

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS
FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS

MAESTRÍA EN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA Y
CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS



EVALUACION DEL EFECTO DEL TIPO DE EMPAQUE
PRIMARIO SOBRE LA ESTABILIDAD DE
CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS 20 mg
TESIS DE GRADO PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE
MAGISTER EN
“TECNOLOGIA FARMACEUTICA Y CONTROL DE CALIDAD DE
MEDICAMENTOS”

AUTORA: Lic. F. Carolina Torrejón López

ASESORA: Dra. María Luisa Daza

LA PAZ – BOLIVIA

2010

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mi mamá, por ayudarme y apoyarme día a día en los buenos y malos momentos; sin cuyo esfuerzo, ayuda, guía y perseverancia no alcanzaría mis ideales.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por iluminar mi camino y llenar mi vida de fortaleza, seguridad y esperanza.

A mi madre, por darme el consejo oportuno, la ayuda necesaria, ser el soporte en mis dudas y brindarme su amor durante toda la vida.

A mi asesora por su gran colaboración, consejos y guía para la realización de esta tesis.

A Laboratorios Delta S. A. en especial a mis jefes Dr. Jorge Claros Rojas, Ing. Jorge Claros Fuentes y Dr. Daniel Claros Fuentes por su gran colaboración, sin la cual no hubiera sido posible la realización de la presente tesis.

Al Dr. Juan José Quispe por su gran ayuda y colaboración desinteresada.

A la Dra. Ninoska Flores por su colaboración en la realización de esta tesis.

Y a todas aquellas personas que de una u otra manera tuvieron que ver con la realización, desarrollo y culminación de esta tesis.

RESUMEN

El presente trabajo se realizó con el objetivo de evaluar el efecto que tienen los dos tipos de materiales de empaque primario comúnmente utilizados en nuestro país para el acondicionamiento de Cápsulas de Omeprazol Pellets 20 mg que son: Blister (Aluminio/PVC) y Folio Alupol (Aluminio/Polietileno) sobre la estabilidad de este producto, medicamento utilizado como antiulceroso e inhibidor de la secreción ácida gástrica. En nuestro país no existe la tecnología para el empaque primario Aluminio/Aluminio que es como este medicamento ingresa de importación a nuestro país.

Este estudio se realizó en cápsulas de 20 mg conteniendo pellets de Omeprazol de una misma materia prima las cuales fueron acondicionadas en los dos tipos de materiales de empaque mencionados, las muestras a estudiar fueron expuestas a condiciones controladas de estrés, es decir a humedad al 75 % (+/- 5 %) y a luz a no menor a 1.2 millones de horas lux y una energía UV cercana entre 350 y 370 nm, controlándose estos parámetros durante el estudio con un termo higrómetro y un luxómetro respectivamente. (Según la ICH Q1A). Todo el estudio se realizó en el Laboratorio de Control de Calidad de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas.

Para determinar el material de empaque primario adecuado se realizaron los respectivos ensayos físico químicos durante el estudio de estabilidad, como ser: Determinación de las características de calidad del Omeprazol a tiempo cero, evaluación de la fiabilidad de los métodos utilizados y realización de los estudios de estabilidad acelerados en los dos tipos de empaque primario, a los 7, 15 y 30 días.

Al final del estudio, los dos materiales de empaque evaluados permitieron garantizar la calidad del producto; por lo que para complementar el estudio se realizó el análisis económico de cada material de empaque empleado, y así establecer cual de ellos permite ahorrar costos sin afectar la calidad del producto final, para concluir que el Blister (Aluminio/PVC) es el material de empaque más económico para el producto estudiado además de que también nos asegura su calidad; siendo conveniente este estudio para los Laboratorios Farmacéuticos de nuestro país ya que les permite ahorrar costos y vender un producto de calidad.

ABSTRACT

This work was conducted with the aim of evaluating the effect they have two types of primary packaging materials commonly used in our country: Blister (Aluminum / PVC) and Folio Alupol (Aluminum / Polyethylene) on the stability of Omeprazole 20 mg pellets capsules, used as anti-ulcer drug, an inhibitor of gastric acid secretion inhibitors, proton pump (gastrointestinal disorders). In our country there is no packaging technology for primary aluminum / aluminum which is how this drug enters import to our country.

This study was performed in 20 mg capsules of omeprazole containing pellets of the same material which were upgraded in the two types of packaging materials mentioned above, the samples for study were exposed to controlled conditions of stress, ie humidity at 75 % (+ / - 5%) and light to 1.2 million lux hours and near UV energy between 350 and 370 nm, control these parameters during the study with a thermo hygrometer and a luxmeter respectively. (According to the ICH Q1A).

To determine the appropriate primary packaging material respective trials were conducted during the study physical chemical stability, such as: Determination of Omeprazole quality characteristics of the zero-time evaluation of the characteristics of reliability of the methods used and carrying out the Accelerated stability studies on both types of primary packaging, at 7, 15 and 30 days.

At the end of the study, evaluated two packaging materials ensures the quality of the product, so to complement the study done? on an? lysis econ? monkey of each packaging material used to establish which saves costs while maintaining product quality.

Finally, considering the quality and cost aspects, it is concluded that the blister (Aluminum / PVC) is the most economical packaging material for the product that we studied also ensures the quality of the product being studied, this study is convenient for pharmaceutical companies our country and allowing them to cut costs and sell a quality product.

INDICE

Pág.

1. INTRODUCCION.....	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
3. JUSTIFICACION.....	5
4. OBJETIVOS.....	6
4.1 Objetivo General.....	6
4.2 Objetivos Específicos.....	7
5. HIPOTESIS.....	7
6. MARCO TEORICO.....	7
6.1 Características Fisicoquímicas del Principio Activo.....	8
6.1.1 Nombre Químico.....	8
6.1.2 Fórmula Molecular.....	9
6.1.3 Peso Molecular.....	9
6.1.4 Nombre Genérico.....	9
6.1.5 Composición Elemental.....	9
6.2 Características Farmacodinámicas y Fármaco Cinéticas.....	10
6.3 Indicaciones Terapéuticas.....	12
6.4 Propiedades Farmacológicas.....	12
6.4.1 Propiedades Farmacodinámicas.....	12
6.4.2 Lugar y Mecanismo de Acción.....	13
6.4.3 Efecto sobre la Secreción Acida Gástrica.....	14
6.4.4 Efecto sobre Helicobacter Pylori.....	14
6.5 Propiedades Farmacocinéticas.....	14
6.5.1 Absorción y Distribución.....	14
6.5.2 Eliminación y Metabolismo.....	15
6.6. Formas Farmacéuticas de Presentación del Omeprazol y Dosis.....	15
6.7 Cápsulas.....	16
6.7.1 Clasificación de las Cápsulas.....	18
6.7.2 Condiciones de Almacenamiento.....	19
6.8 Material de Relleno.....	19
6.9 Pellets.....	19
6.10 Acondicionamiento de los Medicamentos.....	20
6.10.1 Acondicionamiento Pimario.....	20

6.11. El Acondicionamiento como Protección.....	21
6.11.1 Protección Ambiental.....	21
6.12 Envasadoras en Blister.....	23
6.13 Envasadoras en Tiras.....	24
6.14 Materiales de Empaque empleados par Cápsulas.....	24
6.14.1 Blister, Importancia y Ventajas.....	25
6.15 Características del Material de Empaque Primario.....	26
6.15.1 PVC.....	26
6.15.1.1 El PVC en el Embalaje.....	29
6.15.1.2. Propiedades que explican el éxito en el Packaging.....	29
6.15.2 Aluminio/ Polietileno (Alupol).....	31
6.15.3 Polietileno (PE).....	32
6.16 Condiciones de Almacenamiento y Vida Útil del Empaque Primario.....	36
6.17 Estabilidad de los Fármacos.....	36
6.18 Estudios de Estabilidad.....	36
6.18.1 En Fase de Desarrollo.....	37
6.18.2 Estudio de Estabilidad Acelerada.....	38
6.18.2.1 Estudio de Estabilidad a largo plazo.....	38
6.18.2.2 Tiempo de Vida y Condiciones de Almacenamiento Recomendada.....	38
6.19 Guías de Estabilidad de la ICH.....	41
6.20 Diseños de Estudios de Estabilidad.....	42
6.20.1 Ensayos de Fotoestabilidad.....	42
6.20.2 Fuentes de Luz.....	43
6.20.2.1 Primera Opción.....	43
6.20.2.2 Segunda Opción.....	43
6.20.2.3 Procedimiento del Ensayo.....	43
6.20.2.4 Sistema de Envase y Cierre.....	44
6.20.2.5 Estudios de Fotoestabilidad para el Fármaco.....	44
6.20.2.6 Presentación de las Muestras.....	45
7 METODOLOGIA.....	47
8 METODOS Y MATERIALES.....	47
8.1 Sustancia de Referencia.....	48
8.2 Reactivos.....	48
8.3 Equipos.....	48
8.4 Muestras.....	48

8.5 Parámetros a Evaluar.....	49
8.5.1 Prueba de Hermeticidad.....	50
8.5.2 Pruebas de Disolución.....	50
8.5.2.1 Disolución Prueba 1.....	51
8.5.2.2 Disolución Prueba 2.....	54
8.6 Tablas de Aceptación para FFLR.....	56
8.7 Interpretación de Cromatogramas.....	57
8.7.1 Aptitud del Sistema.....	60
8.8 Valoración.....	63
8.9 Conservación del Producto Terminado.....	65
9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	66
9.1 Características Físicas.....	66
9.2 Resultados de la Prueba de Hermeticidad.....	68
9.3 Resultados de Aptitud del Sistema.....	68
9.3.1 Resultados de Test de Valoración para Aptitud del Sistema.....	68
9.3.2 Resultados del Test de Disolución para Aptitud del Sistema.....	71
9.4 Resultados del Test de Valoración.....	73
9.5 Resultados del Test de Gastrorresistencia.....	79
9.6 Resultados del Test de Disolución.....	83
9.7 Resultados de las Pruebas de Humedad.....	88
9.8 Resultados del Tratamiento Estadístico.....	97
9.8.1 Determinación del Orden Cinético de Reacción.....	98
9.8.2 Evaluación según Hipérbola inferior para determinar el mejor empaque.....	103
9.9 Estudio Económico.....	112
9.9.1 Blister (Aluminio/PVC).....	112
9.9.2 Folio Alupol (Aluminio/Polietileno.....	113
9.9.3 Resumen del Estudio Económico.....	113
10. CONCLUSIONES.....	114
11. RECOMENDACIÓN.....	115
12. BIBLIOGRAFIA.....	116

ANEXOS

ANEXO Nº 1

Resultados obtenidos de los análisis realizados..... A1

ANEXO Nº 2

Fotografías del desarrollo del estudio..... A31

ANEXO Nº 3

Bitacora de Control de Humedad durante el estudio..... A38

ANEXO Nº 4

Bitacora de Control de Luz durante el estudio..... A39

ANEXO Nº 5

Análisis estadístico..... A40

ANEXO Nº 6

Cromatogramas para Aptitud del Sistema y para el desarrollo del trabajo..... A41

ANEXO Nº 7

Bitácora de Prueba de Hemeticidad..... A

INDICE DE FIGURAS TABLAS Y GRAFICAS

FIGURAS

	Pág.
Fig. Nº 1 Fórmula Molecular del Omeprazol.....	9
Fig. Nº 2 Cápsulas.....	16
Fig. Nº 3 Blister.....	23
Fig. Nº 4 PVC.....	26
Fig Nº 5 PVC.....	31
Fig Nº 6 Alupol.....	31
Fig. Nº 7 Polietileno.....	32
Fig. Nº 8 Metodología.....	47
Fig Nº 9 Separación cromatográfica de dos sustancias.....	58
Fig. Nº 10 Pico Cromatográfico Asimétrico.....	62

TABLAS

TABLA Nº 1 Perlas de Omeprazol.....	16
TABLA Nº 2 Comparación de Transmisión de vapor de agua y oxígeno.....	33
TABLA Nº 3 Protección del Medicamento a diferentes Empaques.....	34
TABLA Nº 4 Características del Alupol empleado en el estudio.....	35
TABLA Nº 5 Estudios de Estabilidad.....	37
TABLA Nº 6 Ensayos Realizados.....	49
TABLA Nº 7 Tabla de Aceptación de Resistencia Acida.....	55
TABLA Nº 8 Tabla de Aceptación Etapa Acida en FLR.....	56
TABLA Nº 9 Tabla de Aceptación Etapa Amortiguadora.....	57
TABLA Nº 10 Condiciones Sistema Cromatográfico.....	64
TABLA Nº 11 Características Físicas con Luz.....	66
TABLA Nº 12 Características Físicas con Humedad.....	67
TABLA Nº 13 DSR para Inyecciones Repetidas Test de Valoración.....	71
TABLA Nº 14 DSR para Inyecciones Repetidas Test de Disolución.....	73
TABLA Nº 15 Test de Valoración sin Empaque Primario.....	73
TABLA Nº 16 Test de Valoración Blister y Folio con Luz	75
TABLA Nº 17 Test de Valoración Blister y Folio con Humedad	76
TABLA Nº 18 Resultados Test de Valoración	77
TABLA Nº 16 Test de Gastrorresistencia.....	71
TABLA Nº 17 Test de Disolución.....	72
TABLA Nº 18 Omeprazol en Cápsulas sometido a luz sin Empaque Primario.....	73

