 %	83.9 %	55.1 %
Contenido de Tiamina Clorhidrato/ 5 mL	2.03 – 5.63 mg	4.17 mg	2.59 mg	1.91 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Tiamina Clorhidrato	90.0 – 250 %	185.1 %	114.9 %	84.5 %
Contenido de Piridoxina Clorhidrato/ 5 mL	3.28 – 5.46 mg	5.21 mg	3.89 mg	3.16 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Piridoxina Clorhidrato	90.0 – 150.0%	143.1 %	106.7 %	86.9 %

Tabla N°10 Resultados del análisis en el envase PVC Transparente para los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote: SN10003.

Nombre del Producto: Multivitamínico más Acido Glutámico Clorhidrato Envase/Lote: PVC Transparente L-SN10003 Fabricación:05-October-2010 Forma Farmacéutica: Solución Oral Fabricante: Laboratorio Nacional			Cond. De Almacenamiento Intervalos analíticos --- muestreos Inicial ----- 16/Octubre/2010 90 Días ----- 18/Enero/2011 180 Días ----- 23/Abril/2011	
Determinación	Especificaciones	Inicial	90 Días	180 Días
Descripción	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
pH	2.5 - 4.5	2.80	2.39	2.16
Contenido de Acido Glutámico / 5 mL	30.00 – 66.66 mg	46.03 mg	31.48 mg	20.33 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Acido Glutámico	90.0 –200.0 %	124.3 %	85.0 %	54.9 %
Contenido de Tiamina Clorhidrato/ 5 mL	2.03 – 5.63 mg	4.09 mg	2.50 mg	1.88 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Tiamina Clorhidrato	90.0 – 250 %	181.3 %	110.8 %	83.4 %
Contenido de Piridoxina Clorhidrato/ 5 mL	3.28 – 5.46 mg	5.20 mg	3.81 mg	3.00 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Piridoxina Clorhidrato	90.0 – 150.0%	142.8 %	104.6 %	84.7 %

En el envase PVC transparente en los tres lotes fabricados, se obtuvieron resultados de descripción, pH y contenido de Acido glutámico fuera de lo especificado por el fabricante desde el tiempo 90 días y en el tiempo final (180 días) no cumple con ninguno de los parámetros evaluados, por lo tanto, este envase no es apto para el acondicionamiento primario del Multivitamínico más Acido Glutámico.

Tabla N°11 Resultados del análisis en el envase HDPE Pigmentado Blanco para los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote: SN10001.

Nombre del Producto: Multivitamínico más Acido Glutámico Clorhidrato Envase/Lote: HDPE Pigmentado Blanco L-SN10001 Fabricación:02-October-2010 Forma Farmacéutica: Solución Oral Fabricante: Laboratorio Nacional			Cond. De Almacenamiento Intervalos analíticos --- muestreos Inicial ----- 16/Octubre/2010 90 Días ----- 18/Enero/2011 180 Días ----- 23/Abril/2011	
Determinación	Especificaciones	Inicial	90 Días	180 Días
Descripción	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
pH	2.5 - 4.5	2.86	2.69	2.65
Contenido de Acido Glutámico / 5 mL	30.00 – 66.66 mg	41.30 mg	37.37 mg	32.70 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Acido Glutámico	90.0 – 200.0 %	123.9 %	112.1 %	98.1 %
Contenido de Tiamina Clorhidrato/ 5 mL	2.03 – 5.63 mg	4.20 mg	3.40 mg	2.16 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Tiamina Clorhidrato	90.0 – 250 %	186.2 %	150.9 %	95.7 %
Contenido de Piridoxina Clorhidrato/ 5 mL	3.28 – 5.46 mg	5.18 mg	4.20 mg	3.46 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Piridoxina Clorhidrato	90.0 – 150.0%	142.3 %	115.3 %	95.0 %

Tabla N°12 Resultados del análisis en el envase HDPE Pigmentado Blanco para los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote SN10002

Nombre del Producto: Multivitamínico más Acido Glutámico Clorhidrato. Envase/Lote: HDPE Pigmentado Blanco L-SN10002 Fabricación:04-Octubre-2010 Forma Farmacéutica: Solución Oral Fabricante: Laboratorio Nacional			Cond. De Almacenamiento Intervalos analíticos --- muestreos Inicial ----- 16/Octubre/2010 90 Días ----- 18/Enero/2011 180 Días ----- 23/Abril/2011	
Determinación	Especificaciones	Inicial	90 Días	180 Días
Descripción	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
pH	2.5 - 4.5	2.92	2.65	2.60
Contenido de Acido Glutámico / 5 mL	30.00 – 66.66 mg	41.74 mg	37.80 mg	32.93 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Acido Glutámico	90.0 –200.0 %	125.2 %	113.4 %	98.8 %
Contenido de Tiamina Clorhidrato/ 5 mL	2.03 – 5.63 mg	4.12 mg	3.31 mg	2.18 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Tiamina Clorhidrato	90.0 – 250 %	182.6 %	147.0 %	96.8 %
Contenido de Piridoxina Clorhidrato/ 5 mL	3.28 – 5.46 mg	5.17 mg	4.22 mg	3.45 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Piridoxina Clorhidrato	90.0 – 150.0%	141.9 %	116.0 %	94.8 %

Tabla N°13 Resultados del análisis en el envase HDPE Pigmentado Blanco para los tres Tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote SN10003.

Nombre del Producto: Multivitamínico más Acido Glutámico Clorhidrato. Envase/Lote: HDPE Pigmentado Blanco L-SN10003 Fabricación:05-Octubre-2010 Forma Farmacéutica: Solución Oral Fabricante: Laboratorio Nacional			Cond. De Almacenamiento Intervalos analíticos --- muestreos Inicial ----- 16/Octubre/2010 90 Días ----- 18/Enero/2011 180 Días ----- 23/Abril/2011	
Determinación	Especificaciones	Inicial	90 Días	180 Días
Descripción	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
pH	2.5 - 4.5	2.80	2.68	2.62
Contenido de Acido Glutámico / 5 mL	30.00 – 66.66 mg	40.90 mg	36.93 mg	32.43 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Acido Glutámico	90.0 –200.0 %	122.7 %	110.8 %	97.3 %
Contenido de Tiamina Clorhidrato/ 5 mL	2.03 – 5.63 mg	4.16 mg	3.43 mg	2.10 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Tiamina Clorhidrato	90.0 – 250 %	184.3 %	152.1 %	93.2 %
Contenido de Piridoxina Clorhidrato/ 5 mL	3.28 – 5.46 mg	5.21 mg	4.18 mg	3.47 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Piridoxina Clorhidrato	90.0 – 150.0%	143.2 %	114.7 %	95.3 %

En el envase HDPE pigmentado blanco en los tres lotes fabricados los parámetros de descripción, pH, identificación y contenido de los principios activos se mantienen dentro de lo especificado por el fabricante, pero cercanos al límite inferior.

Tabla N°14 Resultados del análisis en el envase HDPE Natural en los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote: SN10001.

Nombre del Producto: Multivitamínico más Acido Glutámico Clorhidrato. Envase/Lote: HDPE Natural L-SN10001 Fabricación:02-October-2010 Forma Farmacéutica: Solución Oral Fabricante: Laboratorio Nacional			Cond. De Almacenamiento Intervalos analíticos --- muestreos Inicial ----- 16/Octubre/2010 90 Días ----- 18/Enero/2011 180 Días ----- 23/Abril/2011	
Determinación	Especificaciones	Inicial	90 Días	180 Días
Descripción	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
pH	2.5 - 4.5	2.86	2.65	2.60
Contenido de Acido Glutámico / 5 mL	30.00 – 66.66 mg	41.54 mg	36.60 mg	30.04 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Acido Glutámico	90.0 –200.0 %	124.6 %	109.8 %	90.1 %
Contenido de Tiamina Clorhidrato/ 5 mL	2.03 – 5.63 mg	4.17 mg	3.22 mg	2.08 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Tiamina Clorhidrato	90.0 – 250 %	185.1 %	142.8 %	92.4 %
Contenido de Piridoxina Clorhidrato/ 5 mL	3.28 – 5.46 mg	5.28 mg	4.14 mg	3.36 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Piridoxina Clorhidrato	90.0 – 150.0%	145.0 %	113.5 %	92.4 %

Tabla N°15 Resultados del análisis en el envase HDPE Natural en los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote SN10002.

Nombre del Producto: Multivitamínico más Acido Glutámico Clorhidrato. Envase/Lote: HDPE Natural L-SN10002 Fabricación:04-October-2010 Forma Farmacéutica: Solución Oral Fabricante: Laboratorio Nacional			Cond. De Almacenamiento Intervalos analíticos --- muestreos Inicial ----- 16/Octubre/2010 90 Días ----- 18/Enero/2011 180 Días ----- 23/Abril/2011	
Determinación	Especificaciones	Inicial	90 Días	180 Días
Descripción	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
pH	2.5 - 4.5	2.92	2.63	2.59
Contenido de Acido Glutámico / 5 mL	30.00 – 66.66 mg	41.24 mg	36.27 mg	29.83 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Acido Glutámico	90.0 –200.0 %	123.7 %	108.8 %	89.5 %
Contenido de Tiamina Clorhidrato/ 5 mL	2.03 – 5.63 mg	4.15 mg	3.25 mg	2.12 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Tiamina Clorhidrato	90.0 – 250 %	183.8 %	144.2 %	93.9 %
Contenido de Piridoxina Clorhidrato/ 5 mL	3.28 – 5.46 mg	5.20 mg	4.05 mg	3.33 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Piridoxina Clorhidrato	90.0 – 150.0%	142.8 %	111.3 %	92.2 %

Tabla N°16 Resultados del análisis en el envase HDPE Natural en los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote: SN10003.

Nombre del Producto: Multivitamínico más Acido Glutámico Clorhidrato. Envase/Lote: HDPE Natural L-SN10003 Fabricación:05-October-2010 Forma Farmacéutica: Solución Oral Fabricante: Laboratorio Nacional			Cond. De Almacenamiento Intervalos analíticos --- muestreos Inicial ----- 16/Octubre/2010 90 Días ----- 18/Enero/2011 180 Días ----- 23/Abril/2011	
Determinación	Especificaciones	Inicial	90 Días	180 Días
Descripción	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
pH	2.5 - 4.5	2.80	2.60	2.58
Contenido de Acido Glutámico / 5 mL	30.00 – 66.66 mg	41.30 mg	36.06 mg	29.73 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Acido Glutámico	90.0 –200.0 %	123.9 %	108.1 %	89.2 %
Contenido de Tiamina Clorhidrato/ 5 mL	2.03 – 5.63 mg	4.16 mg	3.23 mg	2.09 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Tiamina Clorhidrato	90.0 – 250 %	184.7 %	143.3 %	92.8 %
Contenido de Piridoxina Clorhidrato/ 5 mL	3.28 – 5.46 mg	5.23 mg	4.11 mg	3.39 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Piridoxina Clorhidrato	90.0 – 150.0%	143.6 %	112.7 %	93.1 %

En el envase HDPE natural el contenido de Ácido Glutámico presenta resultados fuera de lo especificado por el fabricante en el tiempo final, mientras que, la descripción, el pH y el contenido de Tiamina HCl y Piridoxina HCl se mantienen dentro de lo especificado.

Tabla N°17 Resultados del análisis en el envase PET Ámbar en los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote SN10001.

Nombre del Producto: Multivitamínico más Acido Glutámico Clorhidrato. Envase/Lote: PET Ámbar L-SN10001 Fabricación: 02-October-2010 Forma Farmacéutica: Solución Oral Fabricante: Laboratorio Nacional			Cond. De Almacenamiento Intervalos analíticos --- muestreos Inicial ----- 16/Octubre/2010 90 Días ----- 18/Enero/2011 180 Días ----- 23/Abril/2011	
Determinación	Especificaciones	Inicial	90 Días	180 Días
Descripción	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
pH	2.5 - 4.5	2.86	2.82	2.80
Contenido de Acido Glutámico / 5 mL	30.00 – 66.66 mg	41.45 mg	78.06 mg	36.60 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Acido Glutámico	90.0 –200.0 %	124.4 %	117.1 %	109.8 %
Contenido de Tiamina Clorhidrato/ 5 mL	2.03 – 5.63 mg	4.19 mg	3.57 mg	2.48 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Tiamina Clorhidrato	90.0 – 250 %	186.2 %	158.2 %	110.2 %
Contenido de Piridoxina Clorhidrato/ 5 mL	3.28 – 5.46 mg	5.30 mg	4.57 mg	3.59 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Piridoxina Clorhidrato	90.0 – 150.0%	145.5 %	125.4 %	98.6 %

Tabla N°18 Resultados del análisis en el envase PET Ámbar en los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote SN10002.

Nombre del Producto: Multivitamínico más Acido Glutámico Clorhidrato Envase/Lote: PET Ámbar L-SN10002 Fabricación:04-October-2010 Forma Farmacéutica: Solución Oral Fabricante: Laboratorio Nacional			Cond. De Almacenamiento Intervalos analíticos --- muestreos Inicial ----- 16/Octubre/2010 90 Días ----- 18/Enero/2011 180 Días ----- 23/Abril/2011	
Determinación	Especificaciones	Inicial	90 Días	180 Días
Descripción	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
pH	2.5 - 4.5	2.92	2.90	2.89
Contenido de Acido Glutámico / 5 mL	30.00 – 66.66 mg	41.30 mg	38.80 mg	36.49 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Acido Glutámico	90.0 –200.0 %	123.9 %	116.4 %	109.5 %
Contenido de Tiamina Clorhidrato/ 5 mL	2.03 – 5.63 mg	4.19 mg	3.53 mg	2.53 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Tiamina Clorhidrato	90.0 – 250 %	185.7 %	156.8 %	112.2%
Contenido de Piridoxina Clorhidrato/ 5 mL	3.28 – 5.46 mg	5.24 mg	4.47 mg	3.64 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Piridoxina Clorhidrato	90.0 – 150.0%	143.8 %	122.7 %	99.9 5

Tabla N°19 Resultados del análisis en el envase PET Ámbar en los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote SN10003.

Nombre del Producto: Multivitamínico más Acido Glutámico Clorhidrato. Envase/Lote: PET Ámbar L-SN10003 Fabricación:05-Octubre-2010 Forma Farmacéutica: Solución Oral Fabricante: Laboratorio Nacional			Cond. De Almacenamiento Intervalos analíticos --- muestreos Inicial ----- 16/Octubre/2010 90 Días ----- 18/Enero/2011 180 Días ----- 23/Abril/2011	
Determinación	Especificaciones	Inicial	90 Días	180 Días
Descripción	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
pH	2.5 - 4.5	2.80	2.78	2.77
Contenido de Acido Glutámico / 5 mL	30.00 – 66.66 mg	41.35 mg	39.27 mg	37.19 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Acido Glutámico	90.0 –200.0 %	124.0 %	117.8 %	111.6 %
Contenido de Tiamina Clorhidrato/ 5 mL	2.03 – 5.63 mg	4.22 mg	3.50 mg	2.56 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Tiamina Clorhidrato	90.0 – 250 %	187.2 %	154.9 %	113.4 %
Contenido de Piridoxina Clorhidrato/ 5 mL	3.28 – 5.46 mg	5.33 mg	4.59 mg	3.67 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Piridoxina Clorhidrato	90.0 – 150.0%	146.1 %	125.8 %	100.7 %

En el envase PET ámbar en los tres lotes fabricados los parámetros de descripción, pH, identificación y contenido de los principios activos se mantienen dentro de las especificaciones óptimas dadas por el fabricante, por lo que es un envase adecuado para el acondicionamiento primario del Multivitamínico más Acido Glutámico.

Tabla N°20 Resultados del análisis en el envase PET Transparente en los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote SN10001

Nombre del Producto: Multivitamínico más Acido Glutámico Clorhidrato. Envase/Lote: PET Transparente L-SN10001 Fabricación:02-October-2010 Forma Farmacéutica: Solución Oral Fabricante: Laboratorio Nacional			Cond. De Almacenamiento Intervalos analíticos --- muestreos Inicial ----- 16/Octubre/2010 90 Días ----- 18/Enero/2011 180 Días ----- 23/Abril/2011	
Determinación	Especificaciones	Inicial	90 Días	180 Días
Descripción	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
pH	2.5 - 4.5	2.86	2.80	2.78
Contenido de Acido Glutámico / 5 mL	30.00 – 66.66 mg	45.50 mg	42.10 mg	39.04 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Acido Glutámico	90.0 –200.0 %	122.9 %	113.7 %	105.4 %
Contenido de Tiamina Clorhidrato/ 5 mL	2.03 – 5.63 mg	4.17 mg	3.46 mg	2.49 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Tiamina Clorhidrato	90.0 – 250 %	184.8 %	153.2 %	110.3 %
Contenido de Piridoxina Clorhidrato/ 5 mL	3.28 – 5.46 mg	5.25 mg	4.46 mg	3.56 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Piridoxina Clorhidrato	90.0 – 150.0%	144.2 %	122.4 %	97.6 %

Tabla N°21 Resultados del análisis en el envase PET Transparente en los tres tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote SN10002

Nombre del Producto: Multivitamínico más Acido Glutámico Clorhidrato. Envase/Lote: PET Transparente L-SN10002 Fabricación:04-Octubre-2010 Forma Farmacéutica: Solución Oral Fabricante: Laboratorio Nacional			Cond. De Almacenamiento Intervalos analíticos --- muestreos Inicial ----- 16/Octubre/2010 90 Días ----- 18/Enero/2011 180 Días ----- 23/Abril/2011	
Determinación	Especificaciones	Inicial	90 Días	180 Días
Descripción	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
pH	2.5 - 4.5	2.92	2.85	2.80
Contenido de Acido Glutámico / 5 mL	30.00 – 66.66 mg	45.06 mg	41.81 mg	37.71 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Acido Glutámico	90.0 –200.0 %	121.7 %	113.8 %	101.9 %
Contenido de Tiamina Clorhidrato/ 5 mL	2.03 – 5.63 mg	4.19 mg	3.48 mg	2.51 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Tiamina Clorhidrato	90.0 – 250 %	185.9 %	154.1 %	111.4 %
Contenido de Piridoxina Clorhidrato/ 5 mL	3.28 – 5.46 mg	5.33 mg	4.36 mg	3.57 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Piridoxina Clorhidrato	90.0 – 150.0%	146.7 %	123.8 %	98.0 %

Tabla N°22 Resultados del análisis en el envase PET Transparente en los tiempos de estudio de estabilidad acelerada Lote SN10003.

Nombre del Producto: Multivitamínico más Acido Glutámico Clorhidrato. Envase/Lote: PET Transparente L-SN10003 Fabricación:05-Octubre-2010 Forma Farmacéutica: Solución Oral Fabricante: Laboratorio Nacional			Cond. De Almacenamiento Intervalos analíticos --- muestreos Inicial ----- 16/Octubre/2010 90 Días ----- 18/Enero/2011 180 Días ----- 23/Abril/2011	
Determinación	Especificaciones	Inicial	90 Días	180 Días
Descripción	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
pH	2.5 - 4.5	2.80	2.78	2.75
Contenido de Acido Glutámico / 5 mL	30.00 – 66.66 mg	45.56 mg	42.22 mg	39.57 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Acido Glutámico	90.0 –200.0 %	123.0 %	114.0 %	106.9 %
Contenido de Tiamina Clorhidrato/ 5 mL	2.03 – 5.63 mg	4.15 mg	3.45 mg	2.48 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Tiamina Clorhidrato	90.0 – 250 %	184.1 %	152.9 %	109.8 %
Contenido de Piridoxina Clorhidrato/ 5 mL	3.28 – 5.46 mg	5.30 mg	4.54 mg	3.61 mg
Porcentaje sobre lo rotulado de Piridoxina Clorhidrato	90.0 – 150.0%	145.3 %	124.5 %	99.1 %

En el envase PET transparente en los tres lotes fabricados los parámetros de descripción, pH, identificación y contenido de los principios activos se mantienen dentro de las especificaciones óptimas dadas por el fabricante, por lo que es un envase adecuado para el acondicionamiento primario del Multivitamínico más Acido Glutámico.

5.8 Especificaciones del producto analizado.

Con el objetivo de analizar los resultados, se definirá las especificaciones con las cuales se compararon los resultados obtenidos.

Tabla N°23 Especificaciones de producto terminado.

Determinación	Especificación
Descripción.	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
pH	2.5 ----- 4.5
Identificación de Piridoxina Clorhidrato	Positivo conforme a la comparación del cromatograma del estándar
Piridoxina Clorhidrato / 5 mL	3.28 mg - 5.46 mg
	90.0 % – 150.0 % sobre lo rotulado.
Identificación de Tiamina Clorhidrato	Positivo conforme a la comparación del cromatograma del estándar
Tiamina Clorhidrato / 5 mL	2.03 mg – 5.63 mg
	90.0 % – 250.0 % sobre lo rotulado
Cianocobalamina / 5 mL	8.10 mcg – 40.50 mcg
	90.0 % – 450.0 % sobre lo rotulado.
Identificación de Acido Glutámico	Positivo conforme a la comparación del espectro del estándar
Acido Glutámico / 5 mL	30.00 mg – 66.66 mg
	90.0 % – 200.0 % sobre lo rotulado

5.9 Apariencia del producto.

Las siguientes tablas contienen la descripción del producto en cada tiempo de estudio y en cada uno de los envases a evaluar.

Tabla N°24 Apariencia de la solución Multivitamínica más Acido Glutámico Clorhidrato (Tiempo Cero).

Tipo de Envase	Lote	Resultado.
PVC Ámbar	SN10001	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10002	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10003	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
PVC Transparente	SN10001	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10002	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10003	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
HDPE Natural	SN10001	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10002	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10003	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
HDPE Pigmentado	SN10001	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10002	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10003	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
PET Ámbar	SN10001	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10002	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10003	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
PET Transparente	SN10001	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10002	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10003	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.

Tabla N°25 Apariencia de la solución Multivitamínica más Acido Glutámico Clorhidrato (Tiempo 90 días).

Tipo de Envase	Lote	Resultado.
PVC Ámbar	SN10001	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
	SN10002	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
	SN10003	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
PVC Transparente	SN10001	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
	SN10002	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
	SN10003	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
HDPE Natural	SN10001	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10002	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10003	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
HDPE Pigmentado	SN10001	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10002	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10003	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
PET Ámbar	SN10001	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10002	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10003	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
PET Transparente	SN10001	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10002	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10003	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.

Tabla N°26 Apariencia de la solución Multivitamínica más Acido Glutámico Clorhidrato (Tiempo 180 días).

Tipo de Envase	Lote	Resultado.
PVC Ámbar	SN10001	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
	SN10002	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
	SN10003	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
PVC Transparente	SN10001	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
	SN10002	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
	SN10003	Líquido color café, con partículas cristalinas con olor y sabor característico a vainilla
HDPE Natural	SN10001	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10002	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10003	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
HDPE Pigmentado	SN10001	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10002	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10003	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
PET Ámbar	SN10001	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10002	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10003	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
PET Transparente	SN10001	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10002	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.
	SN10003	Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla.

De acuerdo a las especificaciones establecidas por el fabricante, el producto debe presentar las siguientes propiedades: Líquido transparente brillante de color café claro, con olor y sabor característico a vainilla; de las cuales solo los envases de PVC tanto ámbar como transparente presentaron formación de precipitado cristalino. Por lo tanto, desde los 90 días podemos afirmar que no cumple los requerimientos y en consecuencia no es apto para el acondicionamiento del Multivitamínico con Acido Glutámico Clorhidrato, mientras que los demás envases si cumplieron con esta especificación.

5.10 Determinación de pH:

A continuación se presentan los resultados del pH para cada lote de producto en los diferentes tiempos de estudio de estabilidad acelerada.

Tabla N°27 Determinación de pH (Tiempo Cero).

Tipo de Envase	Lote	Resultado.
PVC Ámbar	SN10001	2.86
	SN10002	2.92
	SN10003	2.80
PVC Transparente	SN10001	2.86
	SN10002	2.92
	SN10003	2.80
HDPE Natural	SN10001	2.86
	SN10002	2.92
	SN10003	2.80
HDPE Pigmentado	SN10001	2.86
	SN10002	2.92
	SN10003	2.80
PET Ámbar	SN10001	2.86
	SN10002	2.92
	SN10003	2.80
PET Transparente	SN10001	2.86
	SN10002	2.92
	SN10003	2.80

Tabla N° 28 Determinación de pH (Tiempo 90 Días).

Tipo de Envase	Lote	Resultado.
PVC Ámbar	SN10001	2.26
	SN10002	2.29
	SN10003	2.32
PVC Transparente	SN10001	2.34
	SN10002	2.36
	SN10003	2.39
HDPE Natural	SN10001	2.65
	SN10002	2.63
	SN10003	2.60
HDPE Pigmentado	SN10001	2.69
	SN10002	2.65
	SN10003	2.68
PET Ámbar	SN10001	2.82
	SN10002	2.90
	SN10003	2.78
PET Transparente	SN10001	2.80
	SN10002	2.85
	SN10003	2.78

Tabla N°29 Determinación de pH (Tiempo 180 Días).

Tipo de Envase	Lote	Resultado.
PVC Ámbar	SN10001	2.15
	SN10002	2.18
	SN10003	2.12
PVC Transparente	SN10001	2.19
	SN10002	2.19
	SN10003	2.16
HDPE Natural	SN10001	2.60
	SN10002	2.59
	SN10003	2.58
HDPE Pigmentado	SN10001	2.65
	SN10002	2.60
	SN10003	2.62
PET Ámbar	SN10001	2.80
	SN10002	2.89
	SN10003	2.77
PET Transparente	SN10001	2.78
	SN10002	2.80
	SN10003	2.75

De acuerdo a las especificaciones establecidas por el fabricante, el pH debe oscilar en el rango de 2.5 – 4.5. Según los resultados obtenidos en los tres tiempos de análisis, el primer tipo de envase descartado es el de PVC (tanto ámbar como transparente) por salirse del rango desde el análisis de 90 días. El HDPE (natural y pigmentado) se mantuvo dentro del rango, sin embargo esta casi en el límite inferior de la especificación, mientras que el PET (ámbar y transparente) mantuvieron estable el pH del Multivitamínico más Acido Glutámico Clorhidrato.

5.11 Identificación y Cuantificación de Principios Activos por tipo de Envase.

A continuación se presentan tablas con los resultados en cuanto a contenido de Acido Glutámico Clorhidrato, Piridoxina Clorhidrato y Tiamina Clorhidrato con sus porcentajes sobre lo rotulado para cada uno de los tiempos, en cada lote de producto fabricado y en cada uno de los tipos de envases evaluados junto con sus respectivos gráficos.

5.11.1 Identificación y Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato.

Identificación:

El espectro del estándar corresponde con el espectro de la muestra.

La identificación cumple en todos los lotes, en los diferentes tiempos de evaluación y en cada uno de los tipos de envase.

Cuantificación:

Tabla N°30 Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase PVC Ámbar Lote SN10001.

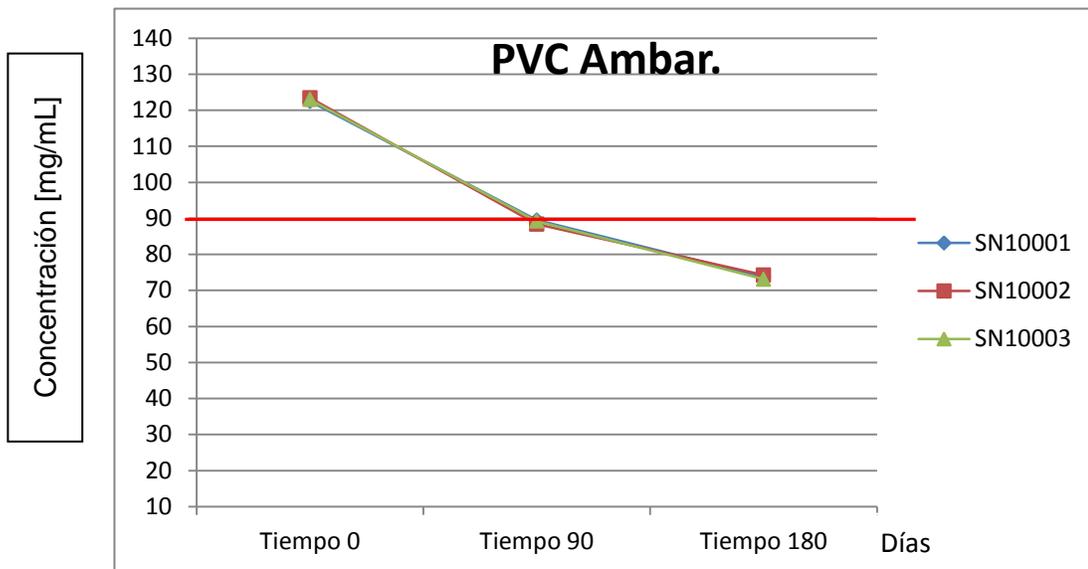
Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	40.57	40.82	121.7 %	122.5 %	0.9 %
	41.07		123.2 %		
90	29.50	29.84	88.5 %	89.5 %	1.6 %
	30.17		90.5 %		
180	24.70	24.59	74.1 %	73.8 %	0.7 %
	24.47		73.4 %		

**Tabla N°31 Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase PVC
Ámbar Lote SN10002.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	40.97	41.14	122.9 %	123.4 %	0.6 %
	41.30		123.9 %		
90	29.30	29.45	87.9 %	88.4 %	0.7 %
	29.60		88.8 %		
180	24.80	24.70	74.4 %	74.1 %	0.6 %
	24.60		73.8 %		

**Tabla N°32 Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase PVC
Ámbar Lote SN10003.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	40.67	40.99	122.0 %	122.9 %	1.1 %
	41.30		123.9 %		
90	29.57	29.74	88.7 %	89.2 %	0.8 %
	29.90		89.7 %		
180	24.30	24.37	72.9 %	73.1 %	0.4 %
	24.43		73.3 %		



Días	% SR/Lote		
	SN10001	SN10002	SN10003
Tiempo 0	122.5	123.4	122.9
Tiempo 90	89.5	88.4	89.2
Tiempo 180	73.8	74.1	73.1

Figura N°1. Estabilidad de Acido Glutámico Clorhidrato en PVC Ámbar

De acuerdo a las especificaciones para el Ácido Glutámico Clorhidrato en combinación con vitaminas, Se estipula el rango de no menos del 90.0 % y no más del 200 % de lo rotulado de ácido Glutámico Clorhidrato, para el caso del envase de PVC ámbar, se destaca el hecho que desde el análisis a 90 días presenta valores fuera de especificación llegando a valores de alrededor del 73 % sobre lo rotulado al finalizar los análisis, por lo que el envase no es apto para el acondicionamiento primario del Multivitamínico con ácido Glutámico Clorhidrato.

**Tabla N°33 Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase PVC
Transparente Lote SN10001.**

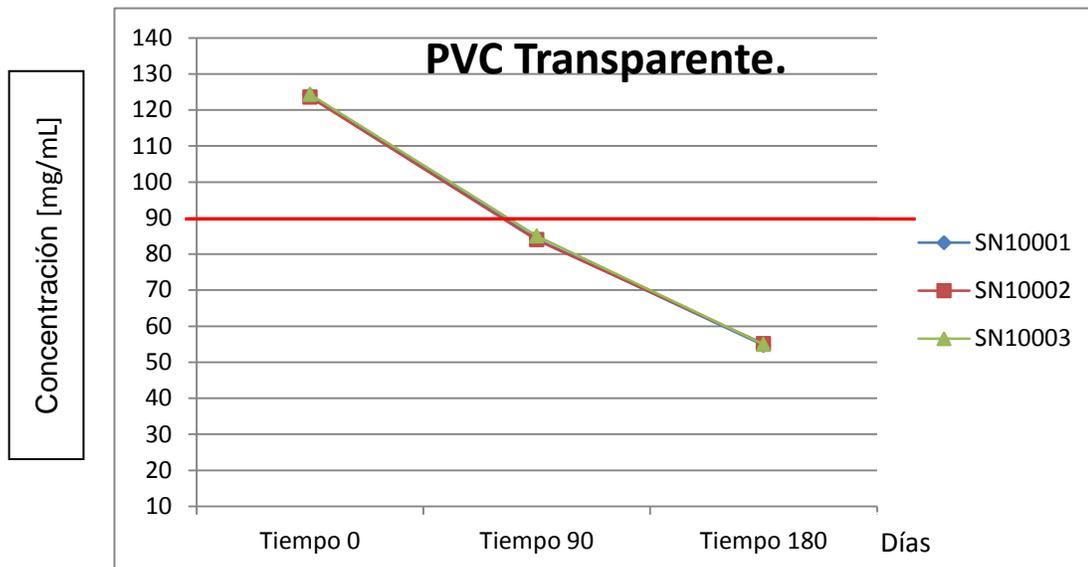
Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	45.91	45.96	123.96 %	124.12 %	0.2 %
	46.02		124.28 %		
90	31.23	31.16	84.33 %	84.15 %	0.3 %
	31.10		83.97 %		
180	20.40	20.24	55.09 %	54.66 %	1.1 %
	20.08		54.23 %		

**Tabla N°34 Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase PVC
Transparente Lote SN10002.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	46.04	45.73	124.32 %	123.5 %	0.9 %
	45.43		122.68 %		
90	30.80	31.06	83.18 %	83.89 %	1.2 %
	31.33		84.60 %		
180	20.20	20.40	54.55 %	55.10%	1.4 %
	20.61		55.65 %		

**Tabla N°35 Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase PVC
Transparente Lote SN10003.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	46.25	46.03	124.9 %	124.3 %	0.8 %
	45.82		123.7 %		
90	31.61	31.48	85.4 %	85.0 %	0.6 %
	31.35		84.7 %		
180	20.11	20.33	54.3 %	54.9 %	1.6 %
	20.56		55.5 %		



Días.	%SR/Lote	SN10001	SN10002	SN10003
Tiempo 0		124.12	123.5	124.3
Tiempo 90		84.15	83.9	85
Tiempo 180		54.66	55.1	54.92

Figura N°2. Estabilidad de Acido Glutámico Clorhidrato en PVC Transparente

De acuerdo a las especificaciones para el Ácido Glutámico Clorhidrato en combinación con vitaminas, Se estipula el rango de no menos del 90.0 % y no más del 200 % de lo rotulado de ácido Glutámico Clorhidrato, para el caso del envase de PVC Transparente, se destaca el hecho que desde el análisis a 90 días presenta valores fuera de especificación llegando a valores de alrededor del 54 % sobre lo rotulado al finalizar los análisis, por lo que el envase no es apto para el acondicionamiento primario del Multivitamínico con Acido Glutámico Clorhidrato .