TABLA N° 19 Omeprazol en Cápsulas sometido a Humedad s/EP.....	74
TABLA N° 20 Cápsulas de Omeprazol en Blister sometidas a Luz.....	75
TABLA N° 21 Cápsulas de Omeprazol en Folio sometidas a Luz.....	76
TABLA N° 22 Cápsulas de Omeprazol en Blister sometidas a Humedad.....	77
TABLA N° 23 Cápsulas de Omeprazol en Folio sometidas a Humedad.....	78
TABLA N° 24 Tabla Conjunta del contenido de Humedad.....	79
TABLA N° 25 Evaluación según H. I para determinar el mejor envase (H.B).....	81
TABLA N° 26 Evaluación según H.I para determinar el mejor envase (H.F).....	82
TABLA N° 27 Evaluación según H.I para determinar el mejor envase (L.B).....	83
TABLA N° 28 Evaluación según H.I para determinar el mejor envase (L.F).....	84
TABLA N° 29 Evaluación según H.I para determinar el mejor envase (H).....	85
TABLA N° 30 Evaluación según H.I para determinar el mejor envase (L).....	86
TABLA N° 31 Tabla Resumen de estudio Estadístico para mejor envase.....	87
TABLA N° 32 Estudio Económico Aluminio/PVC.....	87
TABLA N° 33 Estudio Económico Alupol.....	88
TABLA N° 34 Resumen del Estudio Económico.....	88

GRAFICAS

Gráfica N° 1 Test de Valoración.....	70
Gráfica N° 2 Test de Gastrorresistencia.....	71
Gráfica N° 3 Test de Disolución.....	72
GRAFICA N° 4 Omeprazol en Cápsulas sometido a luz sin Empaque Primario.....	74
GRAFICA N° 5 Omeprazol en Cápsulas sometido a Humedad s/EP.....	75
GRAFICA N° 6 Cápsulas de Omeprazol en Blister sometidas a Luz.....	76
GRAFICA N° 7 Cápsulas de Omeprazol en Folio sometidas a Luz.....	77
GRAFICA N° 8 Cápsulas de Omeprazol en Blister sometidas a Humedad.....	78
GRAFICA N° 9 Cápsulas de Omeprazol en Folio sometidas a Humedad.....	79
GRAFICA N° 10 Gráfica Conjunta del contenido de Humedad.....	80
GRAFICA N° 11 Hipérbola de Humedad Blister.....	81
GRAFICA N° 12 Hipérbola de Humedad Folio.....	82
GRAFICA N° 13 Hipérbola de Luz Blister.....	83
GRAFICA N° 14 Hipérbola de Luz Folio.....	84
GRAFICA N° 15 Hipérbola de Humedad.....	85
GRAFICA N° 16 Hiperbola de Luz.....	86

1. INTRODUCCION ^(1,2)

En la década de los 80, para muchas empresas farmacéuticas el material de empaque era considerado meramente como el último paso en la fabricación de un medicamento, pero ahora es considerado como parte del desarrollo del producto.

Un empaque primario farmacéutico no debe interactuar física, ni químicamente con la formulación de manera que no altere la calidad, pureza o su contenido más allá de los límites permisibles. La estabilidad de los productos farmacéuticos terminados dependen por una parte de factores ambientales, tales como la temperatura, la humedad y la luz; y por otra parte, de factores relacionados con el producto, tales como, las propiedades químicas y físicas del principio activo y de los excipientes farmacéuticos, la forma farmacéutica y su composición, el proceso de fabricación, la naturaleza del sistema de cierre del envase y las propiedades de los materiales de empaque. Por lo cual, la elección del empaque puede tener un efecto profundo sobre la estabilidad de los productos farmacéuticos.

En un principio al hablar de estabilidad de las formas de dosificación, la atención se centró en la estabilidad química del principio activo, progresivamente los estudios se dirigieron también a los cambios físicos que estas pueden sufrir (estabilidad física).

En el periodo de tiempo que transcurre desde la elaboración hasta la utilización de la forma de dosificación por el paciente, está puede ver modificadas sus características físicas y consecuentemente, la biodisponibilidad del fármaco puede resultar alterada.

Estos cambios no conllevan necesariamente la degradación del fármaco, pero si implican la modificación de las características biofarmacéuticas del mismo en la formulación. Entre estas características físicas susceptibles de ser modificadas, se incluyen la apariencia, el contenido en humedad, la velocidad de disolución, el tiempo de disgregación, la resistencia a la fractura y la friabilidad (comprimidos).

Estas modificaciones físicas, pueden afectar a la liberación del principio activo a partir de la forma de dosificación, con lo que la biodisponibilidad puede verse modificada.

El Omeprazol es una molécula altamente inestable tanto a la luz como a la humedad requiere condiciones especiales de empaque las cuales deben garantizar la identidad, efectividad, potencia, inocuidad y pureza del medicamento hasta el momento del uso.

En nuestro país el Omeprazol pellets 20 mg en cápsulas es comercializado sin receta médica y en diferentes tipos de empaque, no teniendo en cuenta que un medicamento en malas condiciones (degradado), sea porque no contiene las dosis rotuladas y entonces no se logran los efectos esperados, o porque sus características organolépticas no son óptimas y el mismo paciente lo rechaza, no es ciertamente una buena promoción para el producto, sin olvidarnos de qué sucedería cuando un paciente seriamente enfermo recibe un medicamento deteriorado que no contiene la dosis terapéutica prescrita o que, si la contiene, no está en condiciones de ser biológicamente disponible.

La responsabilidad del laboratorio productor debe llegar, por lo tanto, a asegurar la estabilidad del medicamento hasta el momento de ser usado y para estar en condiciones de hacerlo, es preciso que se realicen controles de estabilidad de la forma farmacéutica tal cual sale a la venta, con respecto al empaque primario elegido por el laboratorio productor a fin de establecer las condiciones de preservación y el período de vida útil.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años, se ha creado la necesidad de brindar productos de alta calidad, esto con el fin de satisfacer las exigencias de los consumidores. Existen varios factores que alteran la integridad y la estabilidad de estos, desde el momento de su fabricación hasta llegar al consumidor final.

Es necesario asegurar la calidad de los medicamentos ya que ningún producto o sus elementos precursores son estables en un sentido absoluto estricto. Y asegurar, de manera confiable, que cada medicamento que llega al paciente sea seguro, efectivo y de pureza aceptable ya que su identidad química, color, consistencia entre otras características puede cambiar en el tiempo transcurrido desde su manufactura hasta el momento de su consumo final. Estas son características que al consumidor le confieren seguridad de que el medicamento se encuentra en condiciones aceptables.

La estabilidad implica calidad, la cual es una cualidad que se encuentra determinada por el material de empaque: ya que este conserva o mantiene en condiciones óptimas, durante el tiempo de almacenamiento y uso, las características químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas que tenía en el momento de ser fabricado.

La estabilidad, se define como la capacidad que tiene un producto o un principio activo de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad establecidas.

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

Los estudios acelerados de estabilidad, son diseñados con el fin de aumentar la tasa de degradación química o física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento. Estos estudios tienen como objetivo determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación o predecir la vida útil del medicamento, en condiciones normales de almacenamiento; el diseño de estos estudios puede incluir, temperaturas elevadas, altas humedades y exposición a la luz intensa.

Los resultados de estudios acelerados de estabilidad deben ser complementados por los estudios efectuados en condiciones normales de almacenamiento o en condiciones definidas de almacenamiento. Con estos estudios se evalúan las características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante su periodo de vida útil bajo condiciones naturales o definidas de almacenamiento.

El Omeprazol molécula sumamente inestable frente a la luz y a la humedad representa un desafío para su estabilidad, por lo que los laboratorios productores deberán escoger el mejor empaque primario dentro de las posibilidades de nuestro país para protegerlo de los agentes atmosféricos que lo degradan

El Omeprazol se usa para tratar ciertas condiciones en las cuales hay demasiado ácido en el estómago. Se usa para tratar las úlceras gástricas y del duodeno y la enfermedad de reflujo gastroesofágico que es una condición en la cual el ácido en el estómago fluye hacia el esófago.

En algunos casos, se usa este medicamento en combinación con antibióticos para tratar las úlceras asociadas con la infección que es causada por la bacteria H. pylori.

El Omeprazol también se usa para tratar la enfermedad de Zollinger-Ellison que es una condición en la cual el estómago produce demasiado ácido.

Debido a la inestabilidad que presenta en medio ácido y por ser fácilmente degradable se formulan en formas farmacéuticas de liberación retardada (cápsulas o comprimidos conteniendo pellets o gránulos con recubrimiento entérico o comprimidos con cubierta gastrorresistente) que lo protege contra la degradación del medio ácido del estómago.

El Omeprazol en Bolivia está considerado como un medicamento que debería ser vendido bajo receta médica, sin embargo esta disposición no se cumple ya que dentro de las indicaciones que tiene este medicamento esta que se debe tomar la totalidad del tratamiento, aunque el paciente empiece a sentirse mejor, en nuestro país solamente se toma una cápsula cuando el paciente tiene acidez, luego que se le pasa el malestar no vuelve a tomarlo.

Otra recomendación importante de este medicamento es la correcta conservación del mismo; es decir como debería ser guardado o conservado, lo ideal es que se debe guardar fuera del alcance de los niños, alejado del calor y la luz directa. No guardar en el baño o cerca del lavaplatos en la cocina ni en otros sitios húmedos. El calor o la humedad pueden deteriorar el medicamento. No conservar medicamentos cuya fecha de vencimiento haya expirado.

Muchas de estas recomendaciones por no decir todas no se cumplen en nuestro país, por lo que se decidió realizar un estudio sobre la evaluación del efecto que tiene el empaque primario en la estabilidad de las capsulas que contienen pellets de Omeprazol de 20 mg.

3. JUSTIFICACION

En las últimas décadas el Omeprazol ha tenido un consumo exagerado e ilimitado en la mayoría de los países Sudamericanos, siendo utilizado para cualquier trastorno gastrointestinal, debido a este consumo masivo es que se eligió dicha molécula para el estudio del presente trabajo.

El Omeprazol pellets 20 mg Cápsulas es muy utilizado en nuestro país, se puede decir que en realidad es mal utilizado ya que para una simple acidez se lo consume y más que nada este consumo es por automedicación, no mediante una receta médica que debería ser lo ideal.

Siendo el Omeprazol una molécula tan inestable es indispensable que este producto que se comercializa como pellets en cápsulas de 20 mg tenga una muy buena protección respecto a su empaque primario, por lo tanto se hace necesario determinar cual de los empaques primarios utilizados en nuestro país por los Laboratorios Farmacéuticos productores de este medicamento será el adecuado o el mejor para su protección.

En Bolivia existen muy pocos Laboratorios Farmacéuticos que empaquen este medicamento ya que no podemos decir que lo fabrican puesto que el Omeprazol viene en la forma de pellets y solamente los Laboratorios lo encapsulan y lo empaquen para su posterior venta. En nuestro país existen dos tipos de empaque primario para las cápsulas de pellets de Omeprazol 20 mg; que son: Blister (Aluminio/PVC) y Alupol (Aluminio/Polietileno) llamado comúnmente Folio.

La mayoría de las Distribuidoras Farmacéuticas importa dicho medicamento el cual viene en un empaque primario que es Aluminio/Aluminio ya que este es considerado el mejor empaque primario para la estabilidad del producto frente a factores ambientales, tales como la humedad y la luz, pero lamentablemente en nuestro país no existe la tecnología para este empaque primario.

Debido a que la estabilidad de un producto debe determinarse antes de su comercialización y también después de cualquier modificación significativa de los procesos y teniendo en cuenta que en nuestro país todavía no es requisito para la

inscripción de un medicamento en el Ministerio de Salud presentar estudios de estabilidad del mismo es en este sentido que existen en el mercado nacional diferentes marcas de Omeprazol con estos dos tipos de empaque primario Blister (PVC/Aluminio) y Alupol o Folio (Aluminio/Polietileno), sin tomar en cuenta la inestabilidad del principio activo, siendo que los productos importados si cuentan con este requisito, por lo que surge la necesidad de un estudio de estabilidad acelerado para determinar la influencia del empaque primario en la estabilidad de las cápsulas de Omeprazol conteniendo pellets 20 mg ya que el empaque primario de un medicamento con un principio activo fotosensible como lo es el Omeprazol debe proporcionar protección a la luz y demostrar que el producto es estable.