**Tabla N°36 Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase
HDPE Pigmentado Blanco Lote SN10001.**

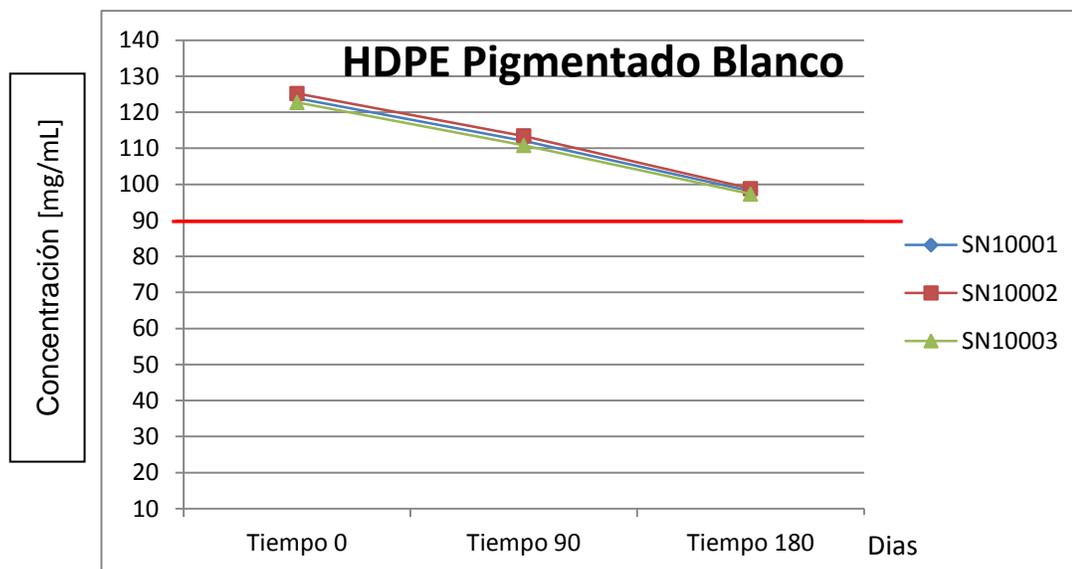
Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	40.93	41.3	122.8 %	123.9 %	1.3 %
	41.67		125.0 %		
90	36.90	37.37	110.7 %	112.1 %	1.8 %
	37.83		113.5 %		
180	33.17	32.70	99.5 %	98.1 %	2.0 %
	32.23		96.7 %		

**Tabla N°37 Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase
HDPE Pigmentado Blanco Lote SN10002.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	41.97	41.74	125.9 %	125.2 %	0.8 %
	41.50		124.5 %		
90	38.0	37.8	114.0 %	113.4 %	0.8 %
	37.6		112.8 %		
180	32.63	32.93	97.9 %	98.8 %	1.3 %
	33.23		99.7 %		

**Tabla N°38 Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase
HDPE Pigmentado Blanco Lote SN10003.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	40.57	40.90	121.7 %	122.7 %	1.2 %
	41.23		123.7 %		
90	36.70	36.93	110.1 %	110.8 %	0.9 %
	37.17		111.5 %		
180	32.63	32.43	97.9 %	97.3 %	0.9 %
	32.23		96.7 %		



Días.	% SR/Lote	SN10001	SN10002	SN10003
Tiempo 0		123.9	125.2	122.7
Tiempo 90		112.1	113.4	110.8
Tiempo 180		98.1	98.8	97.3

Figura N°3. Estabilidad de Acido Glutámico Clorhidrato en HDPE Pigmentado Blanco

De acuerdo a las especificaciones para el Ácido Glutámico Clorhidrato en combinación con vitaminas, se estipula el rango de no menos del 90.0 % y no más del 200 % de lo rotulado de ácido Glutámico Clorhidrato, para el caso del envase de HDPE Pigmentado Blanco se destaca el hecho que durante los tres tiempos de análisis mantiene la potencia dentro de los rangos de aceptación al finalizar los análisis, por lo que el envase es apto para el acondicionamiento primario del Multivitamínico con Acido Glutámico Clorhidrato.

Tabla N° 39 Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase HDPE Transparente Lote SN10001.

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	41.40	41.54	124.2 %	124.6 %	0.5 %
	41.67		125.0 %		
90	36.30	36.60	108.9 %	109.8 %	1.2 %
	36.90		110.7 %		
180	30.30	30.04	90.9 %	90.1 %	1.3 %
	29.77		89.3 %		

Tabla N°40 Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase HDPE Transparente Lote SN10002.

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	40.97	41.24	122.9 %	123.7 %	0.9 %
	41.5		124.5 %		
90	36.37	36.27	109.1 %	108.8 %	0.4 %
	36.17		108.5 %		
180	29.70	29.83	89.1 %	89.5 %	0.6 %
	29.97		89.9 %		

Tabla N°41 Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase HDPE transparente Lote SN10003.

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	41.17	41.30	123.5 %	123.9 %	0.5 %
	41.43		124.3 %		
90	36.40	36.03	109.2 %	108.1 %	1.4 %
	35.67		107.0 %		
180	29.93	29.73	89.8 %	89.2 %	1.0 %
	29.53		88.6 %		

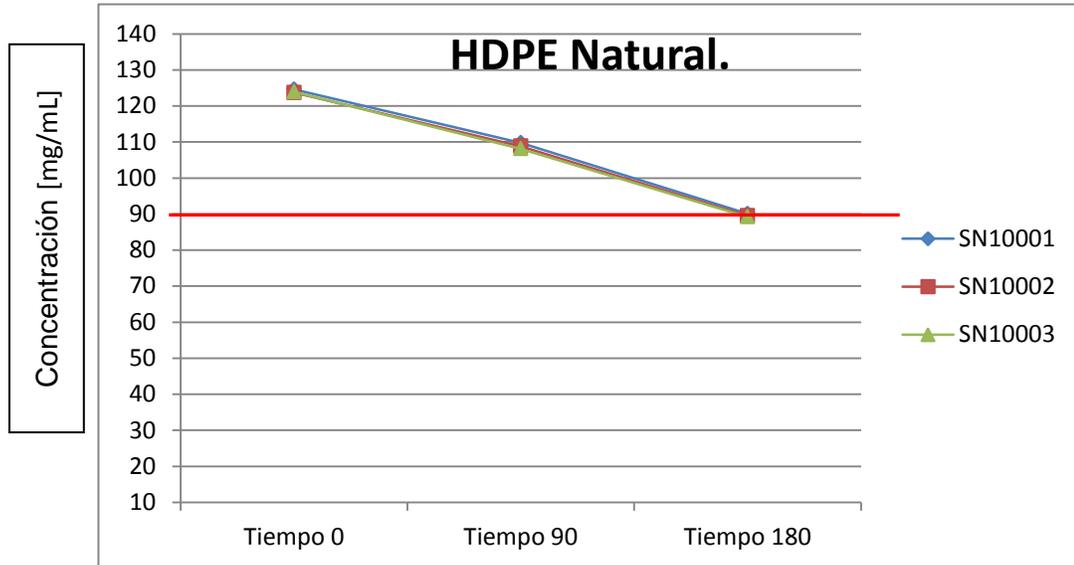


Figura N°4 Estabilidad de Acido Glutámico Clorhidrato en HDPE Natural

De acuerdo a las especificaciones para el Ácido Glutámico Clorhidrato en combinación con vitaminas, se estipula el rango de no menos del 90.0 % y no más del 200 % de lo rotulado de ácido Glutámico Clorhidrato, para el caso del envase de HDPE Natural se destaca el hecho que al final del análisis se obtienen valores alrededor del 89.0% quedando fuera del rango de aceptación, por lo que el envase no es apto para el acondicionamiento primario del Multivitamínico más Acido Glutámico Clorhidrato.

**Tabla N°42 Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase PET
Ámbar Lote SN10001.**

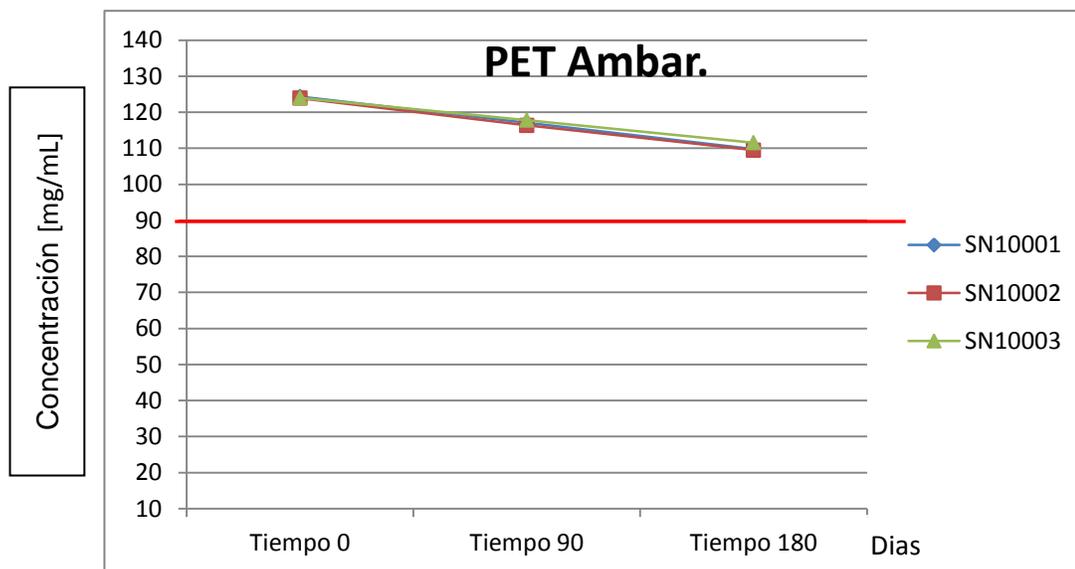
Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	41.30	41.45	123.9 %	124.4 %	0.5 %
	41.60		124.8 %		
90	39.33	78.06	118.0 %	117.1 %	1.1 %
	38.73		116.2 %		
180	36.53	36.60	109.6 %	109.8%	0.2 %
	36.67		110.0 %		

**Tabla No°43 Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase
PET Ámbar Lote SN10002.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	41.27	41.30	123.8 %	123.9 %	0.1 %
	41.33		124.0 %		
90	38.67	38.80	116.0 %	116.4 %	0.5 %
	38.93		116.8 %		
180	36.07	36.49	108.2 %	109.5 %	1.6 %
	36.90		110.7 %		

**Tabla N° 44 Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase PET
Ámbar Lote SN10003.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	41.17	41.35	123.5 %	124.0 %	0.6 %
	41.53		124.6 %		
90	38.97	39.27	116.9 %	117.8 %	1.1 %
	39.57		118.7 %		
180	36.97	37.19	110.9 %	111.6 %	0.9 %
	37.40		112.2 %		



% SR/Lote	SN10001	SN10002	SN10003
Tiempo 0	124.36	123.92	124.01
Tiempo 90	117.12	116.36	117.81
Tiempo 180	109.78	109.47	111.55

Figura N°5 Estabilidad de Acido Glutámico Clorhidrato en PET Ámbar.

De acuerdo a las especificaciones para el Ácido Glutámico Clorhidrato en combinación con vitaminas, se estipula el rango de no menos del 90.0 % y no más del 200 % de lo rotulado de Acido Glutámico Clorhidrato, para el caso del envase de PET Ámbar se destaca el hecho que durante los tres tiempos de análisis mantiene la potencia dentro de los rangos de aceptación, por lo que el envase es apto para el acondicionamiento primario del Multivitamínico con Acido Glutámico Clorhidrato.

**Tabla N° 45 Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase PET
Transparente Lote SN10001.**

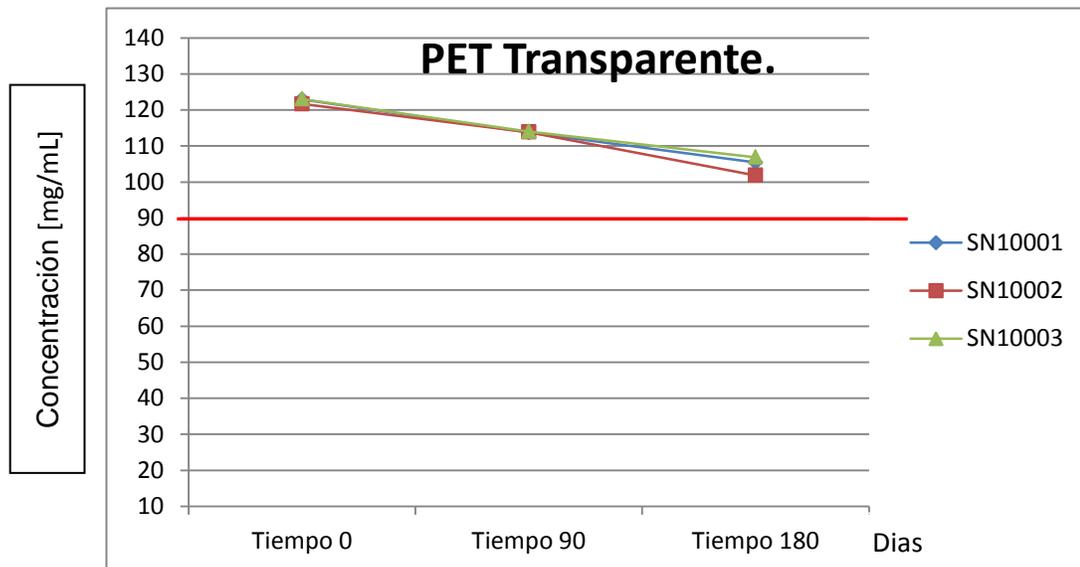
Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	45.66	45.50	123.29 %	122.88 %	0.5 %
	45.35		122.47 %		
90	41.68	42.10	112.55 %	113.7 %	1.4 %
	42.53		114.85 %		
180	38.92	39.04	105.09 %	105.42 %	0.4 %
	39.16		105.75 %		

**Tabla N°46 Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase
PET Transparente Lote SN10002.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	45.20	45.06	122.05 %	121.67 %	0.4 %
	44.92		121.29 %		
90	41.94	41.81	113.25 %	113.84 %	0.7 %
	42.38		114.43 %		
180	37.86	37.71	102.24 %	101.85 %	0.5 %
	37.57		101.46 %		

**Tabla N° 47 Cuantificación de Acido Glutámico Clorhidrato en envase PET
Transparente Lote SN10003.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	45.35	45.56	122.5 %	123.0 %	0.6 %
	45.76		123.6 %		
90	41.84	42.22	113.0 %	114.0 %	1.3 %
	42.59		115.0 %		
180	39.29	39.57	106.12 %	106.9 %	0.9 %
	39.84		107.6 %		



Días.	% SR/Lote	SN10001	SN10002	SN10003
Tiempo 0		122.9	121.7	123.0
Tiempo 90		113.7	113.8	114.0
Tiempo 180		105.4	101.9	106.9

Figura Nº 6 Estabilidad de Acido Glutámico Clorhidrato en PET Transparente

De acuerdo a las especificaciones para el Ácido Glutámico Clorhidrato en combinación con vitaminas, se estipula el rango de no menos del 90.0 % y no más del 200 % de lo rotulado de Acido Glutámico, para el caso del envase de PET Transparente se destaca el hecho que durante los tres tiempos de análisis mantiene la potencia dentro de los rangos de aceptación al finalizar los análisis, por lo que el envase es apto para el acondicionamiento primario del Multivitamínico con Ácido Glutámico Clorhidrato.

5.11.2 Identificación y Cuantificación de Tiamina Clorhidrato

Identificación:

El tiempo de retención del estándar de Tiamina Clorhidrato corresponde con el tiempo de retención de la muestra.

La identificación cumple en todos los lotes, en los diferentes tiempos de evaluación y en cada uno de los tipos de envase.

Cuantificación:

Las siguientes tablas muestran los resultados obtenidos en cuanto a contenido de Tiamina Clorhidrato por cada 5 mL de muestra y su respectivo porcentaje sobre lo rotulado.

Tabla N°48 Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase PVC Ámbar Lote SN10001.

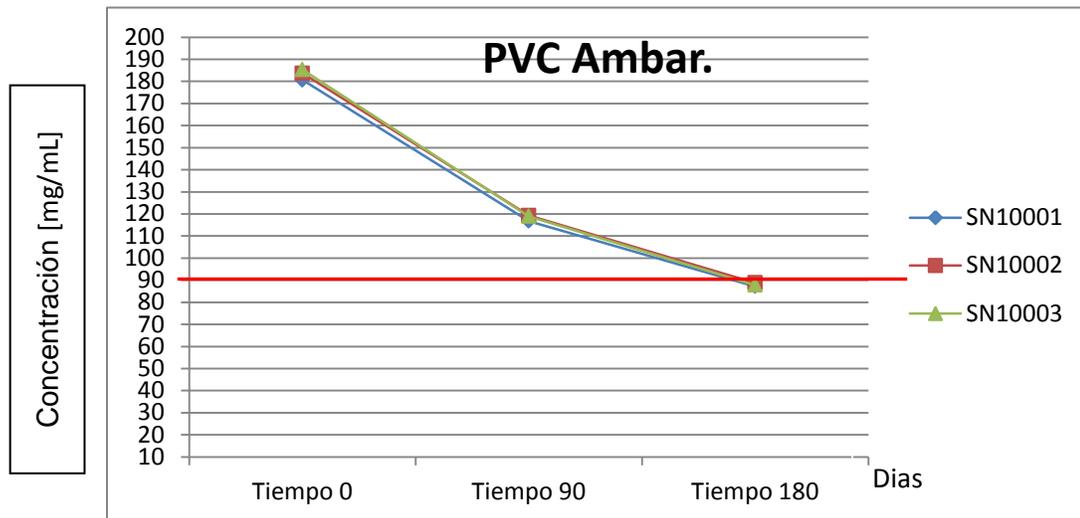
Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	4.11	4.07	182.1 %	180.6 %	1.2 %
	4.04		179.1 %		
90	2.66	2.63	117.8 %	116.7 %	1.3 %
	2.61		115.6 %		
180	1.95	1.97	86.3 %	87.2 %	1.6 %
	1.99		88.1 %		

**Tabla N° 49 Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase PVC Ámbar
Lote SN10002.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	4.18	4.14	185.1 %	183.6 %	1.2 %
	4.11		182.1 %		
90	2.73	2.69	120.9 %	119.2 %	2.0 %
	2.65		117.5 %		
180	2.03	2.00	90.0 %	88.8 %	1.9 %
	1.98		87.6 %		

**Tabla N°50 Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase PVC Ámbar
Lote SN10003.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	4.20	4.18	186.3 %	185.3 %	0.8 %
	4.16		184.3 %		
90	2.64	2.68	117.2 %	118.9 %	2.0 %
	2.72		120.6 %		
180	1.99	1.98	88.3 %	87.8 %	0.8 %
	1.97		87.3 %		



% sobre lo Rotulado	SN10001	SN10002	SN10003
Tiempo 0	180.6	183.6	185.3
Tiempo 90	116.7	119.2	118.9
Tiempo 180	87.2	88.8	87.8

Figura N°7 Estabilidad de Tiamina Clorhidrato en PVC Ámbar.

De acuerdo a las especificaciones para Tiamina Clorhidrato en combinación con vitaminas, la USP estipula el rango de no menos del 90.0 % y no más del 250 % de lo rotulado de Tiamina Clorhidrato. Para el caso del envase de PVC Ámbar, se destaca el hecho que al realizar el análisis de 180 días presenta valores fuera de especificación llegando a valores de alrededor del 87 % sobre lo rotulado, por lo que, el envase no es apto para el acondicionamiento primario del Multivitamínico con Acido Glutámico Clorhidrato.

**Tabla N°51 Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase PVC
Transparente Lote SN10001.**

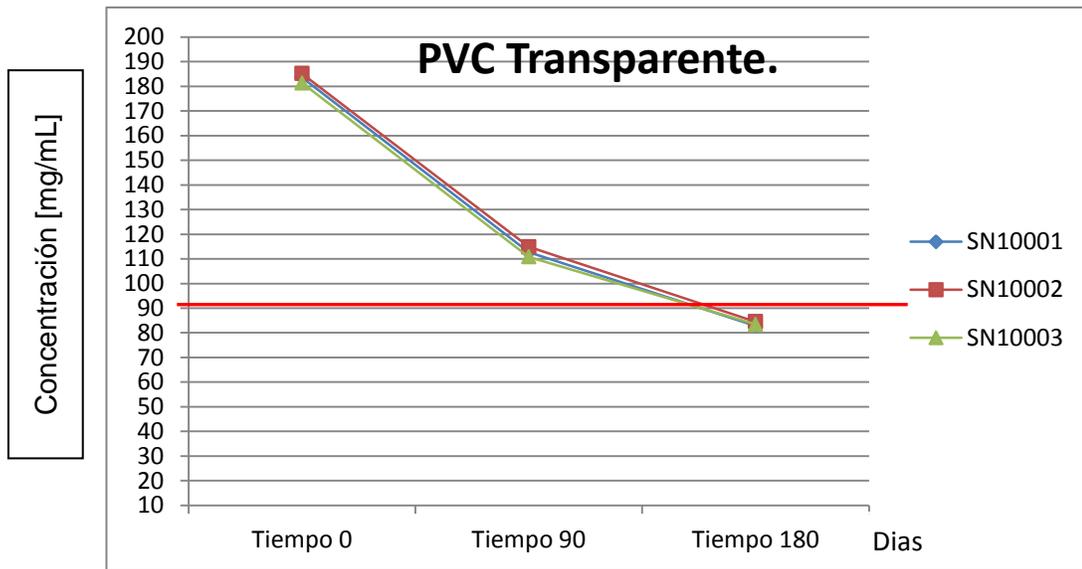
Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	4.12	4.14	182.8 %	183.6 %	0.6 %
	4.16		184.4 %		
90	2.52	2.51	111.6 %	112.7 %	0.7 %
	2.49		110.5 %		
180	1.88	1.87	83.5 %	82.8 %	1.2 %
	1.85		82.1 %		

**Tabla N°52 Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase PVC
Transparente Lote SN10002.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	4.15	4.14	184.0 %	185.1 %	0.8 %
	4.14		186.2 %		
90	2.56	2.59	113.4 %	114.9 %	1.8 %
	2.63		116.4 %		
180	1.93	1.91	85.6 %	84.5 %	1.8 %
	1.88		83.4 %		

**Tabla N° 53 Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase PVC
Transparente Lote SN10003.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	4.07	4.09	180.3 %	181.3 %	0.8 %
	4.11		182.3 %		
90	2.51	2.50	111.1 %	110.8 %	0.4 %
	2.49		110.5 %		
180	1.90	1.88	84.3 %	83.4 %	1.5 %
	1.86		82.5 %		



Días.	% SR/Lote	SN10001	SN10002	SN10003
Tiempo 0		183.6	185.1	181.3
Tiempo 90		112.7	114.9	110.8
Tiempo 180		82.8	84.5	83.4

Figura N°8 Estabilidad de Tiamina Clorhidrato en PVC Transparente.

De acuerdo a las especificaciones para Tiamina Clorhidrato en combinación con vitaminas, la USP estipula el rango de no menos del 90.0 % y no más del 250 % de lo rotulado de Tiamina Clorhidrato. Para el caso del envase de PVC Transparente se destaca el hecho que al realizar el análisis a 180 días presenta valores fuera de especificación llegando a valores de alrededor del 82 % sobre lo rotulado, por lo que, el envase no es apto para el acondicionamiento primario del Multivitamínicos con Acido Glutámico Clorhidrato.

**Tabla Nº 54 Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase HDPE
Pigmentado Blanco Lote SN10001.**

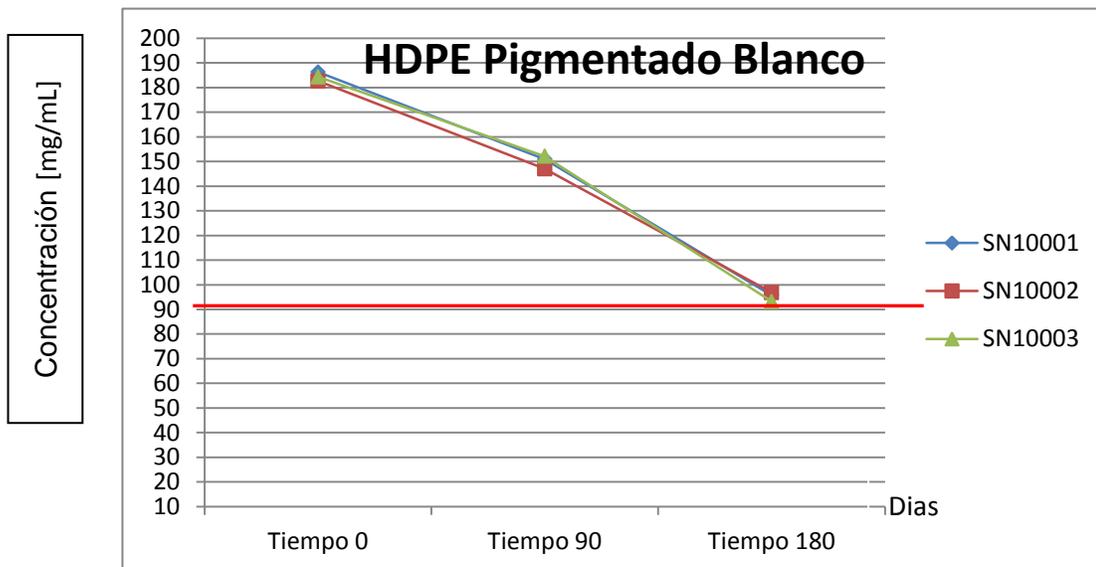
Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	4.22	4.20	187.0 %	186.2 %	0.6 %
	4.18		185.4 %		
90	3.41	3.40	151.2 %	150.9 %	0.3 %
	3.39		150.6 %		
180	2.13	2.16	94.5 %	95.7 %	1.8 %
	2.19		96.9 %		

**Tabla Nº55 Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase HDPE
Pigmentado Blanco Lote SN10002.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	4.14	4.12	183.4 %	182.6 %	0.6 %
	4.10		181.8 %		
90	3.34	3.31	148.3 %	147.0 %	1.3 %
	3.29		145.7 %		
180	2.21	2.18	97.9 %	96.8 %	1.6 %
	2.16		95.7 %		

**Tabla Nº 56 Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase HDPE
Pigmentado blanco Lote SN10003.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	4.13	4.16	182.9 %	184.3 %	1.1 %
	4.19		185.7 %		
90	3.46	3.43	153.6 %	152.1 %	1.4 %
	3.40		150.6 %		
180	2.12	2.10	94.1 %	93.2 %	1.4 %
	2.08		92.3 %		



% sobre lo Rotulado Días.	SN10001	SN10002	SN10003
Tiempo 0	186.2	182.6	184.3
Tiempo 90	150.9	147	152.1
Tiempo 180	95.7	96.8	93.2

Figura N°9 Estabilidad de Tiamina Clorhidrato en HDPE Pigmentado Blanco

De acuerdo a las especificaciones para Tiamina Clorhidrato en combinación con vitaminas, la USP estipula el rango de no menos del 90.0 % y no más del 250 % de lo rotulado de Tiamina Clorhidrato. Para el caso del envase de HDPE Pigmentado Blanco se destaca el hecho que al realizar el análisis a 180 días presenta valores dentro de lo aceptable llegando a valores de alrededor del 93 % sobre lo rotulado al finalizar los análisis, por lo que el envase es apto para el acondicionamiento primario del Multivitamínico con Acido Glutámico Clorhidrato.

Tabla N°57 Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase HDPE Natural Lote SN10001

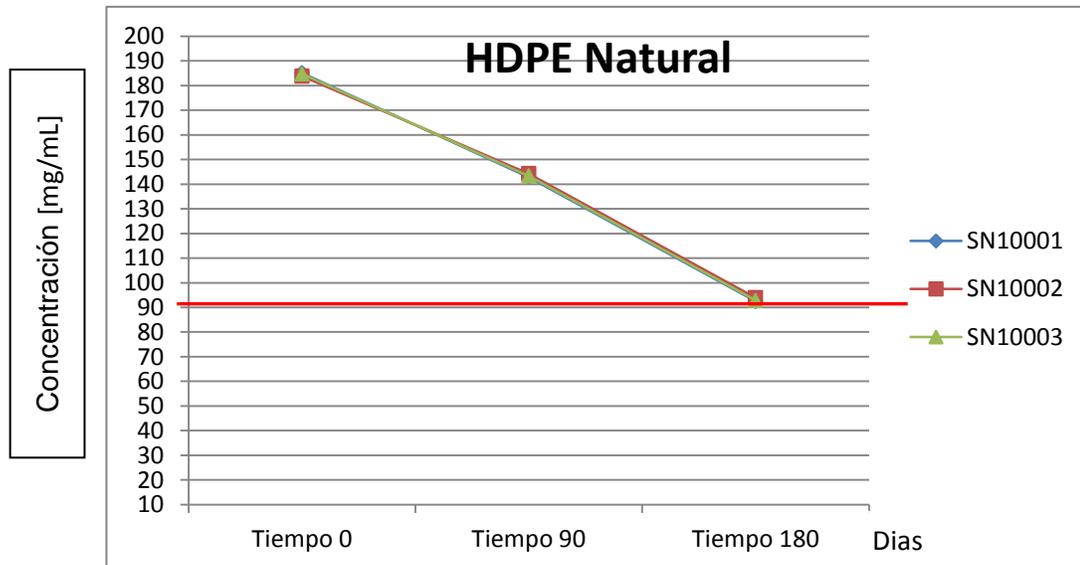
Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	4.15	4.17	184.2 %	185.1 %	0.7 %
	4.20		186.0 %		
90	3.20	3.22	141.9 %	142.8 %	0.9 %
	3.24		143.7 %		
180	2.11	2.08	93.6 %	92.4 %	1.8 %
	2.06		91.2 %		

Tabla N°58 Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase HDPE Natural Lote SN10002

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	4.11	4.15	182.1 %	183.8 %	1.3 %
	4.18		185.5 %		
90	3.29	3.25	145.9 %	144.2 %	1.7 %
	3.21		142.5 %		
180	2.10	2.12	93.0 %	93.9 %	1.4 %
	2.14		94.8 %		

Tabla N° 59 Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase HDPE Natural Lote SN10003

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	4.14	4.16	183.7 %	184.7 %	0.8 %
	4.19		185.7 %		
90	3.27	3.23	145.1 %	143.3 %	1.8 %
	3.19		141.5 %		
180	2.12	2.09	94.1 %	92.8 %	2.0 %
	2.06		91.5 %		



Días.	% SR/Lote	SN10001	SN10002	SN10003
Tiempo 0		185.1	183.8	184.7
Tiempo 90		142.8	144.2	143.3
Tiempo 180		92.4	93.9	92.8

Figura N°10 Estabilidad de Tiamina Clorhidrato en HDPE Natural

De acuerdo a las especificaciones para el Tiamina Clorhidrato en combinación con vitaminas, la USP estipula el rango de no menos del 90.0 % y no más del 250 % de lo rotulado de Tiamina Clorhidrato. Para el caso del envase de HDPE Natural se destaca el hecho que al realizar el análisis a 180 días presenta valores dentro de lo aceptable llegando a valores de alrededor del 92 % sobre lo rotulado, por lo que, el envase es apto para el acondicionamiento primario del Multivitamínico con Acido Glutámico Clorhidrato.