Por otro lado cabe destacar que las diferentes farmacias de Bolivia no tienen el cuidado necesario para el almacenamiento de los productos en el mostrador, sin importarles si el producto es sensible ya sea a la luz o a la humedad, no existe una política de Buenas Prácticas de Almacenamiento, siendo que en el empaque secundario del medicamento viene claramente establecido que debe almacenarse a menos de 25 °C, protegido de la luz y la humedad, esto es un requisito que exige el Ministerio de Salud como norma para cualquier medicamento que quiera salir a la venta, estando establecido en la Regulación Farmacéutica.

El hecho de poder determinar cual es el mejor empaque primario para nuestro país nos va a dar la pauta para poder conservar mejor la estabilidad del mismo y además identificar el mejor empaque primario a menor costo, lo cual será ventajoso para los diferentes laboratorios ya que ofrecerán un producto de calidad y a bajo costo.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Determinar el efecto que tienen los dos tipos de empaque primario que se utilizan en nuestro país: Blister (PVC/Aluminio) y Alupol o Folio (Aluminio/Polietileno) sobre la estabilidad de Cápsulas de Omeprazol pellets 20 mg, sometiénolas a humedad y luz en condiciones aceleradas; evaluando los aspectos de calidad y costos para que el producto cumpla con sus especificaciones durante su periodo de vigencia.

4.2 Objetivos Específicos

- Determinar las características de calidad a tiempo cero de las cápsulas de Omeprazol en los diferentes tipos de empaque.
- Determinar las características de los materiales de empaque primario utilizados para el estudio Alupol (Aluminio/ Polietileno) y Blister (Aluminio/PVC).
- Realizar los estudios de estabilidad acelerada sometiendo la muestra a condiciones extremas de humedad y luz en cada uno de los empaques seleccionados.
- Determinar el orden cinético de las reacciones de las cápsulas de Omeprazol pellets 20 mg.
- Determinar el porcentaje de degradación de las cápsulas de Omeprazol en los diferentes empaques primarios.
- Determinar los cambios físicos que puedan ocurrir después de someter las muestras a condiciones de extremas ambientales.
- Diseñar un sistema de cámara para estresamiento de muestras a condiciones controladas de humedad relativa 75% +/- 5% para determinar la estabilidad en los dos empaques primarios mencionados.
- Diseñar un sistema de cámara para estresamiento de muestras a condiciones controladas de luz 1.2 millones horas lux para determinar la estabilidad en los dos empaques primarios mencionados.

5. HIPOTESIS

- Todas las cápsulas de Omeprazol pellets 20 mg comercializadas en nuestro país sin importar el empaque primario; poseen el efecto terapéutico deseado ya que presentan similar tiempo de vida útil.

6. MARCO TEORICO ^(3,4)

Las úlceras gastroduodenales son una patología crónica que cursa con brotes por lo que además de tratar estos hay que implantar terapias de mantenimiento. Estas enfermedades son consecuencia de un desequilibrio entre los mecanismos de defensa de la mucosa gastrointestinal y los factores de agresión de la misma, tales como la secreción ácida y la pepsina. En úlceras duodenales predominan los factores de agresión y en úlceras gástricas, el problema fundamental es una disminución de los mecanismos de defensa de la mucosa gástrica.

Los factores que desencadenan la aparición de úlceras son los estados de hipertensión gástrica, el consumo de antiinflamatorios no esteroideos o, con menos frecuencia, el de corticoides y la infección por *Helicobacter pylori*. Otros factores de riesgo son el tabaco, el alcohol, el estrés, algunos alimentos, etc. Para suprimir la hipersecreción gástrica se ha recomendado durante mucho tiempo el empleo de neutralizantes que aunque son eficaces, provocan efecto de rebote por su contenido de calcio. Dentro de los grupos terapéuticos de los supresores de la hipersecreción gástrica y/o de los antiulcerosos, existen fármacos que actúan sobre la acidez y otros que actúan manteniendo la integridad de la mucosa gastrointestinal, en ambos casos por diferentes mecanismos. Entre los que controlan la acidez gástrica, cabe citar los neutralizantes del jugo gástrico, los inhibidores de la secreción ácida gástrica, los inhibidores de la bomba de protones, los inhibidores de la degranulación de los mastocitos y las prostaglandinas y análogos.

El Omeprazol desde su comercialización en diferentes países se ha convertido en uno de los medicamentos antiulcerosos más utilizados y hasta ahora existen escasos ensayos clínicos controlados y un número insuficiente de enfermos para sustentar las indicaciones adecuadas del Omeprazol, con ausencia de criterios uniformes sobre el fármaco en los trabajos publicados y en lo que se refiere a indicaciones (perfectamente establecidas, dudosas, controvertidas, necesarias de mayor número de estudios experimentales), a dosificación, a duración de los tratamientos, a vías óptimas de administración, etc.

Un problema añadido en nuestro país es que las distintas especialidades farmacéuticas no presentan homogeneidad en las indicaciones aprobadas por la Dirección general de Farmacia y Medicamentos, ni siquiera en lo que respecta al contenido de los folletos informativos.

6.1 Características Físicoquímicas del Principio Activo ^(3,4)

6.1.1 Nombre Químico:

El Omeprazol es el (5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-2-il) metilsulfinil]-3H-bencimidazol), cuya fórmula molecular es:

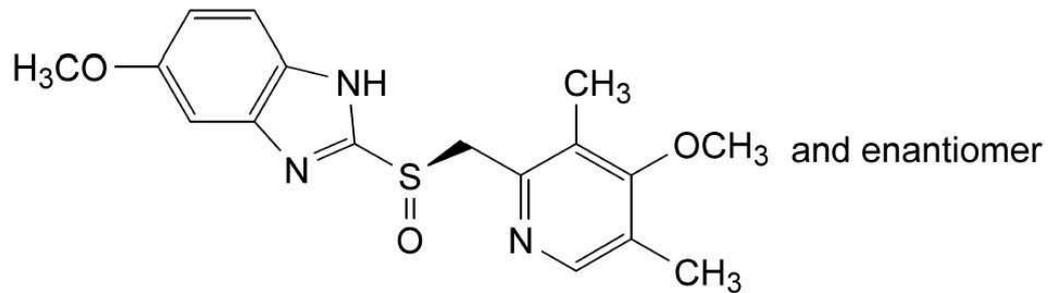


Fig. Nº 1

FORMULA MOLECULAR DEL OMEPRAZOL

6.1.2 Fórmula Molecular:

$C_{17}H_{19}N_3O_3S$

6.1.3 Peso Molecular:

345.42 g/mol

6.1.4 Nombre Genérico:

OMEPRAZOL

6.1.5 Composición Elemental:

C = 59.11%

H = 5.54 %

N = 12.6 %

O = 13.9 %

S = 9.28 %

El Omeprazol es un derivado bencilimidazólico sustituido, con alta potencia y selectividad en su acción inhibitoria de la secreción ácida gástrica, tanto basal como estimulada, en animales y en el hombre. Constituye el primer elemento de una serie de nuevos fármacos antiulcerosos cuyo mecanismo único de actuación para reducir la secreción ácida es la inhibición de la enzima hidrógeno/potasio adenosina trifosfatasa o (H⁺/k⁺) ATPasa gástrica (enzima inhibitoria de la bomba de protones de las células parietales u oxínticas, gástricas); su selectividad de acción se basa en que solo actúa sobre la enzima de origen gástrico. La actuación de la bomba de protones se produce

en la fase final común de los procesos secretores gástricos, de lo que se infiere que el Omeprazol puede reducir la acidez intragástrica, independientemente de la naturaleza del estímulo primario.

La inhibición de la acidez gástrica es un potente indicador de la utilidad terapéutica de los fármacos antiulcerosos y, por tanto, se considera que el Omeprazol es una herramienta importante en el tratamiento de las úlceras pépticas.

Es un polvo blanco o blanquecino, cristalino que funde a 155° C con descomposición, posee carácter básico débil y es libremente soluble en lípidos, etanol y metanol, ligeramente soluble en acetona e isopropanol y muy poco soluble en agua.

La estabilidad de la sustancia esta en función del pH: Se degrada rápidamente en medio ácido, pero permanece prácticamente estable en condiciones alcalinas.

6.2 Características Fármaco dinámicas y Fármaco Cinéticas ^(3,4)

La exposición del Omeprazol al pH gástrico, lo degrada en su mayor parte y le confiere una biodisponibilidad escasa, por lo que se formula en gránulos (pellets) sensibles al pH, capaces de liberar el principio activo exclusivamente cuando los valores de éste sean superiores a 6. Formulado así, la biodisponibilidad del Omeprazol aumenta hasta el 50 %. En estas condiciones se absorbe en el intestino y alcanza las células parietales del estómago a través del torrente circulatorio.

Las características de absorción son altamente dependientes de las distintas formulaciones, por lo que su biodisponibilidad por vía oral también variará entre los distintos preparados.

La biodisponibilidad del Omeprazol y la supresión de la acidez gástrica son iguales cuando se administra el Omeprazol oral o por sonda nasogástrica. La velocidad pero no la extensión de la absorción del Omeprazol se altera por administración concomitante de alimentos, por ello debe administrarse cuando el estómago esta vacío, por ello preferiblemente al levantarse sin que influya el tiempo transcurrido entre la administración del medicamento y la ingestión posterior de comida.

Al ser inactivo en medio ácido, si se administra mediante sonda nasogástrica, ésta tiene que llegar al intestino delgado pues la pulverización de los "pellets"

gastroresistentes contenidos en la cápsula deja el principio activo libre a la acción del jugo gástrico, se puede dar como alternativa la administración de los pellets con una bebida de carácter ácido, por ejemplo zumo de frutas con pH inferior a 5.3 en el caso de que el paciente pueda beber.

El tiempo medio para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas ($T_{m\acute{a}x}$) es altamente dependiente de la formulación; es menor de 20 minutos en soluciones orales, de 30 minutos para gránulos de Omeprazol no recubiertos y se sitúa entre 2 a 5 horas en gránulos de Omeprazol con recubrimiento entérico. En general se acepta que el tiempo máximo plasmático se alcanza con mayor frecuencia en los distintos medicamentos sólidos de administración oral a las dos horas de ser administrado y que este se incrementa durante los primeros días de tratamiento con el fármaco probablemente porque un incremento de la inhibición secretora ácida gástrica conduce a una menor degradación del Omeprazol en el lumen gástrico.

La vida media plasmática del Omeprazol es de 60 minutos pero como forma un enlace covalente con la enzima estimuladora de la bomba de protones, el efecto terapéutico de una dosis simple del fármaco se mantiene más de 24 horas. Por ello, el grado de inhibición secretora del Omeprazol, no se correlaciona con su concentración plasmática sino con el área bajo la curva de concentración plasmática respecto del tiempo.

Prichard et al demostraron que el Omeprazol contenido en gránulos de cubierta entérica producía inhibición sostenida de la secreción ácida gástrica a pesar de su errática absorción.

Como la sustancia es rápidamente eliminada y su vida media plasmática no cambia significativamente con administraciones repetidas parece que el aumento de la absorción del Omeprazol sea auto limitante con lo que no se obtiene excesiva acumulación del fármaco.

Una dosis simple de 20 mg de Omeprazol inhibe en un 6 % la secreción ácida gástrica después de las cuatro a seis horas posteriores a su administración y en un 25 % pasadas 24 horas. Sin embargo, la administración de una dosis de Ranitidina de 150 mg dos veces al día consigue una inhibición de la acidez más eficaz durante 24 horas que la administración de 20 mg de Omeprazol una vez al día.

6.3 Indicaciones Terapéuticas ⁽⁵⁾

El Omeprazol es usado en el tratamiento de la úlcera duodenal y de la úlcera gástrica benigna, incluyendo las que complican los tratamientos con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Tratamiento profiláctico de la úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna y/o erosiones gastroduodenales inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en pacientes de riesgo (ancianos y/o en antecedentes de erosiones gastroduodenales) que requieran un tratamiento continuado con AINEs, reflujo gastroesofágico.

El Omeprazol también está indicado en el tratamiento de la esofagitis por reflujo, de síntomas severos de enfermedad por reflujo no inflamatoria y de síntomas leves que no respondan al tratamiento convencional. Síndrome de Zollinger-Ellison.

Tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal asociadas a *Helicobacter pylori* tanto en terapia dual (tratamiento combinado con Amoxicilina o Claritromicina) como en una terapia triple (tratamiento combinado con dos agentes antimicrobianos a la vez) cuya tasa de erradicación es notablemente más elevada con una duración menor del tratamiento.

El Omeprazol se metaboliza en el hígado mediante el citocromo P450 2C19 (CYP2C19), por lo que puede prolongar la eliminación de diazepam, warfarina (R-warfarina) y fenitoína, fármacos que se metabolizan por oxidación en el hígado. Se recomienda la monitorización de los pacientes que estén siendo tratados con warfarina y fenitoína, pudiendo llegar a ser necesaria una reducción en la dosis.

6.4 Propiedades Farmacológicas ⁽⁵⁾

6.4.1 Propiedades Farmacodinámicas ⁽⁵⁾

El Omeprazol es una mezcla racémica de dos enantiómeros activos que reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo altamente selectivo. Es un inhibidor específico de la bomba de hidrogeniones en la célula parietal gástrica. Actúa rápidamente y produce un control mediante la inhibición reversible de la secreción ácida del estómago, con sólo una dosis diaria.

6.4.2 Lugar y Mecanismo de Acción ⁽⁵⁾

El Omeprazol es una base débil, que se concentra y pasa a la forma activa en el medio extremadamente ácido de los canalículos intracelulares de la célula parietal, inhibiendo en ellos a la enzima H⁺-K⁺-ATPasa, es decir, la bomba de protones. Este efecto en el paso final del proceso de formación del ácido gástrico es dosis dependiente y proporciona una inhibición altamente eficaz tanto de la secreción ácida basal como de la secreción ácida estimulada, independientemente del estímulo. Todos los efectos farmacodinámicos observados pueden explicarse por el efecto del Omeprazol sobre la secreción ácida.

La bomba de protones es una enzima que utiliza la energía liberada por el metabolismo del ATP para extraer protones (en este caso iones hidrógeno) a través de la membrana, intercambiándolos por iones potasio. Está constituida por dos subunidades: la Alfa, de 111.000 dalton y la beta, más pequeña y con función desconocida hasta ahora.

El Omeprazol es una base débil lipofílica con un pK de 4.0. A un pH aproximadamente de 7.0, el Omeprazol no presenta carga eléctrica y es altamente liposoluble, por lo que puede atravesar las membranas celulares con facilidad. Cuando alcanza la célula parietal, atraviesa la membrana celular por difusión pasiva; en los canalículos secretores de estas células de fase activa, el fármaco está expuesto a un pH menos de 2.0 (próximo a 1) a partir del cual el Omeprazol se ioniza por un proceso de protonación, originando una molécula activa estable a un pH ácido llamada sulfenamida que no es lipofílica y cuya carga positiva le impide atravesar la membrana de la célula parietal, siendo acumulado y concentrado en el canalículo.

El Omeprazol como tal, es inactivo pero en medio ácido, al pasar a la forma activa sulfenamida, reacciona formando una unión covalente mediante los grupos sulfidrilos (tiol) de los radicales de la cisterna de la superficie extracelular de su subunidad alfa y la H⁺/K⁺ -ATPasa inhibiendo la actividad de esta última de forma irreversible.

Esta acumulación es esencial para el efecto del Omeprazol, pues permite conseguir un efecto prolongado a pesar de su corta semivida plasmática. El posterior inicio de la actividad secretora, inhibida por el Omeprazol, requiere nueva aparición, mediante síntesis de la enzima inhibida cuya vida media aproximada es de 18 horas.

6.4.3 Efecto sobre la Secreción Ácida Gástrica ⁽⁵⁾

La dosificación oral con Omeprazol una vez al día produce una rápida y efectiva inhibición de la secreción ácida gástrica diurna y nocturna, consiguiéndose un efecto máximo en los 4 primeros días de tratamiento.

6.4.4 Efecto sobre *Helicobacter Pylori* ⁽⁵⁾

Helicobacter pylori está asociado a las úlceras pépticas, incluyendo la úlcera duodenal y gástrica, en las que, alrededor del 95% y el 70% de pacientes, respectivamente, se hallan infectados por dicha bacteria. *Helicobacter pylori* es un factor importante para el desarrollo de gastritis. Este junto con la acidez gástrica son los factores principales para el desarrollo de úlceras pépticas. Asimismo, se ha descrito la relación causal de *Helicobacter pylori* y el desarrollo de carcinoma gástrico.

El Omeprazol posee un efecto bactericida sobre *Helicobacter pylori* in vitro. La erradicación de *Helicobacter pylori* con Omeprazol y antibióticos va asociada a un rápido alivio de los síntomas, una elevada tasa de cicatrización de las lesiones en la mucosa y una remisión prolongada de las úlceras pépticas, reduciéndose así la aparición de complicaciones como el sangrado gastrointestinal y la necesidad de administración prolongada de antiseoretos.

6.5 Propiedades Farmacocinéticas ⁽⁵⁾

6.5.1 Absorción y Distribución ⁽⁵⁾

El Omeprazol es lábil en presencia de pH ácido, por esto se administra en forma de microgránulos con recubrimiento entérico y encapsulados. La absorción tiene lugar en el intestino delgado completándose, usualmente, a las 3-6 horas. La biodisponibilidad sistémica de una dosis oral es, aproximadamente, del 35 %, incrementándose hasta, aproximadamente, el 60 % después de la administración repetida una vez al día. El volumen de distribución aparente en sujetos sanos es, aproximadamente, 0,3 l/Kg, observándose también un valor similar en pacientes con insuficiencia renal. En ancianos y en pacientes con insuficiencia hepática, el volumen de distribución es ligeramente menor. La unión a las proteínas plasmáticas es alrededor del 95 %.

6.5.2 Eliminación y Metabolismo ⁽⁵⁾

La vida media de eliminación en plasma del Omeprazol es habitualmente inferior a una hora y no se producen cambios en la vida media durante el tratamiento prolongado. El Omeprazol es metabolizado completamente por el sistema citocromo P450 (CYP), principalmente en el hígado.

6.6 Formas Farmacéuticas en las cuales se presentan los pellets de Omeprazol a la venta y Dosis Recomendadas ⁽³⁾

Se presenta en forma de cápsulas que contienen “pellets” con cubierta gastrorresistente a dosis de 20 mg.

También está disponible en forma de inyectable a dosis de 40 mg como polvo sólido para su reconstitución extemporánea.

Su estabilidad es en función del pH y cuando se mezcla con vehículos ácidos para su ingestión oral se asegura un período de validez máximo de 7 días.

Todas las preparaciones deben protegerse de la luz, la humedad y conservarse entre 15 a 30 °C como máximo.

Las dosis usuales en adultos son de 20 ó de 40 mg/ día en períodos de dos, cuatro y hasta ocho semanas en tratamientos cortos.

En tratamientos prolongados la dosis es de 20 mg/día. Se considera como dosis máxima por día la de 360 mg aunque se han administrado ocasionalmente dosis mayores.

Dosis superiores a 80 mg/ día deben ser administradas fraccionadamente porque el mecanismo de acción de la sustancia hace que se desaprovechen cantidades superiores a la indicada por saturación de la membrana celular.

Las dosis optimas en pediatría se han establecido en el intervalo de 0.7 a 3.3 mg/Kg/día (media de 1.9 mg/Kg/día). La administración concomitante de Omeprazol con antiácidos no altera el perfil del medicamento.

Tabla N° 1
PRODUCTO: Perlas de Omeprazol 7.5 %
Tamaño de Lote: 100.000 Kg.

NOMBRE DEL MATERIAL	CONTENIDO EN %	CANTIDAD / 100.000Kg.
Omeprazol polvo	7.5	8.500 Kg.
Manitol polvo	28.0	28.000 Kg.
Azúcar grado farmacéutico	39.9	39.900 Kg.
Fosfato hidrogenado disódico	1.15	1.150 Kg.
Sodio laurel sulfato	0.35	0.350 Kg.
Carbonato de calcio	3.0	3.000 Kg.
HPMC	8.0	8.000 Kg.
Agua purificada	Qs	80 L
Dióxido de Titanio	0.1	0.100 Kg.
Cubierta L-30 D	65.45	65.45 Kg.

FUENTE: SAINOR PHARMA FABRICANTE DE PERLAS

6.7 Cápsulas ⁽²⁾

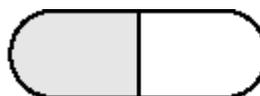


Fig. N° 2

Las cápsulas son formas farmacéuticas sólidas destinadas generalmente a la administración oral. Están constituidas por un receptáculo o cubierta de gelatina hidratada de forma y capacidad variables.

Las cápsulas pueden ser rígidas o blandas; las primeras constan de dos elementos independientes, habitualmente de forma cilíndrica y en general contienen sólidos pulverulentos; si bien en ocasiones y cada vez con más frecuencia, pueden incluir pellets, granulados, microcápsulas, pequeños comprimidos, pastas semisólidas, etc.

Las cápsulas blandas están formadas por una sola pieza, de forma esférica u ovoide, en cuyo interior se encuentran los principios activos, habitualmente en forma de dispersión líquida de naturaleza oleosa, aunque también pueden contener productos sólidos.

Las cápsulas constituyen hoy en día después de los comprimidos, la forma de dosificación sólida más utilizada, lo cual está justificado por las innegables ventajas que presentan. Entre ellas se pueden citar las siguientes:

- Protegen al fármaco de agentes externos, tales como el polvo, el aire, la luz, etc., aunque esta protección no existe con respecto a la humedad. Presentan además, una elevada resistencia física, que puede incrementarse mediante el envasado en blister.
- Enmascaran de forma eficaz, características organolépticas desagradables ya que las cubiertas son insípidas e incluso pueden estar aromatizadas.
- Son fácilmente identificables, tanto por parte del fabricante como del paciente, mediante una adecuada selección de colores o serigrafiado. Ello constituye también una propiedad útil en situaciones de intoxicación, al facilitar la identificación del posible agente responsable.
- Las cápsulas rígidas presentan una composición y elaboración sencillas. Contienen un número reducido de excipientes, lo que facilita el control de posibles incompatibilidades y entre las operaciones que conlleva su elaboración, además de la pulverización y mezclado propias de los polvos se incluye únicamente el llenado.
- Proporcionan estabilidad al fármaco, debido al bajo número de componentes y a la ausencia del agua en las etapas de su elaboración, permitiendo además la incorporación de sustancias incompatibles previa granulación o microencapsulación.
- Protegen el principio activo que va en el interior, ya que la cápsula puede contener sustancias colorantes especiales que permiten la protección del medicamento a ciertas radiaciones del espectro que podrían ser nocivas.
- Facilitan la deglución.

No obstante, esta forma farmacéutica, también presenta algunas desventajas o inconvenientes, entre los que se pueden citar los siguientes:

- Un mayor costo de producción a nivel industrial con respecto a otras formas, por ejemplo los comprimidos, como consecuencia de la necesidad de recurrir, en el caso de las cápsulas rígidas a otros fabricantes y de los menores rendimientos que se consiguen en su producción.
- Dificultades a la hora de conseguir una uniformidad de peso en las cápsulas rígidas, especialmente cuando el material de llenado es pulverulento.

- Necesidad de garantizar unas condiciones determinadas de temperatura y humedad en la conservación de las cápsulas, debido a su sensibilidad a estos factores.
- Limitaciones en sus aplicaciones: No pueden fraccionarse ni ser utilizadas por determinados pacientes con problemas de deglución (niños, ancianos). Además se adhieren con facilidad a las paredes del esófago, lo que puede acarrear lesiones en este órgano en caso de principios activos agresivos.
- Limitaciones en el contenido: Los fármacos sólidos, los eflorescentes, los higroscópicos, delicuescentes o aquellos que formen eutécticos, así como las sustancias que reaccionen con la gelatina, la disuelvan, la permeabilicen o sean capaces de difundir a través de ella, no son adecuadas para su encapsulación, excepto si son previamente diluidas o microencapsuladas.

6.7.1 Clasificación de las Cápsulas ⁽²⁾

Los criterios con los cuales se pueden clasificar las cápsulas son muy variados. De acuerdo a su consistencia las cápsulas pueden clasificarse en:

- Cápsulas Blandas: Sirven para administrar líquidos oleosos: Pueden presentar una forma ovoide y generalmente se utilizan para contener principios activos no sólidos de constitución líquida, por ejemplo vitaminas liposolubles.
- Cápsulas duras: Se utilizan para medicamentos sólidos, granulados o pulverizados. Están constituidas por dos medias cápsulas cilíndricas, de grosor largo ligeramente diferente, las que se embuten suavemente para su cierre. Están formadas principalmente por gelatina y otros aditivos como colorantes, opacificantes y antisépticos.

Las cápsulas gelatinosas rígidas están constituidas por dos secciones cilíndricas redondeadas en un extremo. Una de ellas de mayor longitud (cuerpo) esta destinada a alojar el material de relleno, mientras que la más corta y de mayor diámetro (tapa) actúa como cierre de la cápsula, ajustando sobre el cuerpo para formar una unidad cerrada. En la actualidad, la preparación de los receptáculos está totalmente industrializada, se comercializan en ocho tamaños diferentes, numerados desde 000 (el mayor) a 5 el más pequeño. Para uso farmacéutico no son habituales tamaños de cápsulas mayores del 0, debido a la gran dificultad que supone su deglución; así mismo no es frecuente el uso de cápsulas del número 5 ya que debido a su pequeño volumen, presentan serias dificultades en los procesos automáticos de llenado

De acuerdo a su tamaño, las cápsulas pueden clasificarse en varias categorías. La industria proporciona cápsulas duras de calibre variable, que se denominan con números: 000, – 00, – 0, -1,- 2, - 3, -4 y 5. El número más grande corresponde al calibre más pequeño.