**Tabla N°60 Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase PET Ámbar
Lote SN10001.**

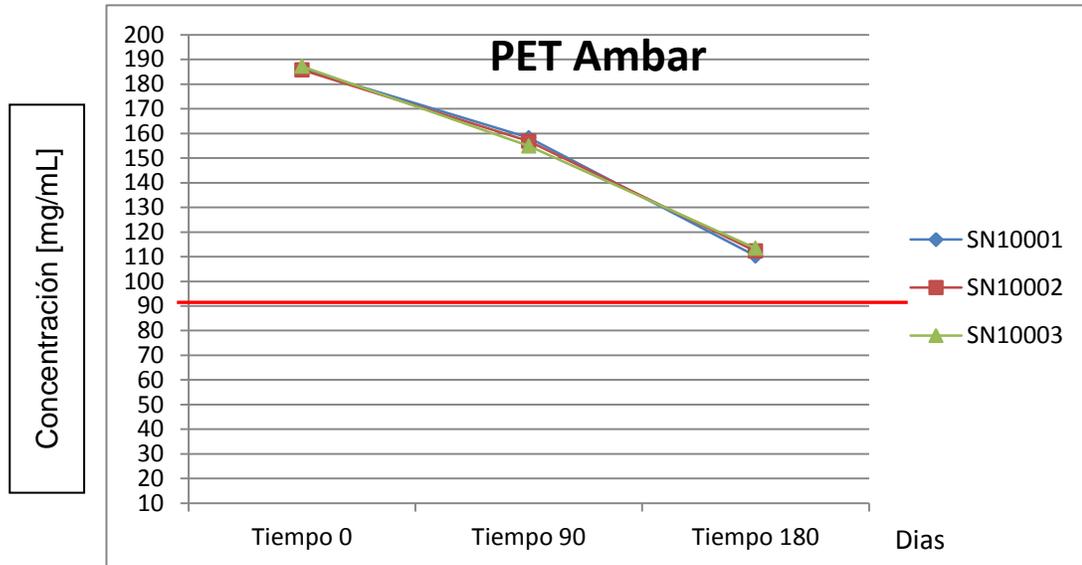
Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	4.16	4.19	184.9 %	186.2 %	1.0 %
	4.22		187.5 %		
90	3.60	3.57	159.4 %	158.2 %	1.1 %
	3.54		157.0 %		
180	2.51	2.48	111.4 %	110.2 %	1.5 %
	2.46		109.0 %		

**Tabla N°61 Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase PET Ámbar
Lote SN10002.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	4.20	4.19	186.4 %	185.7 %	0.5 %
	4.17		185.0 %		
90	3.54	3.53	157.1 %	156.8 %	0.3 %
	3.53		156.5 %		
180	2.50	2.53	110.9 %	112.2 %	1.6 %
	2.56		113.5 %		

**Tabla N°62 Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase PET Ámbar
Lote SN10003.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	4.19	4.22	185.8 %	187.2 %	1.1 %
	4.25		188.6 %		
90	3.52	3.50	155.9 %	154.9 %	0.9 %
	3.47		153.9 %		
180	2.53	2.56	112.0 %	113.4 %	1.7 %
	2.59		114.8 %		



Días.	% SR/Lote	SN10001	SN10002	SN10003
Tiempo 0		186.1	185.7	187.2
Tiempo 90		158.2	156.8	154.9
Tiempo 180		110.2	112.2	113.4

Figura N°11 Estabilidad de Tiamina Clorhidrato en PET Ámbar.

De acuerdo a las especificaciones para el Tiamina Clorhidrato en combinación con vitaminas, la USP estipula el rango de no menos del 90.0 % y no más del 250 % de lo rotulado de Clorhidrato. Para el caso del envase PET Ámbar se destaca el hecho que al realizar el análisis a 180 días presenta valores dentro de lo aceptable llegando a valores de alrededor del 110 % sobre lo rotulado al finalizar los análisis, por lo que el envase es apto para el acondicionamiento primario del Multivitamínico con Acido Glutámico Clorhidrato.

**Tabla N°63 Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase PET
Transparente Lote SN10001**

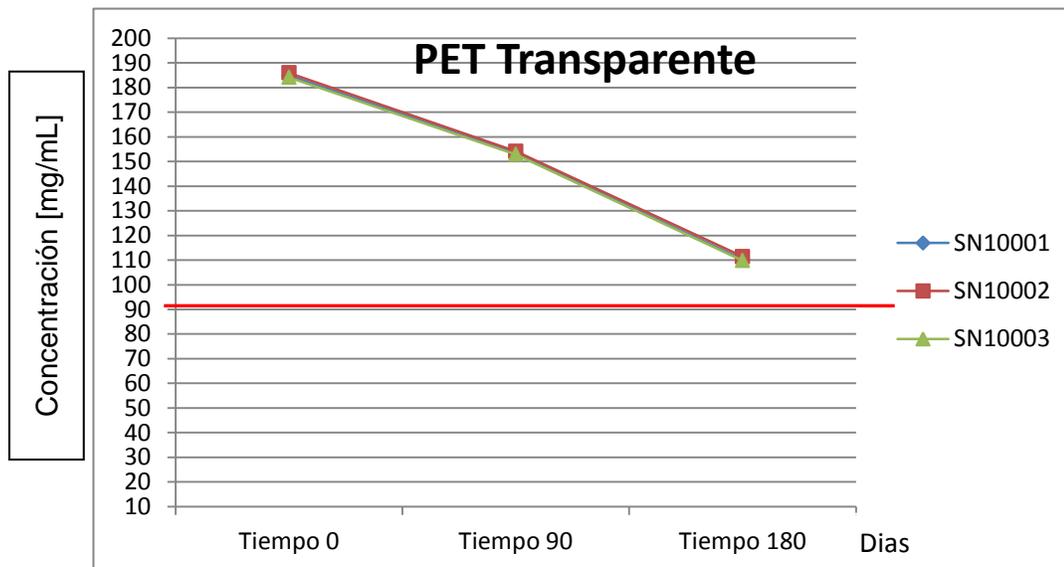
Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	4.13	4.17	183.1 %	184.8 %	1.3 %
	4.21		186.5 %		
90	3.48	3.46	154.3 %	153.2 %	1.0 %
	3.43		152.1 %		
180	2.46	2.49	109.2 %	110.3 %	1.4 %
	2.51		111.4 %		

**Tabla N°64 Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase PET
Transparente Lote SN10002.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	4.20	4.19	186.8 %	185.9 %	0.7 %
	4.17		185.0 %		
90	3.45	3.48	152.9 %	154.1 %	1.1 %
	3.50		155.3 %		
180	2.48	2.51	110.1 %	111.4 %	1.7 %
	2.54		112.7 %		

**Tabla N°65 Cuantificación de Tiamina Clorhidrato en envase PET
Transparente Lote SN10003.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	4.19	4.15	185.8 %	184.1 %	1.3 %
	4.11		182.4 %		
90	3.46	3.45	153.6 %	152.9 %	0.6 %
	3.43		152.2 %		
180	2.48	2.48	110.0 %	109.8 %	0.3 %
	2.47		109.6 %		



% SR/Lote	SN10001	SN10002	SN10003
Tiempo 0	184.8	185.9	184.1
Tiempo 90	153.2	154.1	152.9
Tiempo 180	110.3	111.4	109.8

Figura N°12 Estabilidad de Tiamina Clorhidrato en PET Transparente

De acuerdo a las especificaciones para el Tiamina Clorhidrato en combinación con vitaminas, la USP estipula el rango de no menos del 90.0 % y no más del 250 % de lo rotulado de Tiamina Clorhidrato. Para el caso del envase PET Transparente se destaca el hecho que al realizar el análisis a 180 días presenta valores dentro de lo aceptable llegando a valores de alrededor del 110 % sobre lo rotulado al finalizar los análisis, por lo que, el envase es apto para el acondicionamiento primario del Multivitamínico con Acido Glutámico Clorhidrato.

5.11.3 Identificación y Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato

Identificación:

El tiempo de retención del estándar de Piridoxina Clorhidrato corresponde con el tiempo de retención de la muestra.

La identificación cumple en todos los lotes, en los diferentes tiempos de evaluación y en cada uno de los tipos de envase.

Cuantificación:

Las siguientes tablas muestran los resultados obtenidos en cuanto a contenido de Piridoxina Clorhidrato por cada 5 mL de muestra y su respectivo porcentaje sobre lo rotulado.

Tabla N°66 Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase PVC Ámbar Lote SN10001

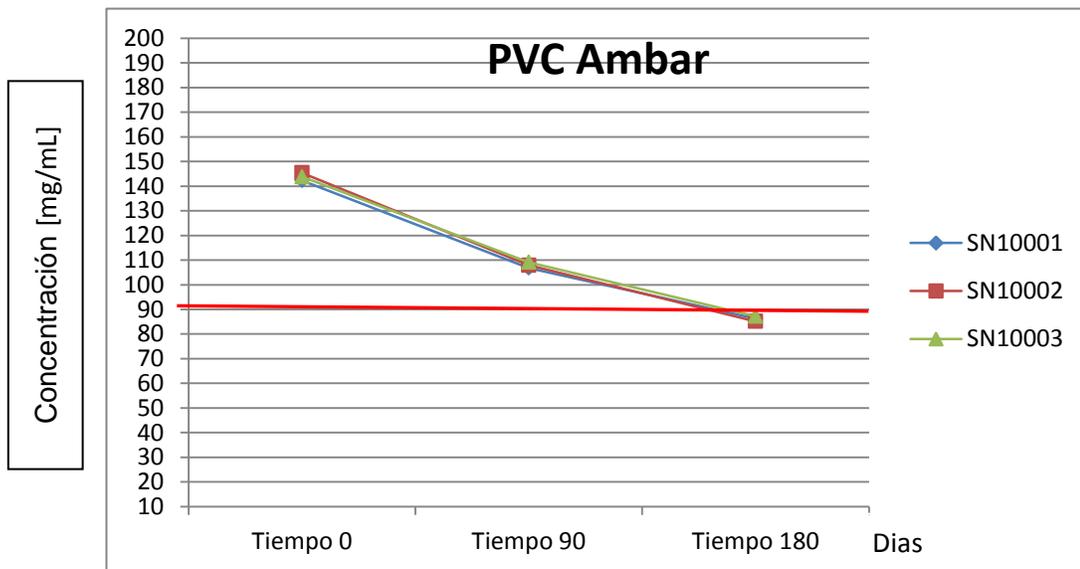
Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	5.22	5.18	143.5 %	142.3 %	1.2 %
	5.14		141.1 %		
90	3.85	3.89	105.7 %	106.8 %	1.5 %
	3.93		107.9 %		
180	3.11	3.14	85.4 %	86.3 %	1.5 %
	3.18		87.2 %		

**Tabla N°67 Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase PVC Ámbar
Lote SN10002**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	5.27	5.30	144.8 %	145.4 %	0.6 %
	5.32		146.0 %		
90	3.96	3.93	108.8 %	107.9 %	1.2 %
	3.89		107.0 %		
180	3.14	3.1	86.3 %	85.1 %	2.0 %
	3.05		83.9 %		

**Tabla N°68 Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase PVC Ámbar
Lote SN10003**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	5.21	5.24	143.0 %	143.8 %	0.8 %
	5.26		144.6 %		
90	3.95	3.97	108.5 %	109.1 %	0.8 %
	3.99		109.7 %		
180	3.21	3.18	88.1 %	87.2 %	1.5 %
	3.14		86.3 %		



Días.	% SR/Lote	SN10001	SN10002	SN10003
Tiempo 0		142.3	145.4	143.8
Tiempo 90		106.8	107.9	109.1
Tiempo 180		86.3	85.1	87.2

Figura N°13 Estabilidad de Piridoxina Clorhidrato en PVC Ámbar.

De acuerdo a las especificaciones para el Piridoxina Clorhidrato en combinación con vitaminas, la USP estipula el rango de no menos del 90.0 % y no más del 150 % de lo rotulado de Piridoxina Clorhidrato. Para el caso del envase de PVC Ámbar se destaca el hecho que al realizar el análisis a 180 días presenta valores fuera de especificación llegando a valores de alrededor del 85 % sobre lo rotulado al finalizar los análisis, por lo que, el envase no es apto para el acondicionamiento primario del Multivitamínico con Acido Glutámico Clorhidrato.

**Tabla N° 69 Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase PVC
Transparente Lote SN10001.**

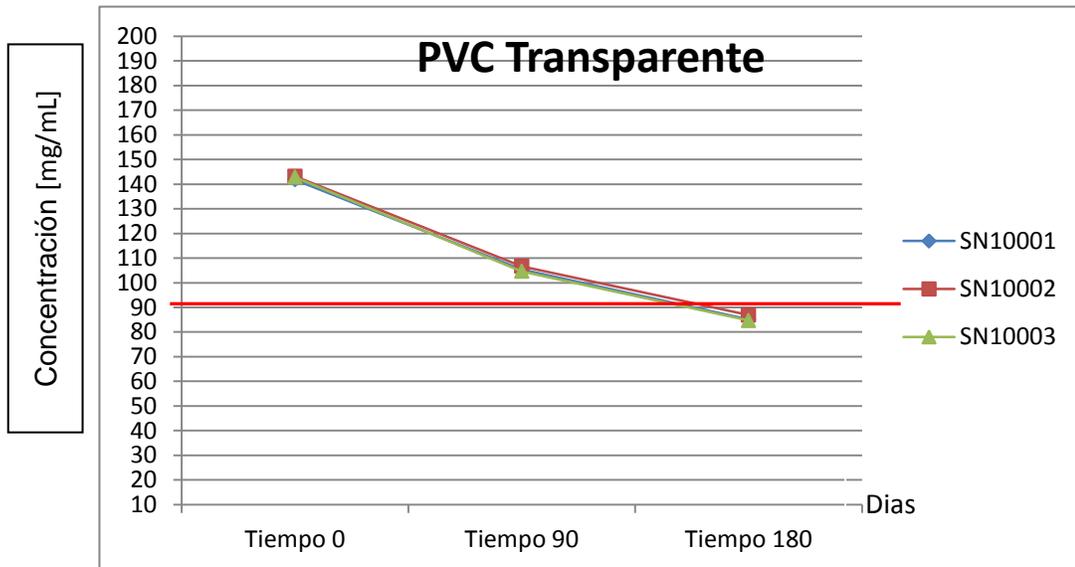
Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	5.19	5.17	142.5 %	141.8 %	0.7 %
	5.14		141.1 %		
90	3.79	3.84	104.1 %	105.3 %	1.6 %
	3.88		106.5 %		
180	3.13	3.10	86.0 %	85.1 %	1.5 %
	3.06		84.2 %		

**Tabla N°70 Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase PVC
Transparente Lote SN10002**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	5.17	5.21	142.0 %	143.1 %	1.1 %
	5.25		144.2 %		
90	3.85	3.89	105.8 %	106.7 %	1.2 %
	3.92		107.6 %		
180	3.12	3.16	85.8 %	86.9 %	1.8 %
	3.20		88.0 %		

**Tabla N°71 Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase PVC
Transparente Lote SN10003**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	5.17	5.20	141.9 %	142.8 %	0.9 %
	5.23		143.7 %		
90	3.83	3.81	105.3 %	104.6 %	0.9 %
	3.78		103.9 %		
180	3.11	3.0	85.5 %	84.7 %	1.3 %
	3.05		83.9 %		



Días.	% SR/Lote	SN10001	SN10002	SN10003
Tiempo 0		141.8	143.1	142.8
Tiempo 90		105.3	106.7	104.6
Tiempo 180		85.1	86.9	84.7

Figura N°14: Estabilidad de Piridoxina Clorhidrato en PVC Transparente

De acuerdo a las especificaciones para el Piridoxina Clorhidrato en combinación con vitaminas, la USP estipula el rango de no menos del 90.0 % y no más del 150 % de lo rotulado de Piridoxina Clorhidrato. Para el caso del envase de PVC Transparente se destaca el hecho que al realizar el análisis a 180 días presenta valores fuera de especificación llegando a valores de alrededor del 84 % sobre lo rotulado al finalizar los análisis, por lo que el envase no es apto para el acondicionamiento primario del Multivitamínico con Acido Glutámico Clorhidrato.