6.7.2 Condiciones de Almacenamiento de las Cápsulas ⁽²⁾

Tradicionalmente las cápsulas se envasaban en recipientes de vidrio o contenedores de plástico que en ocasiones poseían una sustancia desecante para prevenir la adsorción excesiva de humedad. Sin embargo, en la actualidad las cápsulas suelen envasarse en blisters de plástico o aluminio que aseguran una mayor protección de las formas unitarias.

6.8 Material de Relleno de las Cápsulas ⁽²⁾

Las cápsulas rígidas se rellenan generalmente con materiales pulverulentos que contienen uno o varios principios activos. Sin embargo también puede utilizarse como material de relleno otras preparaciones o combinaciones de las mismas, usando para ello dispositivos especiales de llenado. La única exigencia es que el material no sea capaz de reaccionar con la gelatina (por ejemplo aldehídos) o interfiera en la integridad de la cubierta.

Los diferentes tipos de material que puede incorporarse en estas cápsulas son: granulados, pellets, comprimidos, microcápsulas, pastas y sus combinaciones.

6.9 Pellets ⁽²⁾

Los pellets son agregados de partículas más pequeñas que tienden a presentar una forma más o menos esférica. Los pellets se elaboran por técnicas de granulación, siendo más esféricos que los granulados propiamente dichos. En general esta agregación no aleatoria de partículas tiende a mejorar la solubilidad de las partículas finas, estando dicha mejora relacionada con la porosidad de la estructura producida.

Suele recurrirse a ellos como materiales de relleno de las cápsulas cuando se desea conseguir perfiles de liberación modificados. Sus buenas cualidades de flujo, la regularidad de tamaño y la distribución homogénea de sus componentes garantizan, en general, un llenado uniforme.

6.10 Acondicionamiento de los medicamentos ⁽⁸⁾

Existe una gran variedad de preparados farmacéuticos con características muy diversas: Pueden ser sólidos, líquidos o semisólidos, estériles o no; productos de alta estabilidad o por el contrario presentar un alto grado de inestabilidad frente a agentes externos. Sin embargo, todos ellos tienen algo en común: Una vez que han sido fabricados, deben ser sometidos a una serie de operaciones conocidas genéricamente como envasado y acondicionamiento, para que puedan llegar al usuario como auténticos medicamentos, en condiciones óptimas de estabilidad, seguridad y eficacia.

6.10.1 Acondicionamiento Primario ⁽⁸⁾

El acondicionamiento primario se define como el envase o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentre en contacto directo con el medicamento.

En una industria farmacéutica, el acondicionamiento del medicamento presenta gran importancia, ya que puede condicionar la vida útil de cualquier producto farmacéutico.

Si no se efectúa correctamente, de poco sirve el haber ejecutado perfectamente el resto de las operaciones de fabricación, ya que no se podrá comercializar el producto.

El acondicionamiento primario tiene que cumplir una serie de características de tipo general:

- No debe reaccionar con el medicamento.
- No debe ceder ningún componente al medicamento.
- No se debe producir ni absorción ni adsorción al medicamento sobre el mismo.
- No debe afectar a la identidad, estabilidad, seguridad, potencia o calidad del medicamento.
- Asimismo, proporcionará protección adecuada frente a los agentes externos que puedan deteriorar o contaminar el medicamento durante todo su período de almacenamiento y utilización.

Por otra parte, el acondicionamiento primario, ha de reunir ciertas características específicas para ofrecer al contenido distintos grados de protección, según su naturaleza y los riesgos a los que pueda estar expuesto.

De un modo muy general sus funciones se centran en proveer protección frente a factores externos, proporcionar una presentación aceptable que contribuya a mejorar el aspecto final del medicamento y conferirle adecuadas características de identificación e información. Por otra parte debe ser económico.

6.11 El Acondicionamiento como Protección ⁽⁸⁾

Aunque cada una de las funciones mencionadas tiene su importancia, la protección es, casi siempre, el factor crítico más relevante, puesto que incide sobre la estabilidad y el aspecto o apariencia del medicamento. Como cabe suponer, no se podrá comercializar por encima de ciertos niveles permisibles o cuyo acondicionamiento haya sufrido cualquier tipo de deterioro.

Con el fin de evitar o paliar los efectos de deterioro, el acondicionamiento deberá proporcionar protección física, ambiental, biológica y química. También debe impedir o dificultar una utilización inadecuada del medicamento, en determinadas situaciones, tales como la manipulación malintencionada o la apertura del envase por parte de los niños.

6.11.1 Protección Ambiental ⁽⁸⁾

Se debe prestar especial atención a los riesgos ambientales. Es necesario tener presente que el medicamento, durante su vida útil, puede encontrarse sometido a temperaturas de almacenamiento muy diversas según la climatología del país en cuestión. Igual ocurre con la ubicación de los botiquines caseros, ya que algunos de ellos se encuentran en zonas de especial riesgo por su humedad ambiental o temperatura. Tal es el caso del cuarto de baño, la cocina y los lugares vecinos a puntos de calefacción o a focos de luz.

Los factores de tipo ambiental que pueden afectar a los medicamentos son los siguientes:

- **Humedad:** El agua, ya sea como vapor o como líquido, puede producir daños de tipo físico (ablandamiento, endurecimiento, empeoramiento del aspecto) o de tipo químico (efervescencia, hidrólisis). Además puede servir de transportador de otros contaminantes.

Existen materiales, como el vidrio o ciertos metales que son totalmente impermeables y resistentes a la humedad, cosa que no ocurre con otros como el papel, el cartón y algunos plásticos. Pero, de cualquier modo, aunque el envase este compuesto de materiales resistentes, es necesario asegurar su hermeticidad, ya que, caso contrario, podría penetrar humedad en el interior del envase.

- **Temperatura:** Los valores extremos de temperatura pueden causar el deterioro de los productos y también de ciertos envases. La alta temperatura acelera las reacciones degradativas, la evaporación de disolventes, etc., mientras que las bajas pueden facilitar el deterioro de algunos materiales de plástico.
- **Luz:** La radiación ultravioleta constituye una clara amenaza para aquellos compuestos que sufran de fotodegradación. Además ciertos materiales, pueden experimentar cambios en su coloración: amarillento en el papel blanco, pérdida de brillo o intensidad del color, etc. Para evitar el acceso de luz al medicamento, se utilizan materiales opacos o resistentes a las radiaciones.
- **Gases atmosféricos:** Entre ellos, el oxígeno es el que más problemas puede plantear, puesto que favorece la oxidación de ciertas sustancias. Por su parte el dióxido de carbono puede dar lugar a cambios en el pH de las soluciones, pudiendo producir la precipitación de algún compuesto, así como inducir la formación de carbonatos insolubles.

Hasta hace algunas décadas, casi todos los productos farmacéuticos venían envasados exclusivamente en recipientes de vidrio. La llegada de los plásticos hizo cambiar esta práctica y empezaron a coexistir ambos tipos de materiales.

Evidentemente al haber diferentes posibilidades de utilización, se han incrementado las exigencias relativas a la calidad de los productos, por lo que en la actualidad, todos los materiales que se encuentren en contacto directo con el medicamento deben superar estrictos controles.

Las formas sólidas de administración oral, como comprimidos, grageas o cápsulas se suelen envasar sobre todo en receptáculos tipo blister, que están constituidos por una lámina moldeada en forma de pequeñas cavidades, selladas por la parte inferior (Ver Figura Nº 3).

La primera de ellas puede ser de aluminio o de cloruro de polivinilo, solo o en combinación con otras sustancias y la inferior es de aluminio. De este modo, cada unidad se dispone en un alveolo individual, posibilitando la obtención de envases unitarios si se perfora adecuadamente a lo largo y ancho de toda la plaqueta.

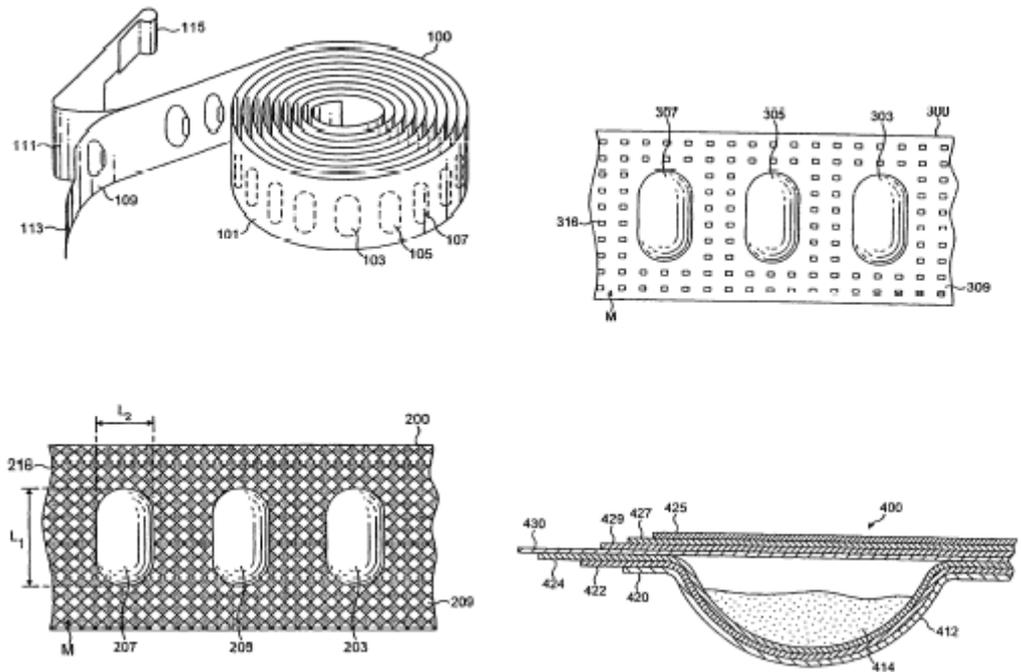


Fig. Nº 3

Otro procedimiento, menos utilizado que el anterior, consiste en envasar estas formas sólidas entre dos láminas compuestas por plástico, papel y aluminio. Mediante el termo sellado en los bordes alrededor de cada dosis individual, se produce lo que se conoce como envase de tiras. Este acondicionamiento se utiliza frecuentemente para comprimidos efervescentes ya que garantiza una excelente protección contra la humedad.

Otra posibilidad consiste en envasar estas formas farmacéuticas en sobres elaborados a base de láminas mixtas de aluminio, papel y plástico; en los que se incluye un desecante como la silicagel y que cierran a presión para protegerlos al máximo de la humedad ambiental.

6.12 Envasadoras en Blister ⁽⁹⁾

Este tipo de acondicionamiento es el más utilizado para envasar comprimidos, grageas y cápsulas.

El blister se forma por la combinación de dos elementos: El superior, que es el alveolo donde va alojada la forma farmacéutica y el inferior que actúa como agente de sellado.

El primero de ellos se forma mediante el paso de una lámina de PVC, solo o en combinación con otros compuestos, o de aluminio, a través de un rodillo con cavidades en presencia de calor y aire comprimido. A continuación se enfría la tira ya moldeada y se procede al llenado individual de los alvéolos formados.

Finalmente, se sella con una lámina de aluminio.

Para que se formen adecuadamente los alvéolos es necesario controlar perfectamente la temperatura de las placas calefactores, la presión de trabajo del aire comprimido y la temperatura desagua de enfriamiento de la estación de moldeado.

Deben tener un control de seguridad que impida la puesta en marcha o detenga la máquina en el caso de que la temperatura de las zonas calientes no fuera la adecuada o si faltara material de acondicionamiento. Además, deben poseer detectores de alvéolos vacíos que expulsen al final de la línea aquellas plaquetas que no se encuentren ocupadas plenamente.

6.13 Envasadoras en Tiras ⁽⁹⁾

En cierto modo, son máquinas análogas a las utilizadas para fabricar sobres o bolsas, ya que al igual que las anteriores, efectúan simultáneamente la formación del envase y la introducción de la forma que se va a acondicionar. A diferencia del blister, el envase de tiras esta formado habitualmente por dos láminas de igual composición Pueden ser de un solo componente, como el aluminio, o estar constituidas por un material laminado a base de papel, aluminio y polietileno.

6.14 Materiales de Empaque empleados para cápsulas ^(3,7)

Actualmente hay una gran variedad de materiales de empaque: vidrio, plástico, gomas, entre otros, para el envasado de diversas formas farmacéuticas, esto hace que la posibilidad de interacción entre los componentes del material de empaque y los ingredientes de la formulación se vean incrementados.

El vidrio fue el material de empaque primario de uso predominante porque provee excelente protección contra el vapor de agua y permeabilidad de gases, pero tiene dos principales desventajas: Su alta fragilidad y su elevado peso. Debido a estos aspectos negativos, unido a los atributos positivos del plástico, significó la incursión del empleo del plástico como material de empaque farmacéutico.

Un plástico puede definirse como un material que contiene como ingrediente esencial una o más sustancias orgánicas poliméricas de peso molecular alto, que es sólido en su estado final y en una determinada etapa en su fabricación o proceso, puede ser formado durante el flujo de los artículos acabados (según the American Society for Testing and Materials-ASTM).

Los empaques de plástico son muy populares para el envasado de productos farmacéuticos y se elaboran de diferentes densidades acorde a la especificación que los productos requieren. En este caso, para el envasado de cápsulas, entre las principales formas de emplear estos plásticos, se considera los frascos y los blister.

6.14.1 Blister, Importancia y Ventajas ^(8,9)

Los blister ofrecen una amplia gama de diseños de funcionalidad y de aspecto, para ello, existen diversos tipos de materiales de empaque que se adaptan para proporcionar un blister con funcionamiento óptimo. Los componentes básicos del material de empaque blister son:

- Lámina, que es la cavidad formada que sostiene el producto.
- Tapa, que es el material que sella a la cavidad formada.

Debido a la variedad disponible de láminas para blister, la selección se debe basar sobre el grado de protección requerido. La tapa depende de factores como la seguridad del blister, pero generalmente se emplea cintas de aluminio.

La razón más importante por la cual se introdujo la tecnología de envasado en blister fue ofrecer a los pacientes dosis individual. Los blister ayudan al paciente a seguir un régimen de dosificación, protección del medicamento durante su tiempo de vida y son fáciles de transportar.

Comparado con los frascos, son cuatro aspectos importantes por los cuales el blister es considerado como un ventajoso material de empaque:

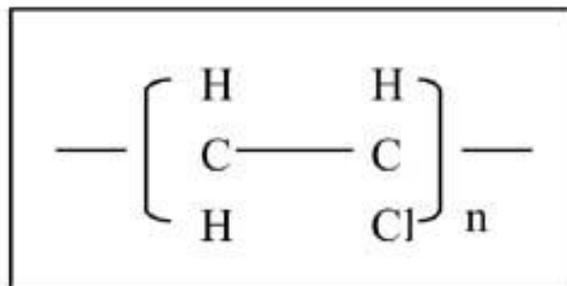
- **Integridad del producto:** Porque cada tableta se encuentra en una cavidad que lo protege del medio ambiente, al recurrir a la dispensación de dosis unitarias, no presenta problemas de ser re-embalsados bajo condiciones atmosféricas no controladas.
- **Protección del producto:** Dependiendo del material empleado la protección contra los factores del medio ambiente se compara a materiales empleados en frascos.
- **Evidencia del producto:** Cuando un frasco es abierto, cualquier indicio de manipuleo posterior no es evidenciado. Sin embargo el blister proporciona protección individual hasta antes de su uso.
- **Reducción de posible mal uso accidental:** Existen diseños de protección contra el empleo accidental de niños.

6.15 Características del Material de Empaque Primario ⁽⁸⁾

El material de empaque primario es definido como el envase que contiene el medicamento y está en contacto directo durante toda la vida útil de este, por lo que cualquier interacción física o química con el contenido puede alterar su potencia, pureza y calidad.

El material usado para formar la cavidad del blister es típicamente un plástico, entre éstos tenemos:

6.15.1 PVC ^(8,10)



FUENTE: ASOCIACION ARGENTINA DE PVC

Fig. Nº 4

PVC es la abreviatura de Policloruro de Vinilo, producido por polimerización del monómero de Cloruro de Vinilo.

El PVC rígido es un material claro, aunque tiene baja transmisión de vapor de agua (WVTR), proporciona una buena barrera contra la humedad, y se emplea cuando el producto requiere protección contra de la humedad.

Presenta excelentes propiedades termoformables; buena resistencia química; baja permeabilidad a los aceites, a las grasas, y a los saborizantes; de bajo costo y es uno de los materiales con mayor capacidad de aditivación y más formulado, que lo hacen un material muy versátil para satisfacer los requerimientos de muchas aplicaciones en envases, por ejemplo, ser formulado para bloquear longitudes de onda ligeras específicas. Estas características hacen del PVC rígido, el material de empaque de mayor uso.

El grosor del PVC usado se determina por la profundidad y el tamaño de la cavidad que se formará. Las láminas comunes usadas en la industria farmacéutica se extienden de 7,5 a 15 milipulgadas (190 a 380 micras).

El Policloruro de Vinilo (PVC), reconocido y caracterizado hace aproximadamente cien años, fue una curiosidad académica hasta fines de 1920 y principios de 1930. Comenzó a tomar relevancia comercial significativa en Alemania antes de la Segunda Guerra Mundial y en los Estados Unidos se desarrolló muy rápidamente durante la guerra y en el período posguerra. Desde entonces su desarrollo y crecimiento en el orden mundial no ha tenido pausa.

El PVC es un polímero producido a partir de dos materias primas naturales, la sal común o cloruro de sodio (ClNa) con el 57% y gas o petróleo con el 43%. Es por lo tanto menos dependiente del petróleo, recurso no renovable, que otros plásticos.

La sal común o sal de mesa es un recurso prácticamente inagotable ya que sus reservas están calculadas para 200.000 años.

La sal (ClNa), previamente disuelta en agua, es sometida a un proceso electrolítico por el cual se obtiene solución de soda cáustica, hidrógeno y cloro.

Del gas natural o del petróleo se obtiene el etileno; luego por la reacción química entre el cloro y el etileno, pasando por etapas intermedias, se llega al cloruro de vinilo (VCM).

El cloruro de vinilo, gas a temperatura ambiente (Punto de ebullición $-13,9^{\circ}$ C), se polimeriza en recipientes herméticos (Autoclaves) generando un producto en polvo blanco, inerte, inocuo, conocido como policloruro de vinilo o PVC.

Es razonable pensar que, como en todos los polímeros que se originan en monómeros, el PVC pueda contener vestigios de cloruro de vinilo (CVM); sin embargo es importante destacar que la partícula de este polímero es porosa por lo que el proceso de producción del PVC extrae eficazmente el CVM a valores residuales compatibles con la salubridad.

Los artículos fabricados con PVC no pueden contener más de 1 ppm. de VCM (1 mg de VCM por cada Kg de material plástico). Este valor está reconocido y establecido en todos los Códigos Alimentarios Internacionales, así como los valores máximos de los monómeros de otros polímeros.

El policloruro de vinilo no regenera en ningún momento de su ciclo de vida el monómero cloruro de vinilo que le dio origen. Por lo tanto, el valor límite de seguridad internacionalmente admitido no se modifica, siendo por consiguiente, el PVC, inocuo para la salud humana.

Los estudios de aplicación de este material pronto revelaron que, por sus características, se había logrado un producto al que, variándole los aditivos, siempre necesarios como en todos los polímeros, se podían obtener con el PVC productos de propiedades diferentes de acuerdo al uso final deseado, como flexible o rígido, resistente a la intemperie, a la propagación de incendios, transparente, translúcido u opaco, etc.

Esto significó que con el PVC podía obtenerse desde un caño rígido para conducir agua o líquidos cloacales hasta una manguera para riego; desde una suela para calzado, hasta una tela "vinílica"; desde el recubrimiento de un cable, hasta perfiles rígidos para la construcción; desde bolsas para sangre, hasta envases para medicamentos.

Esta síntesis de aplicaciones, que cubre un espectro tan amplio, significó su penetración competitiva en muchos mercados y el desarrollo de nuevas posibilidades de distribución de sustancias perecederas (alimentos) y medicamentos.

En el estudio de los aditivos realizados a nivel mundial se han tenido en cuenta sus eventuales impactos sobre el medio ambiente, vegetal, animal y salud humana. Hoy en

día es posible afirmar que no hay ningún material que haya sido tan estudiado como el polímero PVC y los aditivos que posibilitan sus muy amplios usos.

6.15.1.1 El PVC en el Embalaje ^(8,10)

El PVC es empleado en casi todos los tipos de embalaje, como filmes para acondicionar alimentos frescos, para cosméticos, medicamentos, botellas y garrafas para agua mineral, envases para productos de higiene personal y limpieza del hogar, pero todo esto pasa desapercibido para la mayoría de los consumidores.

Sin embargo, en las góndolas refrigeradas para carnes, exhibidores refrigerados para frutas y verduras seleccionadas, bandejas con panecillos, “facturas” y masas y en las secciones de cosméticos, medicamentos y materiales para higiene y limpieza, el consumidor podrá conocer diversas aplicaciones del PVC en envasamiento que hacen a su seguridad y confort.

Sea por su brillo, belleza, transparencia, fácil rotulación, higiene y seguridad a los alimentos, o confiriendo a los frascos y garrafas formas modernas y de fácil manipulación, el PVC se muestra como un producto versátil y garantiza al consumidor todas las propiedades y características que se requiere de un producto en el momento de la compra del mismo.

6.15.1.2 Propiedades que explican el éxito del PVC en el Packaging ^(8,10)

Versatilidad

Una combinación de propiedades y características han favorecido la elección del PVC en aplicaciones que requieren cambios constantes de moldes. Por eso en las áreas donde el diseño del embalaje es un factor importante, el PVC ha ganado más y más espacio.

También se elige el PVC por otras ventajas, por ejemplo, envases con asa integrada, como vemos en los bidones de aceites comestibles solamente posibles con PVC, o embalajes con diseños más elaborados y complejos.

Actualmente en el mercado se puede encontrar una amplia variedad de productos de PVC acorde a requerimientos de la industria y del usuario.

- **Películas** para envasado de productos medicinales, desde películas monocapas hasta películas con altas barreras y laminados para proteger productos

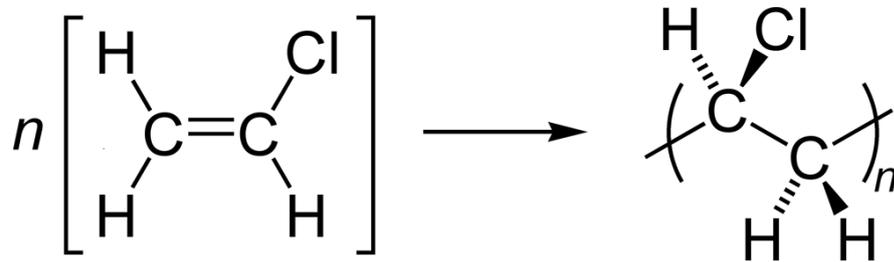
farmacéuticos como blisters termoformados para comprimidos o cápsulas, dispositivos médicos, sensibles a la humedad y al oxígeno, o que requieran de procesos de esterilización. Envases para plasma, suero y sangre.

- **Filmes y láminas** para termoformado, para el envasado de productos electrónicos que requieren condiciones de protección específicas.
- **Filmes y láminas** para termoformado para el envasado de diversos productos como pilas, lámparas eléctricas, cámaras fotográficas, herramientas, productos para el hogar, productos de cosmética, o en general aquellos que requieran una presentación diferente, es decir, que confieran identidad al producto envasado o que brinden seguridad y hermeticidad.
- **Filmes termocontraíbles**, para etiquetado de botellas, frascos, cápsulas para botellas de vino o envases con protección de evidencia de apertura. En general para productos de consumo masivo que requieran una presentación atractiva hacia la atención del consumidor y seguridad.
- **Filmes y películas** destinadas al envasado de alimentos donde se deben cumplir tanto con los requerimientos de protección de los productos en cuanto al eventual contacto con sustancias químicas, hongos o bacterias, como resistencia mecánica.

La alta plasticidad de los filmes de PVC tienen excelentes propiedades de estiramiento y excelente adhesión, lo cual los hace ideales para envolturas de productos frescos.

La adhesión de estos filmes es una gran contribución a la seguridad de los alimentos, protegiendo la carne y otros productos frescos (frutas, verduras y lácteos) en particular de los microorganismos que se procrean rápidamente cuando el alimento no está bien cubierto.

Esta característica ha significado que este film sea ampliamente usado en los supermercados, proveedurías y también en los hogares.