**Tabla N°72 Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase HDPE
Pigmentado Blanco Lote SN10001**

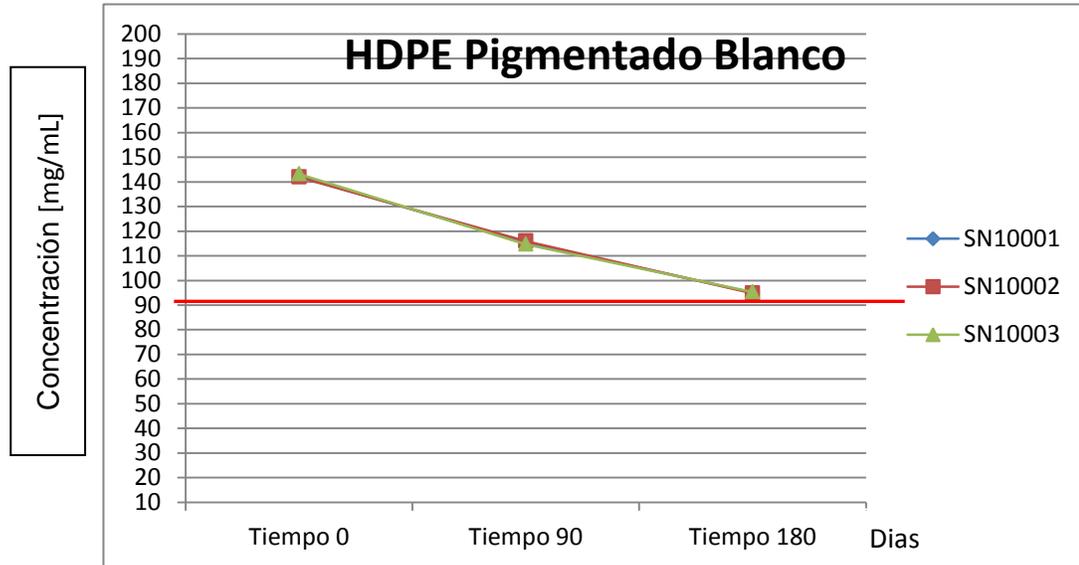
Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	5.14	5.18	141.1 %	142.3 %	1.2 %
	5.22		143.5 %		
90	4.24	4.20	116.5 %	115.3 %	1.5 %
	4.15		114.1 %		
180	3.51	3.46	96.3 %	95.0 %	1.9%
	3.41		93.7 %		

**Tabla N°73 Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase HDPE
Pigmentado Blanco Lote SN10002**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	5.19	5.17	142.5 %	141.9 %	0.6 %
	5.15		141.3 %		
90	4.18	4.22	114.9 %	116.0 %	1.3 %
	4.26		117.1 %		
180	3.47	3.45	95.3 %	94.8 %	0.7 %
	3.43		94.3 %		

**Tabla N° 74 Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase HDPE
Pigmentado Blanco Lote SN10003**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	5.19	5.21	142.5 %	143.2 %	0.7 %
	5.24		143.9 %		
90	4.12	4.18	113.1 %	114.7 %	2.0 %
	4.24		116.3 %		
180	3.44	3.47	94.5 %	95.3 %	1.2 %
	3.50		96.1 %		



Días.	% SR/Lote	SN10001	SN10002	SN10003
Tiempo 0		142.3	141.9	143.2
Tiempo 90		115.3	116.0	114.7
Tiempo 180		95.0	94.8	95.3

Figura N°15: Estabilidad de Piridoxina Clorhidrato en HDPE Pigmentado Blanco

De acuerdo a las especificaciones para el Piridoxina Clorhidrato en combinación con vitaminas, la USP estipula el rango de no menos del 90.0 % y no más del 150 % de lo rotulado de Piridoxina Clorhidrato. Para el caso del envase HDPE Pigmentado Blanco se destaca el hecho que al realizar el análisis a 180 días presenta valores dentro de lo aceptable llegando a valores de alrededor del 94 % sobre lo rotulado al finalizar los análisis, por lo que, el envase es apto para el acondicionamiento primario del Multivitamínico con Acido Glutámico Clorhidrato.

**Tabla N°75 Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase HDPE
Natural Lote SN10001**

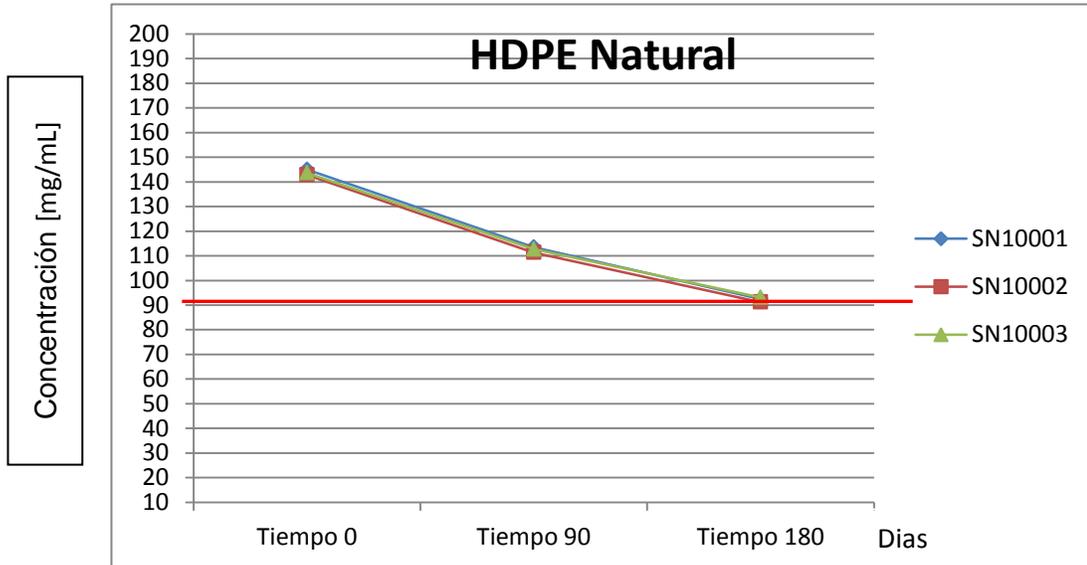
Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	5.25	5.28	144.1 %	145.0 %	0.9 %
	5.32		145.9 %		
90	4.09	4.14	112.2 %	113.5 %	1.6 %
	4.18		114.8 %		
180	3.33	3.36	91.5 %	92.4 %	1.4 %
	3.40		93.3 %		

**Tabla N°76 Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase HDPE
Natural Lote SN10002.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	5.14	5.20	141.3 %	142.8 %	1.5 %
	5.26		144.3 %		
90	4.09	4.05	112.4 %	111.3 %	1.4 %
	4.01		110.2 %		
180	3.30	3.33	90.5 %	92.4 %	1.1 %
	3.35		91.9 %		

**Tabla N°77 Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase HDPE
Natural Lote SN10003.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	5.18	5.23	142.1 %	143.6 %	1.5 %
	5.29		145.1 %		
90	4.15	4.11	113.9 %	112.7 %	1.5 %
	4.06		111.5 %		
180	3.35	3.39	92.0 %	93.1 %	1.7 %
	3.43		94.2 %		



% SR/Lote	SN10001	SN10002	SN10003
Días.			
Tiempo 0	145.0	142.8	143.6
Tiempo 90	113.5	111.3	112.7
Tiempo 180	92.4	91.2	93.1

Figura N°16: Estabilidad de Piridoxina Clorhidrato en HDPE Natural

De acuerdo a las especificaciones para el Piridoxina Clorhidrato en combinación con vitaminas, la USP estipula el rango de no menos del 90.0 % y no más del 150 % de lo rotulado de Piridoxina Clorhidrato. Para el caso del envase de HDPE Natural se destaca el hecho que al realizar el análisis a 180 días presenta valores dentro de lo aceptable llegando a valores de alrededor del 91 % sobre lo rotulado al finalizar los análisis, por lo que el envase es apto para el acondicionamiento primario del Multivitamínico con Acido Glutámico Clorhidrato.

**Tabla N°78 Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase PET Ámbar
Lote SN10001.**

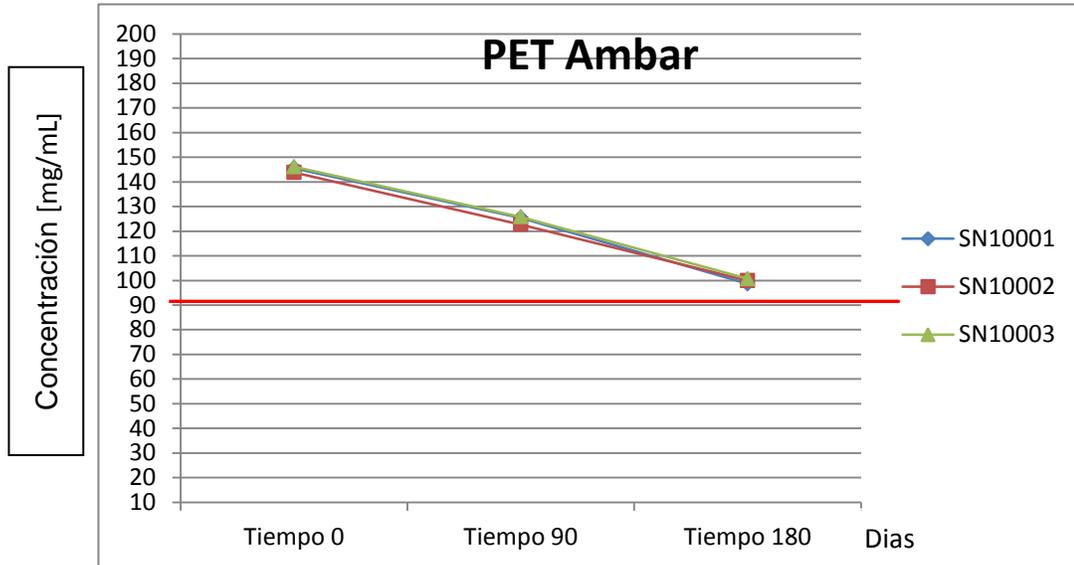
Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	5.28	5.30	145.0 %	145.5 %	0.5 %
	5.32		146.1 %		
90	4.62	4.57	126.8 %	125.4 %	1.6 %
	4.52		124.0 %		
180	3.63	3.59	99.7 %	98.6 %	1.6 %
	3.55		97.5 %		

**Tabla N° 79 Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase PET Ámbar
Lote SN10002.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	5.27	5.24	144.7 %	143.8 %	0.9 %
	5.20		142.9 %		
90	4.50	4.47	123.6 %	122.7 %	1.0 %
	4.44		121.8 %		
180	3.68	3.64	100.9 %	99.9 %	1.4 %
	3.60		98.9 %		

**Tabla N°80 Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase PET Ámbar
Lote SN10003.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	5.38	5.33	147.7 %	146.1 %	1.5 %
	5.27		144.5 %		
90	4.52	4.59	124.0 %	125.8 %	2.0 %
	4.65		127.6 %		
180	3.69	3.67	101.2 %	100.7 %	0.7 %
	3.65		100.2 %		



Días.	% SR/Lote	SN10001	SN10002	SN10003
Tiempo 0		145.5	143.8	146.1
Tiempo 90		125.4	122.7	125.8
Tiempo 180		98.6	99.9	100.7

Figura N°17: Estabilidad de Piridoxina Clorhidrato en PET Ámbar

De acuerdo a las especificaciones para el Piridoxina Clorhidrato en combinación con vitaminas, la USP estipula el rango de no menos del 90.0 % y no más del 150 % de lo rotulado de Piridoxina Clorhidrato. Para el caso del envase de PET Ámbar se destaca el hecho que al realizar el análisis a 180 días presenta valores dentro de lo aceptado llegando a valores de alrededor del 98 % sobre lo rotulado al finalizar los análisis, por lo que el envase es apto para el acondicionamiento primario del Multivitamínico con Acido Glutámico Clorhidrato.

**Tabla N°81 Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase PET
Transparente Lote SN10001.**

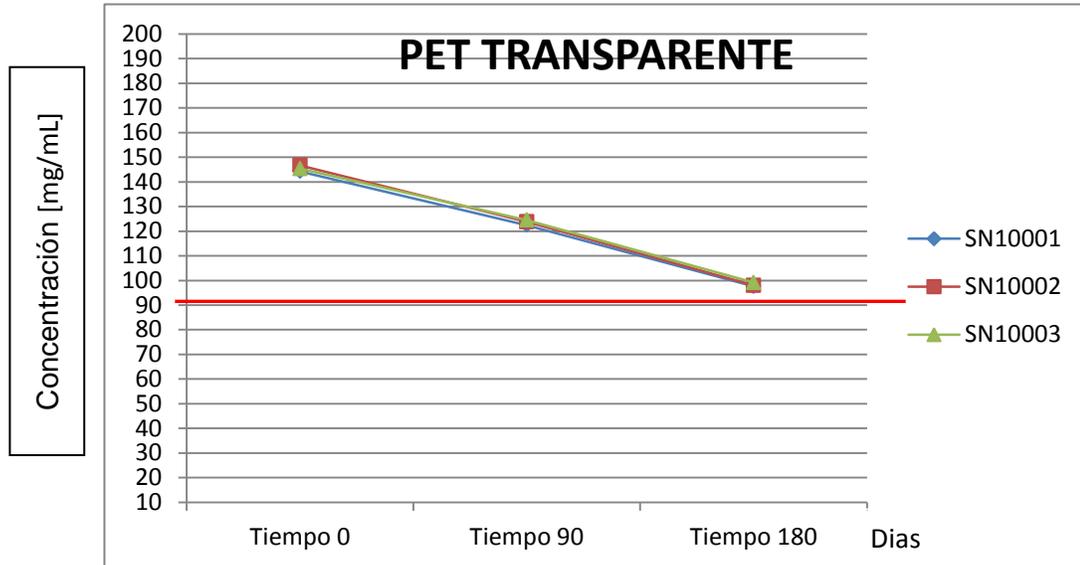
Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	5.21	5.25	143.1 %	144.2 %	1.1 %
	5.29		145.3 %		
90	4.51	4.46	123.8 %	122.4 %	1.6 %
	4.41		121.0 %		
180	3.51	3.56	96.3 %	97.6 %	1.9 %
	3.60		98.9 %		

**Tabla N°82 Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase PET
Transparente Lote SN10002.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	5.29	5.33	145.1 %	146.7 %	1.5 %
	5.40		148.3 %		
90	4.45	4.36	122.2 %	123.8 %	1.8 %
	4.27		125.4 %		
180	3.62	3.57	99.3 %	98.0 %	1.9 %
	3.52		96.7 %		

**Tabla N°83 Cuantificación de Piridoxina Clorhidrato en envase PET
Transparente Lote SN10003.**

Tiempo (días)	Contenido mg / 5 mL	Promedio Contenido mg / 5 mL	Porcentaje sobre lo rotulado	Promedio del Porcentaje sobre lo rotulado	%RSD (Desviación Media Estándar)
0	5.26	5.30	144.2 %	145.3 %	1.1 %
	5.33		146.4 %		
90	4.57	4.54	125.3 %	124.5 %	0.9 %
	4.51		123.7 %		
180	3.58	3.61	98.4 %	99.1 %	1.0 %
	3.64		99.8 %		



Días.	% SR/Lote	SN10001	SN10002	SN10003
Tiempo 0		144.2	146.7	145.3
Tiempo 90		122.4	123.8	124.5
Tiempo 180		97.6	98	99.1

Figura N°18: Estabilidad de Piridoxina Clorhidrato en PET Transparente

De acuerdo a las especificaciones para el Piridoxina Clorhidrato en combinación con vitaminas, la USP estipula el rango de no menos del 90.0 % y no más del 150 % de lo rotulado de Piridoxina Clorhidrato. Para el caso del envase de PET Transparente se destaca el hecho que al realizar el análisis a 180 días presenta valores dentro de especificación llegando a valores de alrededor del 97 % sobre lo rotulado al finalizar los análisis, por lo que, el envase es apto para el acondicionamiento primario del Multivitamínico con Acido Glutámico Clorhidrato.