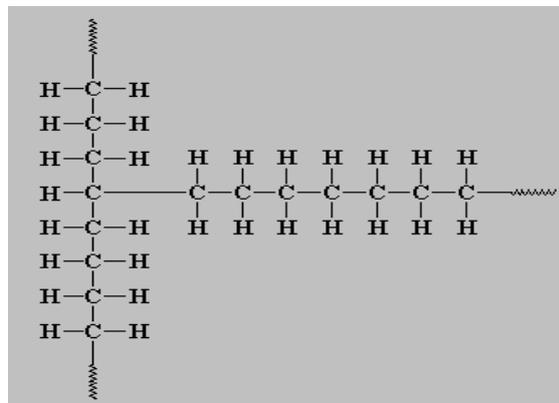


FUENTE: OPTIMIZACION DE EMPAQUES FARMACEUTICOS

Fig. Nº 5

Las películas de PVC preservan la frescura. Son beneficiosas en cuanto a su costo y excelentes por su transparencia para exhibición; son resistentes a la manipulación y poseen muy buena recuperación elástica y resistencia a punzaduras. Poseen excelente adhesión y son fácilmente selladas por el calor.

6.15.2 Aluminio/Polietileno (ALUPOL) ^(7,8)

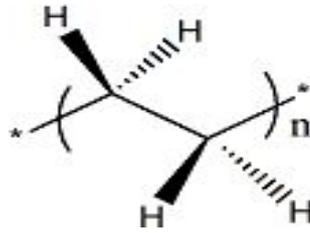


FUENTE: OPTIMIZACION DE EMPAQUES FARMACEUTICOS

Fig. Nº 6

Este material se emplea para productos que son extremadamente higroscópicos o sensibles a la luz. Es una barrera extrema contra la humedad.

6.15.3 Polietileno (PE) ⁽⁷⁾



FUENTE: OPTIMIZACION DE EMPAQUES FARMACEUTICOS

Fig. Nº 7

Consiste en cadenas de - CH₂ - y se fabrica a partir del etileno.

El polietileno de baja densidad (PEBD) es un polímero de cadena ramificada. Este material es mas suave, flexible y mas claro.

El polietileno de alta densidad (PEAD) es un polímero de cadena lineal no ramificada.

El polietileno (PE) es químicamente el polímero más simple. Se representa con su unidad repetitiva (CH₂-CH₂)_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 CH₂ = CH₂) y llamado eteno por la IUPAC) del que deriva su nombre.

Entre algunas de las principales desventajas, como material de empaque, tenemos:

- Tienen alta permeabilidad a los halógenos libres (yodo, cloro, etc) y a algunos aceites o aceites de esencias.
- No puede ser empleado para productos que son sensibles al oxígeno.

TABLA Nº 2**COMPARACION DE TRANSMISION DE VAPOR DE AGUA Y OXIGENO**

Materiales	Transmisión de vapor de agua (WVTR) 38°C / 90 %HR (g/m ² /24h)	Transmisión de oxígeno 25 °C (cc/m ² /24h.ATM)
PVC (250 micras)	3.72	77.5 – 155
PVC/ PVDC (250 micras / 60 g/m ²)	0.40	12.4 – 106.95
PVC/ PCTFE (250 micras / 15 micras)	0.30	108.5
ALUMINIO/ POLIETILENO	0	-
PVC/ ALUMINIO/ POLIAMIDA	0	-
PEBD	2.5 - 2.81	Promedio 7750
PEAD	0.8	Promedio 2868
PP	1.15	2325 – 3875

PEBD: Polietileno de baja densidad, PEAD: Polietileno de alta densidad, PP: Polipropileno

FUENTE: PROTECCION DE LAS SUSTANCIAS ACTIVAS EN BLISTER

En la Tabla Nº 2 se indica la comparación de la transmisión de vapor de agua y oxígeno entre los materiales de empaque primario para medicamentos, donde están descritos los dos tipos de materiales de empaque primario utilizados para el estudio.

Por otra parte en la Tabla Nº 3 podemos apreciar que existen diferencias entre las características técnicas del material de empaque Aluminio – Aluminio, Folio Alupol y Aluminio – PVC, por lo que no se puede asignar igual puntaje a todos ellos.

Así, se puede apreciar que el Blíster “Aluminio - Aluminio” y “Folio Alupol” son superiores en humedad, luminosidad, hermeticidad al Blíster “Aluminio PVC”, como podemos comprobarlo en la siguiente tabla:

Tabla N° 3
PROTECCION DEL MEDICAMENTO A DIFERENTES TIPOS DE
CONDICIONES

TIPO DE EMPAQUE	PROTECCION DEL MEDICAMENTO A				COSTO
	HUMEDAD	LUMINOSIDAD	HERMETICIDAD	PRESION	
BLISTER ALUMINIO ALUMINIO	100%	100%	100%	Alta	Alto
FOLIO ALUPOL (Aluminio/Polietileno)	100%	100%	100%	Media	Medio
BLISTER ALUMINIO + PVC + PE + PVDC	98%	100%	99%	Media	Medio
BLISTER ALUMINIO PVC/PVDC	97%	98%	99%	Media	Medio
BLISTER ALUMINIO + PVC/ACLAR	96%	95%	99%	Media	Medio
BLISTER ALUMINIO PVC	96%	0%	99%	Alta	Bajo

FUENTE: PERLEN CONVERTING AG

Definiciones:

FOLIO, Envase protector tipo encintado.

PVC, Polivinil Cloruro.

PE, Polietileno.

PVDC, Policloruro de Polividileno.

ACLAR, Lámina de polietileno de color, protectora de luminosidad.

Del cuadro adjunto puede apreciarse que el envase “Aluminio - Aluminio” y “Folio Alupol” tendrían características diferentes a los demás tipos de envase, entre ellos el envase “Aluminio - PVC”.

Así también en la tabla N° 4 podemos apreciar algunas de las características del Folio Alupol empleado para el estudio, donde observamos todas las propiedades que son aceptadas para ser usado como empaque primario en medicamentos.

TABLA Nº 4

CARACTERISTICAS DEL ALUPOL (ALUMINIO/POLIETILENO) EMPLEADO EN EL ESTUDIO

PROPIEDADES	UNIDADES	VALOR REQUERIDO	MÉTODO DE ENSAYO (CONDICIÓN DE PRUEBA)	RANGO DE TOLERANCIA
Ancho de Lámina	cm.	6	Parámetro de Diseño	+/- 0.2
Diámetro externo de la bobina.	cm.	30	Parámetro de Diseño	+/- 0.5
Espesor de la Lamina	μ	60	Ensayo de Laboratorio	+/- 2

PROPIEDADES	UNIDADES	VALOR REQUERIDO	MÉTODO DE ENSAYO (CONDICIÓN DE PRUEBA)	RANGO DE TOLERANCIA
Temperatura optima de sellado	°C	120	Parámetro de Diseño	+/- 25
Resistencia de Sello	Kg.f	2,8	ASTM D 882	+/- 0.5
Resistencia UV	KLI	14	Parámetro de Diseño	
Permeabilidad al Oxigeno	cc*m2/24 Hs	5	Parámetro de Diseño	
Vapor de Agua	g*m2/24 Hs	14	Parámetro de Diseño	
Propiedades Mec. Long.	Kg.f (L)/pulg	4	ASTM D 882	+/- 0.5
Propiedades Mec. Transv.	Kg.f (T)/pulg	10	ASTM D 882	+/- 0.5
Coeficiente de fricción		0,4	ASTM D 1894	+/- 10%
Resistencia a la Rotura	Kg.f	Es apta para uso, resistencia adecuada		
Resistencia Al Punzonado	Kg.f	Es apta para uso, resistencia adecuada		
Resistencia al Rasgado	Kg.f	Es apta para uso, resistencia adecuada		
Color de la lámina	Cod. Pant.	Color Blanco anverso y Color Aluminio reverso		
Tintas empleadas		Tintas para alimentos		

FUENTE: LARA BISH

6.16 Condiciones de Almacenamiento y Vida Útil del Material de Empaque Primario ⁽¹¹⁾

Se debe almacenar en un ambiente controlado, a una temperatura entre 18 °C – 22 °C y humedad relativa entre 40 % - 70 %.

Almacenar las bobinas con su empaque original, ya que el film puede atraer polvillo ambiental (por atracción electrostática) y otras partículas.

No se debe almacenar ni exponer (aún estando en su envase original) a la acción directa de luz solar.

Evitar someter a cambios bruscos de temperatura. Dejar temperar las bobinas a temperatura ambiente, por lo menos 24 horas antes de su uso.

- Se aconseja emplear los films de PVC/PVDC antes de los 2 años y el PVC monolamina y el PVC/PCTFE (Polychlorotrifluoroethylene) antes de los 3 años.
- Todos estos films son inertes a condiciones estándar de temperatura y presión (25 °C /1 ATM). El riesgo de autoignición es prácticamente nulo, dado que el PVC tiene una temperatura de auto ignición en reposo de mayor a 400 °C.

6.17 Estabilidad de los Fármacos ⁽¹¹⁾

La descomposición de los fármacos en fase sólida se ha estudiado ampliamente en los últimos años. Su interés se centra fundamentalmente en dos aspectos:

- Las alteraciones de carácter químico que puede sufrir el principio activo integrado en la forma farmacéutica.
- Los cambios de naturaleza física, es decir la modificación de los parámetros galénicos (estabilidad física) que pueden originar cambios en la biodisponibilidad del principio activo (estabilidad biofarmacéutica).

6.18 Estudios de Estabilidad ^(8,12)

Estabilidad se define como el grado en el cual un producto conserva, dentro de los límites de especificación y a través del periodo de almacenamiento y uso, las mismas propiedades y características que tenía luego de su manufactura. Los parámetros incluidos son estabilidad química, física, microbiológica, terapéutica y no toxicológica. Cada ingrediente puede afectar la estabilidad del principio activo o forma farmacéutica.

Entre los factores ambientales primarios que pueden reducir la estabilidad se incluye la exposición a temperaturas adversas, luz, humedad, oxígeno y dióxido de carbono.

El propósito del estudio de estabilidad, es proporcionar evidencia en cómo la calidad de una sustancia o de un producto varía con el tiempo, bajo influencia de una variedad de factores ambientales tales como temperatura, humedad, y luz; y establecer un período de re-análisis para la sustancia o una vida útil para el producto y las condiciones de almacenaje recomendadas. Existen varios tipos de estudios de estabilidad, entre los cuales tenemos:

6.18.1 En Fase de Desarrollo ⁽¹²⁾

El estudio de estabilidad acelerada proporciona un medio para comparar formulaciones, materiales de empaque, y/o procesos de fabricación alternativos en experimentos a corta duración. Tan pronto como se establezca la formulación y el proceso de fabricación definitivos, el fabricante realiza una serie de pruebas de estabilidad acelerada que permitirán predecir la estabilidad del producto, el tiempo de vida y las condiciones de almacenamiento. Al mismo tiempo tendrán que comenzar los estudios en tiempo real, para propósitos de la confirmación.

TABLA Nº 5
ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Objetivo	Tipo de estudio	Uso
Seleccionar formulaciones adecuadas (respecto a la estabilidad) y sistemas adecuados de cierre del envase.	Acelerado	Desarrollo de un producto
Determinar el tiempo de conservación y las condiciones de almacenamiento.	Acelerado y Tiempo real	Desarrollo de un producto y expediente de registro
Comprobar el tiempo de conservación declarado.	Tiempo real	Expediente de registro
Verificar que no se han producido cambios en la formulación o el proceso de fabricación que puedan perjudicar estabilidad del producto	Acelerado y Tiempo real	Asegurar la calidad en general, incluso el control de calidad

FUENTE: INFORME 34 OMS

6.18.2 Estudio de Estabilidad Acelerada ^(12,13)

Son estudios diseñados con el fin de aumentar la velocidad de degradación química o alteración física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento, en su empaque primario definitivo. Estos estudios tienen como propósito determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación y/o predecir el período de validez del medicamento, en condiciones reales o naturales de almacenamiento. Los resultados de estudios acelerados de estabilidad no siempre permiten predecir la evolución de los cambios físicos en el producto bajo condiciones naturales de almacenamiento.

Se considera que ha ocurrido un cambio significativo:

- Si el resultado de la valoración revela una disminución del 5 % en comparación con el resultado inicial de la valoración de un lote.
- Si cualquier producto de degradación especificado se halla presente en cantidades superiores al límite de la especificación.
- Si el pH del producto se halla por fuera de los límites fijados.
- Si ya no se cumplen los límites especificados para la disolución de 12 cápsulas o comprimidos.
- Si ya no se cumplen las especificaciones en cuanto al aspecto y las propiedades físicas (color, separación de fases, aglutinación y dureza).

6.18.2.1 Estudio de Estabilidad a largo plazo ^(12,13)

Las condiciones experimentales de almacenamiento serán tan parecidas a las condiciones reales de almacenamiento previstas en el mercado, como sea factible.

Los estudios en tiempo real se deben continuar hasta el final del tiempo de conservación para confirmar el tiempo de vida del producto.

6.18.2.2 Tiempo de vida y Condiciones de Almacenamiento

Recomendadas ^(12,13)

Según la OMS, el tiempo de vida del producto se determina en relación con las condiciones de almacenamiento. Se puede establecer un tiempo preliminar de 24 meses, siempre y cuando, entre otras condiciones, esté comprobada la estabilidad del

principio activo (no se degrada con facilidad). Para los productos que tienen principios activos menos estables, el tiempo de vida no excederá en más del doble al periodo que abarquen los estudios en tiempo real.