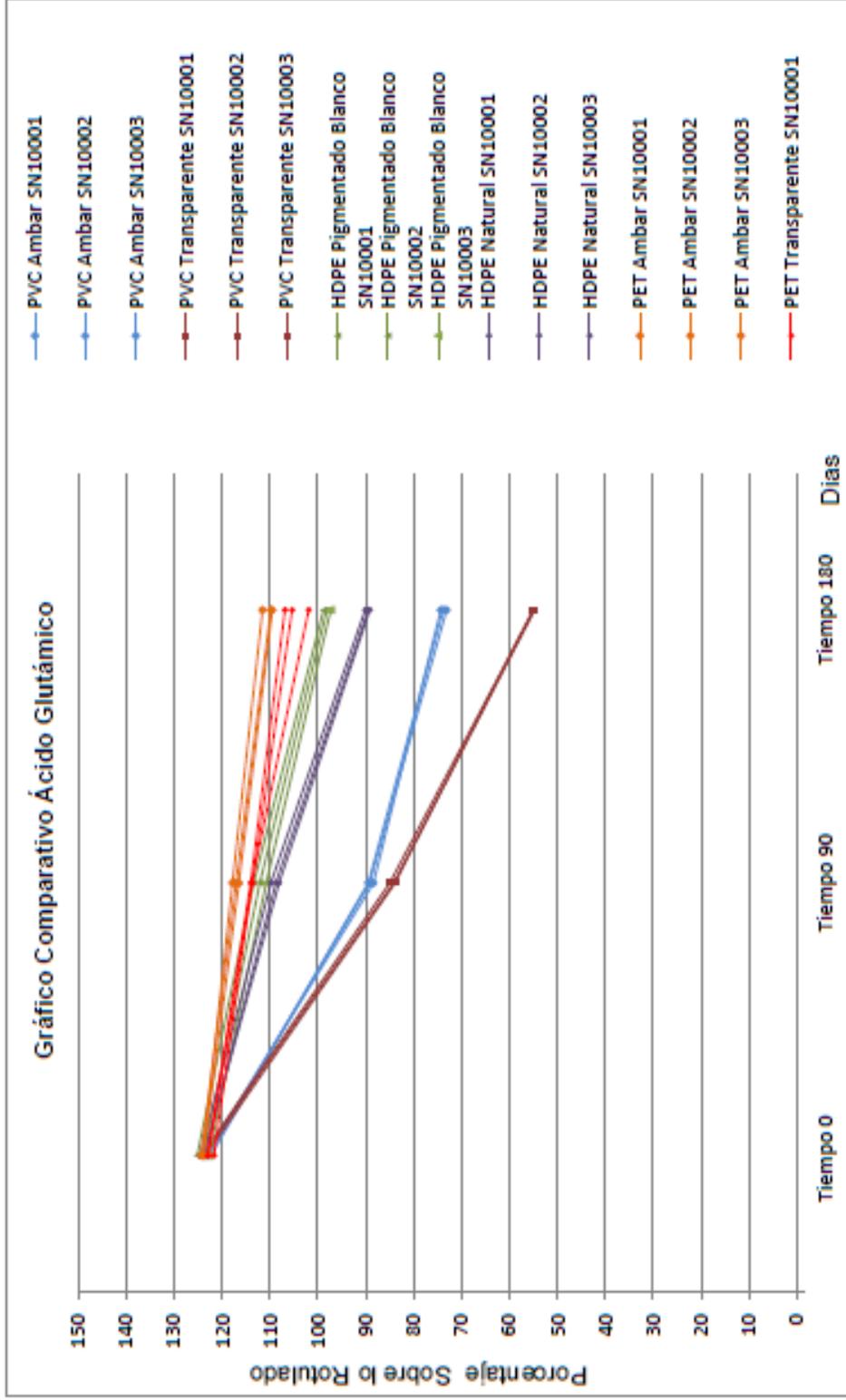


FIGURA N°19 Gráfico comparativo del estudio de estabilidad acelerada del Ácido Glutámico Clorhidrato en los diferentes tiempos y en los diferentes tipos de envases.

Análisis de resultados del gráfico comparativo del Ácido Glutámico Clorhidrato

De acuerdo a las especificaciones para el Ácido Glutámico Clorhidrato en combinación con vitaminas, la USP estipula el rango de no menos del 90.0 % y no más del 200 % sobre lo rotulado de Ácido Glutámico Clorhidrato. Como se puede ver en el gráfico, a partir de los resultados obtenidos en el análisis de los seis tipos de envases sometidos a estudios de estabilidad acelerada según norma RTCA 11.01.04:09 únicamente tres envases pudieron conservar las propiedades de este principio activo dentro de las especificaciones que exige la Farmacopea de los Estados Unidos ⁽⁵⁾, los cuales fueron el HDPE Pigmentado Blanco, el PET Transparente y el PET Ámbar, siendo este último envase el que conservó mejor las propiedades de este activo.

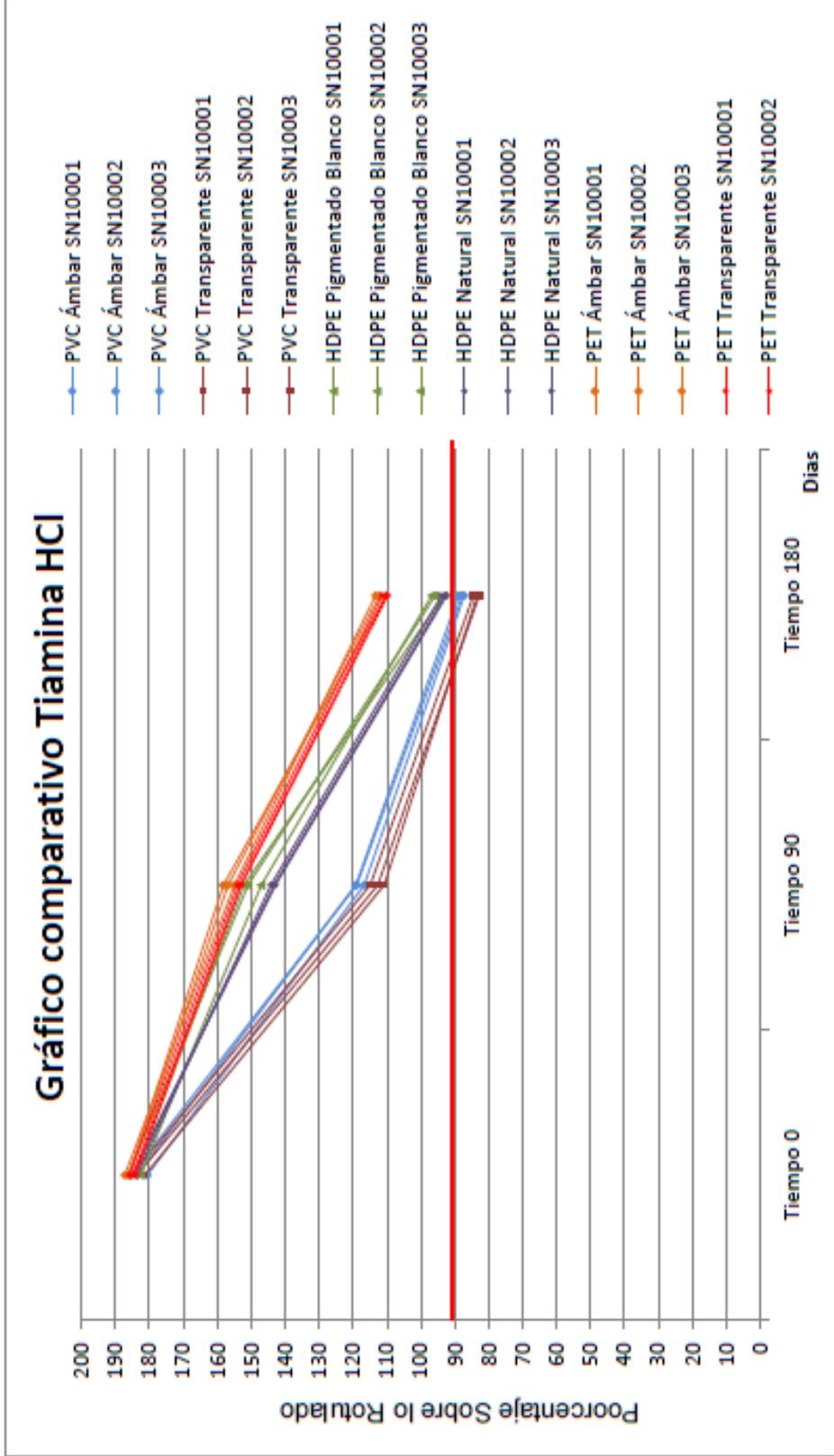


FIGURA N°20 Grafico comparativo del estudio de estabilidad acelerada de la Tiamina Clorhidrato en los diferentes tiempos y en los diferentes tipos de envases.

Análisis de resultados del gráfico comparativo de Tiamina Clorhidrato

De acuerdo a las especificaciones para la Tiamina Clorhidrato en combinación con otras vitaminas, la USP estipula el rango de no menos del 90.0 % y no más del 250 % sobre lo rotulado de Tiamina Clorhidrato. Como se puede ver en el gráfico, a partir de los resultados obtenidos en el análisis de los seis tipos de envases sometidos a estudios de estabilidad acelerada según norma RTCA 11.01.04:09. únicamente dos envases no pudieron conservar las propiedades de este principio activo dentro de las especificaciones que exige la Farmacopea de los Estados Unidos ⁽⁵⁾, los cuales fueron el PVC Ámbar y el PVC Transparente dando valores inferiores al 90.0%. El HDPE pigmentado blanco y el HDPE natural dieron valores dentro del rango permitido pero muy cerca del límite inferior mientras que, el PET Ámbar y el PET Transparente fueron los que mejor conservaron las propiedades de la Tiamina Clorhidrato

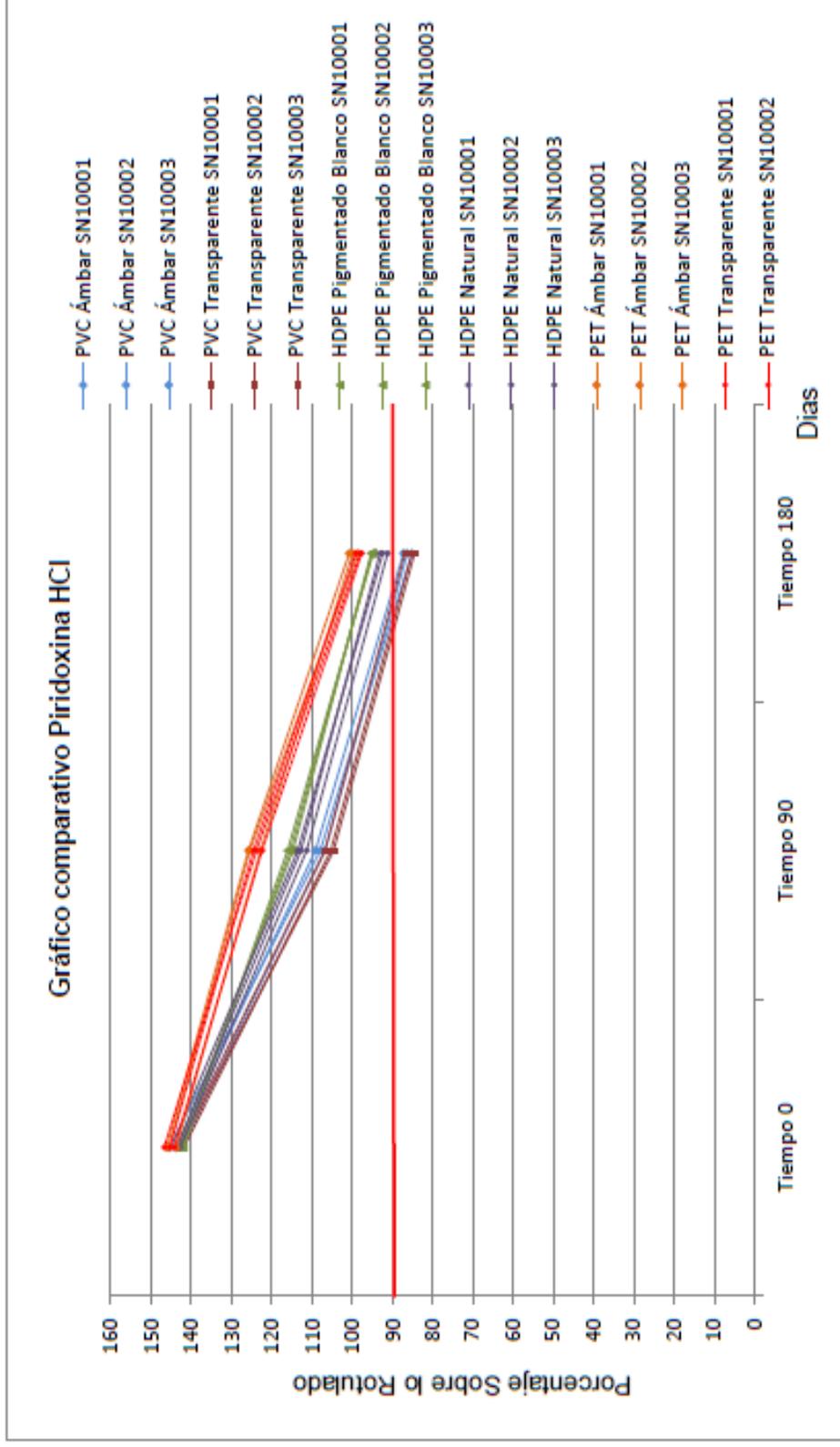


FIGURA N°21 Gráfico comparativo del estudio de estabilidad acelerada de la Piridoxina Clorhidrato en los diferentes tiempos y en los diferentes tipos de envases.

Análisis de resultados del gráfico comparativo de Piridoxina Clorhidrato

De acuerdo a las especificaciones para la Piridoxina Clorhidrato en combinación con otras vitaminas, la USP estipula el rango de no menos del 90.0 % y no más del 150 % sobre lo rotulado de Piridoxina Clorhidrato. Como se puede ver en el gráfico, a partir de los resultados obtenidos en el análisis de los seis tipos de envases sometidos a estudios de estabilidad acelerada según norma RTCA 11.01.04:09. únicamente dos envases no pudieron conservar las propiedades de este principio activo dentro de las especificaciones que exige la Farmacopea de los Estados Unidos ⁽⁵⁾, los cuales fueron el PVC Ámbar y el PVC Transparente dando valores inferiores al 90.0%. El HDPE pigmentado blanco y el HDPE natural dieron valores dentro del rango permitido pero muy cerca del límite inferior mientras que, el PET Ámbar y el PET Transparente fueron los que mejor conservaron las propiedades de la Piridoxina Clorhidrato.

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. Todos los resultados en cuanto a contenido presentados en este trabajo cumplen con la condición que pide la Farmacopea de los Estados Unidos⁽⁵⁾ que entre dos muestras no se obtenga una desviación relativa estándar (RSD) mayor al 2% por lo tanto son resultados confiables.
2. Únicamente tres envases pudieron conservar las propiedades del Ácido Glutámico Clorhidrato dentro de sus especificaciones los cuales fueron: el HDPE Pigmentado Blanco, el PET Transparente y el PET Ámbar y únicamente dos envases, no pudieron conservar las propiedades de la Tiamina Clorhidrato y Piridoxina Clorhidrato dentro de las especificaciones que exige la Farmacopea de los Estados Unidos⁽⁵⁾, los cuales fueron el PVC Ámbar y el PVC Transparente ya que se observó valores inferiores al 90%.
3. De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio del producto se descartan los envases PVC ámbar y PVC transparente para el uso en el acondicionamiento primario de Multivitamínicos con Acido Glutámico, debido a que no preserva las propiedades del producto.
4. Según los resultados obtenidos en los análisis realizados se concluye que el envase más apto para el acondicionamiento primario del Multivitamínico más Acido Glutámico es el PET Ámbar, puesto que es el envase que mejor conserva las propiedades físico químicas del producto dentro de los límites de especificación.
5. A partir de los resultados del Estudio de Estabilidad Acelerada del envase PET Ámbar se le asigna al producto que se está investigando y analizando una fecha de vencimiento tentativa de dos años a partir de la fecha de fabricación.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7. RECOMENDACIONES

1. Que en futuros trabajos de graduación se realice el estudio microbiológico para completar el estudio de estabilidad acelerada.
2. A los Laboratorios Farmacéuticos Nacionales que fabrican multivitamínicos con aminoácidos, discontinuar el uso de envases de PVC para el acondicionamiento primario de estos productos debido a que no aseguran la integridad del producto.
3. Que se aplique el reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:09₍₁₎ con todos los productos que existen en el mercado nacional a fin de garantizar la calidad de los productos que se venden en el país.
4. Realizar los estudios a largo plazo del producto para poder comparar los resultados con el estudio de estabilidad acelerada y respaldar su fecha vencimiento a condiciones normales.
5. Que las instancias correspondientes como la DNM (Dirección Nacional de Medicamentos) MINSAL (Ministerio de Salud), etc. vigilen o den seguimiento a los productos que se registren, para asegurar la calidad de los mismos a los consumidores.

6. Emplear el uso de Envases PET para el acondicionamiento primario de soluciones multivitamínicas y así dar cumplimiento a lo estipulado por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 30 NF 25) además de ser el envase que mejor mantiene la calidad del producto.

ANEXOS

ANEXO N°1

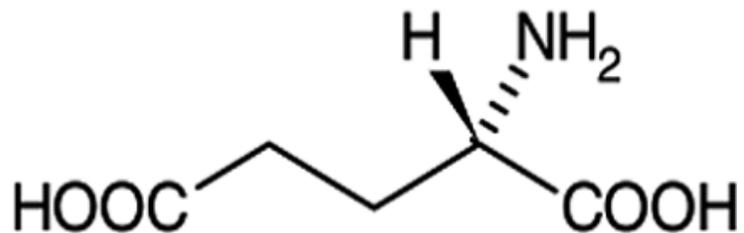
REGLAMENTO TECNICO CENTROAMERICANO

[RTCA ESTABILIDAD 11-01-04-10.pdf](#)

ANEXO N°2
MONOGRAFÍAS

MONOGRAFÍA DEL ACIDO GLUTÁMICO ⁽⁶⁾

- **Formula Molecular:** $-C_5H_9NO_4$
- **Peso Molecular** : 147.1
- **Sinónimos.** Ácido α - amininoglutarico, glutatòn, glutaminol, ácido 2-aminopentanodioco.
- **Estructura Química.**



- **Propiedades Físicas y Químicas.**

Descripción: Polvo cristalino blanco o cristales incoloros. El ácido glutámico es un aminoácido alifático que se degrada rápidamente en el organismo para formar legoglutamida (glutamina).

– **Solubilidades:**

Libremente soluble en agua hirviendo.

Ligeramente soluble en agua fría

Prácticamente insoluble en alcohol, en ácido acético, en acetona y éter.

– **Punto Isoelectrico (pH) : 3.22**

– **Gravedad Especifica : 1.538**

– **Estabilidad:** estable bajo condiciones normales de uso y almacenamiento.

– **Productos de descomposición peligrosos:** Al quemarse el ácido glutámico puede producir monóxido de carbono, dióxido de carbono y oxido de nitrógeno.

– **Manejo Y Almacenamiento.**

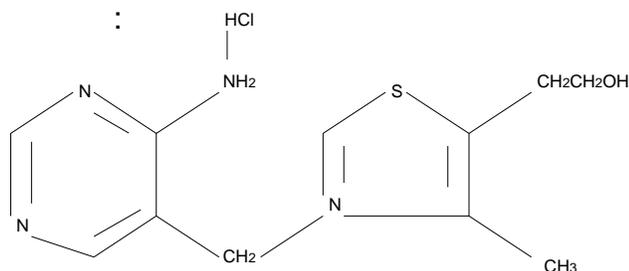
Preservar en contenedores ajustados y bien cerrados, proteger de la luz.

Conservar en un lugar fresco, seco y ventilado. Proteger de daños físicos.

Proteger de la congelación, vaciar los contenedores solo en atmósfera inerte o no inflamable, ya que la presencia de vapores inflamables podría causar explosiones, debido a descargas eléctricas.

MONOGRAFIA TIAMINA CLORHIDRATO (VITAMINA B1) ⁽⁸⁾

- **Nombre Genérico** : Tiamina Clorhidrato
- **Nombre Químico** : Tiazolio, - 3 - [(4 - amino - 2 - metil - 5 - pirimidinil) metil] - 5 - (2 - hidroxietil) - 4 - metil - cloruro, monoclóridato.
- **Fórmula Química** : $C_{12}H_{17}CLN_4OS \bullet HCl$
- **Peso Molecular**: 337.27
- **Fórmula Estructural** :

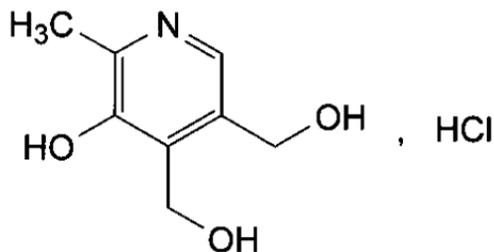


- **Incompatibilidades** : La vitamina es destruida por álcalis y drogas alcalinas Tales como Fenobarbital sódico, por oxidación y por agentes reductores.
- **Descripción** : Polvo cristalino o cristales blancos, con un ligero olor característico. Cuando se expone al aire, el producto anhidro absorbe rápidamente alrededor de un 4% de agua.
- **Punto de fusión**: Funde con cierta descomposición a los 248° C. aproximadamente.
- **Categoría Terapéutica**: Suplemento nutricional
- **Pka** : 4.8 y 9.0
- **Solubilidad** : Fácilmente soluble en agua, soluble en glicerol poco soluble en alcohol, insoluble en éter.

MONOGRAFIA PIRIDOXINA HCL (VITAMINA B6) ⁽¹⁰⁾

- **Sinónimos** : PIRIDOXINA HCl
- **Nombre Químico** : 3, 4 – Piridindimetanol, 5 – hidroxi – 6 – metil, clorhidrato.
- **Contenido** : contiene del 99.5 a 100.5 %
- **Fórmula Química** : $C_8H_{11}NO_3HCl$

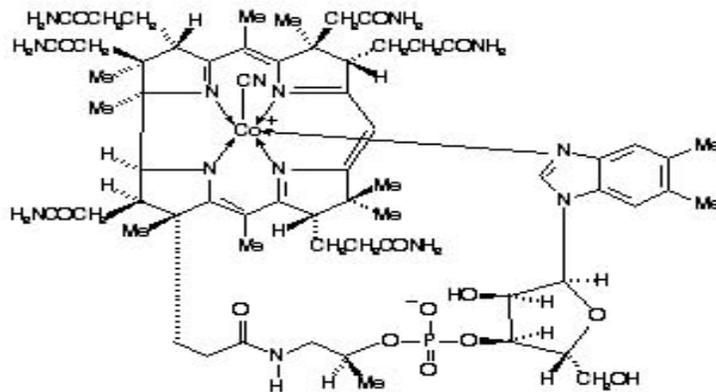
– **Formula Desarrollada:**



- **Peso Molecular** : 205.64
- **Descripción** : Polvo cristalino o cristales de color blanco a prácticamente blanco. Estable en contacto con el aire y lentamente fotosensible. Sus soluciones tienen un pH alrededor de 3.
- **Solubilidades** : Fácilmente soluble en agua; poco soluble en alcohol; Insoluble en éter.
- **Categoría Terapéutica:** Suplemento nutricional

MONOGRAFÍA CIANOCOBALAMINA (VITAMINA B12) ⁽⁷⁾

- **Nombre Genérico** : **Cianocobalamina**
- **Nombre Químico** : 5,6 – dimethylbenzimidazolyl cyanocobalamide
- **Fórmula Química** : $C_{63} H_{88} Co N_{14} O_{14} P$
- **Formula Desarrollada:**



- **Peso Molecular:** 1355.38 gramos.
- **Descripción:** Cristales rojos oscuros, o polvo amorfo , o cristalino color rojo. En forma anhidra es muy higroscópico y cuando se expone al aire absorbe alrededor de un 12 % de agua.

- **Solubilidad:** Bastante soluble en agua; soluble en alcohol, Insoluble en acetona, Cloroformo y Éter.

- **Categoría Terapéutica:** Vitamina Hematopoyética.

MONOGRAFÍA DEL POLIETILENO ⁽³⁾

DESCRIPCIÓN

Termoplástico parcialmente cristalino de alto peso molecular. Es polimerizado de gas etileno a temperatura y presiones controladas. Es la resina de más uso en la industria farmacéutica.

Existen diferentes tipos de polietileno entre los cuales están: polietileno de alta densidad, polietileno de baja densidad y polietileno lineal de baja densidad.

OBTENCIÓN

Se obtiene conduciendo la polimerización en presencia de catalizadores de ziegler-natta a los óxidos de cromo o molibdeno apoyados en óxido de aluminio a presiones de 1 y 50 atmósferas.

PROPIEDADES

Bajo costo, materia prima barata con alto nivel de producción; baja polaridad, lo que confiere excelentes propiedades eléctricas; facilidad de procesamiento por técnicas variadas; baja absorción de humedad; resistente al calor; rígido; resistencia a la oxidación durante el procesamiento; buena resistencia a la acción de los rayos solares; resistencia al deslizamiento, propiedad que depende del grado de cristalización y del peso molecular; muy buena

resistencia a los ácidos no oxidantes, a los álcalis y a los disolventes en general. El ataque químico puede producir fisuras, hinchamiento, coloración, fragilidad o pérdida de resistencia mecánica, permeabilidad a los gases, vapores y líquidos la cual es menor en los polímeros altamente cristalinos, resistencia al agrietamiento, excelente resistencia al impacto.

DESVENTAJAS

Las piezas moldeadas con polietileno de alta densidad se contraen mas aumentando la porosidad de orientación residual lo cual provoca distorsión en las piezas.

USOS

Útil en la fabricación de envases para productos farmacéuticos, incluyendo los destinados para uso intravenoso o intramuscular. Usado en la fabricación de películas para empaque con muy baja permeabilidad y menor absorción de grasas, así como la producción de películas para bolsas con alta resistencia al desgarre.

MONOGRAFÍA DEL POLICLORURO DE VINILO (PVC) ⁽⁹⁾

OBTENCIÓN:

Se obtiene por polimerización de vinilo en presencia de catalizadores adecuados.

PROPIEDADES:

Peso molecular entre 50,000 y 150,000, polímero que en estado puro es termoplástico, incoloro, insípido, no inflamado, cuyo contenido de cloro es del 57%, posee buenas propiedades mecánicas, su punto de ablandamiento se encuentra próximo a 60° C, densidad oscila entre 1.2 a 1.5, material esencialmente amorfo, con porciones sindiotácticas que no constituyen más del 20% del total y generalmente con grados de cristalinidad mucho menores, a elevada temperatura, el cloruro de polivinilo tiende a descomponerse al entrar en contacto con el hierro, es incompatible con muchas gomas, ceras y aceites, pero si se utilizan las sustancias tales como la resina de cumarona, colofonia, el aceite de madera china y el alquitrán, se obtienen plásticos de elevada plasticidad y gran resistencia a la tracción que resisten mejor la acción de los disolventes, de los aceites y del tiempo.

TIPOS DE CLORURO DE POLIVINILO

Cloruro de polivinilo Duro o Rígido:

Polímero rígido, transparente o coloreado, opaco, posee buena resistencia mecánica, hermético, es decir no permite el paso de aromas, gas y vapor de agua. Posee excelente resistencia a aceites y grasas.

Cloruro de Polivinilo blando o flexible:

Polímero transparente coloreado y opaco, extensible, plegable y soldable. Contiene del 20-50% de plastificantes líquidos.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS

Las principales ventajas del PVC como materia prima para moldeo por soplado son:

Gran rigidez que posibilita tener espesores reducidos.

Carácter incoloro y muy buena transparencia, cuando se posee correcta formulación y elaboración.

Muy buenas propiedades de barrera frente a gases, aromas y vapores. Su permeabilidad al vapor de agua es superior a la del polietileno.

Principales desventajas del PVC:

Debido a la sensibilidad térmica que presenta, no es posible utilizar para su transformación métodos que demanden gran cantidad de tiempo y altas temperaturas ya que pueden producirse manchas o betas oscuras e incluso negras.

El PVC rígido no modificado es frágil a temperaturas inferiores a 0°C e incluso a temperatura ambiente, no puede considerarse resistente al choque, además es uno de los polímeros más difíciles de procesar por su gran susceptibilidad a la degradación, el calor, los esfuerzos mecánicos y el oxígeno del aire.

USOS

En películas de doble, triple o cuádruple pared para la elaboración de películas termoformadas para blíster.

PVC rígido se utiliza para elaborar empaque tipo blíster y botellas.

PVC flexible se utiliza para formar películas de envoltura.

MONOGRAFIA DEL POLIETILENTEREFTALATO (PET) ⁽³⁾

DESCRIPCIÓN:

Polímero lineal termoplástico.

PROPIEDADES:

Resina atóxica e inodora. Durante su proceso de producción el envase se esteriliza en un 80%. Su peso es aproximadamente ocho veces menor al del vidrio. Posee alta barrera al oxígeno, elevada barrera a la humedad y gases en general, aceites y fragancias. Transparencia similar a la del vidrio, alto brillo. Proporciona acabados óptimos, elevada resistencia dentro de un rango de temperatura. Fuerte resistencia a solventes. Los envases fabricados con PET no deben someterse a temperaturas mayores de 55°C, su punto de fusión es de 70°C. su costo de transportación es bajo. No modifica olor, color ni sabor de los productos envasados.

USOS:

Elaboración de envases para medicamentos y cosméticos ya que debido a su gran versatilidad tecnológica y su alta barrera a vapores de agua y gases, permite optimizar, el diseño y peso del envase, adecuándolo de esta manera a las necesidades requeridas.

ANEXO N°3

METODOLOGÍAS ANALÍTICAS DE PRINCIPIOS ACTIVOS

METODOLOGIA PARA ACIDO GLUTAMICO CLORHIDRATO

Referencia:

Método Interno ⁽²⁾

Limites:

No menos del 90.0% y no más del 200.0% sobre la cantidad rotulada de Ácido Glutámico.

Cristalería:

Balones volumétricos de:

10.0mL, 25.0mL, 50.0mL, 100.0mL, 1000mL, 2000mL.

Pipetas Volumétricas de:

0.5mL, 1.0mL, 5.0mL.

Beaker de 100mL, 2000mL

Equipo:

Espectrofotómetro UV Visible

Celdas de Cuarzo

Reactivos.

Ninhidrina(s) ACS.

Cianuro de Potasio(s) ACS.

Propilenglicol monometil éter.

Acido cítrico monohidratado(s) ACS.

Hidróxido de Sodio 1N.

Agua destilada.

Estándar de Ácido Glutámico HCl.

Preparación de reactivos

Ninhidrina.

Disolver 6.5 mg de cianuro de potasio en 10 ml de agua.

Transferir 0.5 mL de esta solución a un balón volumétrico de 25.0mL, luego agregar 250 mg de Ninhidrina, agitar por 3 minutos y llevar a volumen con Propilenglicol monoetil éter.

Buffer pH 5.2.

Pesar 2.1008g de acido cítrico monohidratado y disolver en 20 mL de agua, agregar 20 mL de Hidróxido de Sodio 1N ajustar si es necesario a pH de 5.2 ± 0.1 y diluir a 50 mL con agua.

Hidróxido de sodio 1N.

Agregar 4.0 g de Hidróxido de Sodio a un balón volumétrico de 100mL y disolver en 10 mL de agua libre CO₂ llevar a volumen con agua.

METODOLOGIA ANALITICA PARA TIAMINA CLORHIDRATO Y PIRIDOXINA CLORHIDRATO

Referencia:

USP – 30⁽⁵⁾

Limites:

No menos del 90.0 % y no más del 250.0 % sobre la cantidad rotulada de Tiamina Clorhidrato y no menos de 90.0% y no más de 150.0% de la cantidad que rotula de Piridoxina Clorhidrato.

Cristalería:

Balones volumétricos de:

25.0mL, 50.0mL, 100.0mL, 1000mL, 2000mL.

Pipetas Volumétricas de:

0.5mL, 1.0mL, 5.0mL.

Beaker de 100mL, 2000mL

Solución diluyente:

Disolver 25.0 g de EDTA en 1000mL de agua HPLC y agitar hasta completa disolución.

Solución de 1-Hexano Sulfonato de Sodio 0.008M:

Transferir 3.0115g de 1-Hexano Sulfonato de Sodio grado HPLC, a un frasco volumétrico de 2000mL, añadir 1000mL de agua HPLC y agitar hasta disolución completa, llevar a volumen con agua HPLC y mezclar.

Fase Móvil:

Mezclar 0.4mL de Trietilamina, 15mL de ácido acético glacial y 300mL de Metanol, diluir con solución de 1-Hexano Sulfonato de sodio 0.008M, para hacer 2000.0 mL de solución. Filtrar y desgasificar.

Sistema Cromatográfico:

El cromatógrafo líquido está equipado con un detector a 270.0nm y una columna de 4.6mm x 250.0mm que contiene empaquetadura L7. La velocidad de flujo es de 2.0mL/min.

Cromatografiar la preparación estándar y registrar las áreas de los picos como se indica en el procedimiento. La desviación estándar relativa para inyecciones replicadas es no mayor del 2.0%.