Tras haber evaluado la estabilidad del producto, en la etiqueta se puede inscribir, una de las siguientes condiciones de almacenamiento:

Manténgase en condiciones normales de almacenamiento, definido como “ambiente seco y ventilado a temperaturas de 15 a 25 °C o, en determinadas condiciones climáticas, hasta 30 °C. No se aceptan olores extraños ni cualquier otro indicio de contaminación, ni luz intensa”.

- Manténgase entre 2 y 8 °C (en refrigeración pero sin congelar).
- Manténgase por debajo de 8 °C (en refrigeración).
- Manténgase entre -5 y -20 °C (en un congelador).
- Manténgase por debajo de -18 °C (en un congelador potente).

El comité Internacional de Armonización ha elaborado un documento independiente ICH Q1E: “Evaluación de los datos de estabilidad” y complementario a la directriz principal, en el que se define con mayor detalle el procedimiento propuesto para la evaluación de los resultados de un estudio de estabilidad. También hace mención del tiempo de vida a establecerse y las condiciones de almacenamiento propuestos para cada caso.

Un estudio de estabilidad busca poseer un conocimiento estadísticamente válido de la fecha de caducidad de un medicamento, entendiéndose que, pasada esta fecha, la biodisponibilidad del principio activo es, para la mayoría de los casos, menor al 90 %.

Entonces queda definido como una serie de pruebas que evalúan las propiedades físicas, químicas y biológicas con el fin de definir el período de eficacia de un principio activo o de un producto farmacéutico en determinadas condiciones de envase y almacenamiento.

El tiempo de conservación de ciertas preparaciones sólo puede garantizarse si se observan instrucciones de empaque y almacenamiento específicas.

Dado que la molécula de Omeprazol usada en el tratamiento de desórdenes gastrointestinales donde es beneficiosa una reducción de la secreción gástrica ácida es altamente inestable a condiciones atmosféricas y que su estabilidad química en solución acuosa es limitada, dependiente del pH y la velocidad de degradación aumenta a medida que disminuye el pH.

Además que a temperatura ambiente y medio ácido la vida media de degradación es de menos de 10 minutos; a pH 7 es aproximadamente 40 horas y a pH 11 alrededor de 300 días, es necesario realizar en una etapa inicial ensayos de estabilidad acelerada, es decir, someter el producto a condiciones atmosféricas extremas, con el objeto de pronosticar en forma aproximada el período de eficacia.

Las pruebas aceleradas de estabilidad constituyen un medio de comparar diferentes formulaciones, materiales de envase o procesos de fabricación en experimentos de corta duración.

Un estudio de estabilidad permite tener una clara visión del verdadero estado de conservación del medicamento, con lo cual es posible detectar que un producto debiera ser eliminado del punto de venta antes de su fecha de caducidad, factor de considerable importancia cuando los productos de degradación pudiesen tener un efecto perjudicial sobre la salud del ser humano.

Por otro lado, este estudio puede revelar que es posible extender el período de eficacia disminuyendo las pérdidas para el laboratorio por desechar un producto que aún es eficaz y seguro.

Las condiciones de almacenamiento recomendadas por los fabricantes sobre la base de los estudios de estabilidad deben garantizar el mantenimiento de la calidad, la inocuidad y la eficacia a lo largo del tiempo de conservación del producto.

Es preciso tener muy en cuenta el efecto que pueden ejercer en los productos las condiciones climáticas, sobre todo el Omeprazol que posee especificaciones de envasado y almacenamiento que son: Conservar en envases impermeables. Proteger de la luz. Almacenar entre 15 °C y 30 ° C.

6.19 Guías de Estabilidad de la ICH ⁽²¹⁾

De acuerdo con la “Internacional Conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals of human use.”

ICH Harmonised Tripartite Guideline (European Union, Japan and USA).

Esta guía ha sido desarrollada por el grupo de trabajo de expertos apropiado de la ICH y ha sido sujeta a consulta por parte de las agencias regulatorias en concordancia con el procedimiento ICH.

Tomada de la versión adoptada por la FDA: El propósito es armonizar las condiciones de almacenamiento intermedio para las zonas I y II con las condiciones para los estudios de almacenamiento a largo plazo recomendadas en la Guía ICH Q1F.

La Guía pretende dar un ejemplo del paquete de datos de estabilidad más importante requerido para nuevos fármacos y medicamentos, pero permite la suficiente flexibilidad como para integrar la variedad de diferentes situaciones prácticas que pueden encontrarse debido a las consideraciones científicas específicas y a las características de los materiales a ser evaluados.

Se pueden emplear aproximaciones alternativas cuando haya razones serias científicamente justificables.

El propósito de un ensayo de estabilidad es suministrar la evidencia de cómo la calidad de un fármaco o de un medicamento cambia con el tiempo y bajo la influencia de una variedad de factores ambientales tales como temperatura, humedad y luz, con el fin de establecer un período de reanálisis para el fármaco o una vida útil para el medicamento y recomendar condiciones de almacenamiento.

El diseño del estudio de estabilidad normativo para un medicamento debe estar basado en el conocimiento del comportamiento y propiedades del fármaco, y a partir de sus estudios de estabilidad y de la experiencia obtenida en el desarrollo de las formulaciones par los estudios clínicos.

En los estudios de estabilidad normativos se deben establecer cambios similares a los que se tendrán en el almacenamiento del producto y explicar las razones por las que se seleccionan los atributos a ser evaluados en los ensayos de estabilidad.

6.20 Diseños de Estudios de Estabilidad ⁽²¹⁾

6.20.1 Ensayos de Fotoestabilidad ⁽²¹⁾

Según la guía ICH Q1B se deben evaluar las características intrínsecas de fotoestabilidad de fármacos, para demostrar que la exposición a la luz no se redundará en cambios inaceptables.

Por lo general se efectúa el estudio en un solo lote y bajo ciertas circunstancias deben ser repetidos, cuando se efectúan cambios considerados significativos.

Aplica al fármaco y a los derivados del mismo.

No cubre los aspectos de fotoestabilidad presentados después de la administración del producto.

Cubre aspectos como:

- Ensayos sobre el fármaco.
- De ser necesario ensayos sobre el medicamento fuera del empaque primario.
- Ensayos del medicamento dentro de su envase o empaque primario.
- Si es necesario ensayos del medicamento dentro del empaque de comercialización.

La cantidad del producto a ensayar se debe determinar en función de cuando ocurre o no un cambio aceptable, al término del ensayo de exposición a la luz.

Un cambio aceptable debe estar dentro de los límites justificados por el solicitante.

Los requerimientos de etiquetado para los fármacos fotosensibles y sus medicamentos, los establecen los acuerdos nacionales/regionales.

Hay dos fuentes de radiación lumínica que pueden ser empleadas y se debe mantener un apropiado control de la temperatura, para evitar el efecto localizado de esos cambios térmicos o incluir un control protegido de la luz en el mismo ambiente.

En las dos opciones se puede confiar en la especificación de distribución espectral de la fuente de luz del fabricante.

6.20.2 Fuentes de Luz ⁽²¹⁾

6.20.2.1 Primera Opción ⁽²¹⁾

Cualquier fuente de luz que es seleccionada para producir una salida similar al estándar de emisión D65/ID65 que corresponde a una lámpara de luz fluorescente de luz día artificial, combinando una emisión de luz visible y ultravioleta, como la suministrada por una lámpara de xenón, o de un haluro metálico.

D65 es el estándar internacional reconocido para luz día exterior como se define en la norma ISO10977 (1993).

ID65 es el estándar equivalente a la luz día indirecta en el interior.

Para una fuente de luz que emita una radiación significativa por debajo de 320 nm, se debe emplear un filtro apropiado para eliminarla.

6.20.2.2 Segunda Opción ⁽²¹⁾

La misma muestra se debe exponer tanto a una fuente de luz blanca fluorescente fría y a una radiación de ultravioleta cercana.

La lámpara fluorescente de luz blanca fría produce una emisión similar a la especificada en la norma ISO 10977 de 1993.

La lámpara fluorescente UV cercano posee una distribución espectral desde 320 hasta 400 nm con un máximo de emisión de energía entre 350 y 370 nm; una proporción significativa de radiación UV debe existir en ambas bandas de 320 a 360 nm y de 360 a 400 nm.

6.20.2.3 Procedimiento del Ensayo ⁽²¹⁾

Para estudios de confirmación, las muestras se deben exponer a la luz suministrada por un total de iluminación de no menos de 1.2 millones de horas lux y un integrado de energía de UV cercano con un máximo de emisión de energía entre 350 y 370 nm, para permitir comparaciones directas que deben efectuarse ente el fármaco y el producto.

Las muestras pueden exponerse lado por lado, con un sistema actinométrico químico validado para asegurar que se ha logrado la exposición a la radiación especificada y para el tiempo de duración apropiado cuando las condiciones se han controlado utilizando radiómetros de luxómetros calibrados.

Si muestras protegidas (envueltas en papel de aluminio) se emplean como control, para evaluar la contribución del efecto térmico, se deben colocar al lado de las muestras reales en estudio.

6.20.2.4 Sistema de Envase y Cierre ⁽²¹⁾

Los estudios de estabilidad se deben desarrollar en el medicamento presentado en el mismo sistema de envase y cierre propuesto para la comercialización (incluyendo, cuando es apropiado, cualquier empaque secundario y la etiqueta del envase).

Cualquier estudio desarrollado sobre el medicamento fuera de su sistema de envase y cierre o en otro sistema, puede formar parte útil de los ensayos de estrés realizados en la forma de dosificación o puede ser considerada como información de soporte adicional.

6.20.2.5 Estudios de Fotoestabilidad para el Fármaco ⁽²¹⁾

Comprende dos tipos: Los estudios de degradación forzada y los estudios de verificación.

Por lo general se desarrollan de manera secuencial y van progresando en la medida en que se demuestra que el producto está siendo adecuadamente protegido de la luz.

Solamente se efectúan en un lote durante la etapa de desarrollo y las características de la fotoestabilidad se confirman en un único lote, como lo indica la Guía Patrón Q1A-R2. Si la confirmación falla se deben evaluar dos lotes más. Si el empaque es completamente impenetrable a la luz, el estudio se hace directamente sobre el producto. En algunos casos es conveniente verificar la fotoestabilidad del producto en uso.

6.20.2.6 Presentación de las Muestras ⁽²¹⁾

Tener en cuenta las características fisicoquímicas del producto y evitar las interferencias.

Cuando es apropiado se pueden efectuar los ensayos al producto fuera del contenedor primario.

Ubicar apropiadamente las muestras para garantizar un impacto uniforme de la radiación.

Análisis de las muestras:

Representativo, cuidadoso y apropiado.

Evaluación de los Resultados:

Estudios de Verificación: Estabilidad bajo estrés, de tipo cualitativo y de gran utilidad para decisiones.

Dependiendo del grado de deterioro, se amerita un etiquetado y envasado especial.

El grado de deterioro debe estar dentro de lo especificado para vida útil.

Estudios para Aceptar Cambios: Cuantitativos y dentro de límites.

Un estudio de estabilidad debe incluir el ensayo de todos aquellos atributos del medicamento que son susceptibles de alteración durante el almacenamiento y que por lo tanto influirán sobre su calidad, seguridad y/o eficacia. La evaluación debe cubrir en forma apropiada los atributos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos, contenido de conservantes (por ejemplo antioxidantes, agentes antimicrobianos) y ensayos de funcionalidad (por ejemplo ensayos de liberación de la dosis).

El Procedimiento Analítico: Debe ser indicador de estabilidad y estar completamente validado. Dependiendo de los resultados de los estudios de validación será el requerimiento y número de replicas necesario. Los criterios de aceptación de vida útil deben ser derivados del análisis de la información disponible sobre la estabilidad del producto. Puede ser apropiado el tener diferencias justificables entre los criterios de

aceptación de vida útil y de liberación basados en la evaluación de la estabilidad y en los cambios observados durante el almacenamiento. Cualquier diferencia entre los criterios de aceptación de liberación y vida útil para el contenido de preservantes antimicrobianos debe estar soportada por una correlación validada del contenido químico y la efectividad preservadora demostrada durante el desarrollo del producto en su formulación final para comercialización (se exceptúa la concentración del agente de conservación).

Condiciones de almacenamiento: Por lo general un medicamento debe ser evaluado bajo condiciones de almacenamiento (con tolerancias apropiadas) que prueben su estabilidad térmica y, si aplica, su sensibilidad a la humedad o a la potencial pérdida del solvente. Las condiciones de almacenamiento y la duración del estudio escogidas deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, el transporte y el uso posterior del medicamento.

7. METODOLOGIA

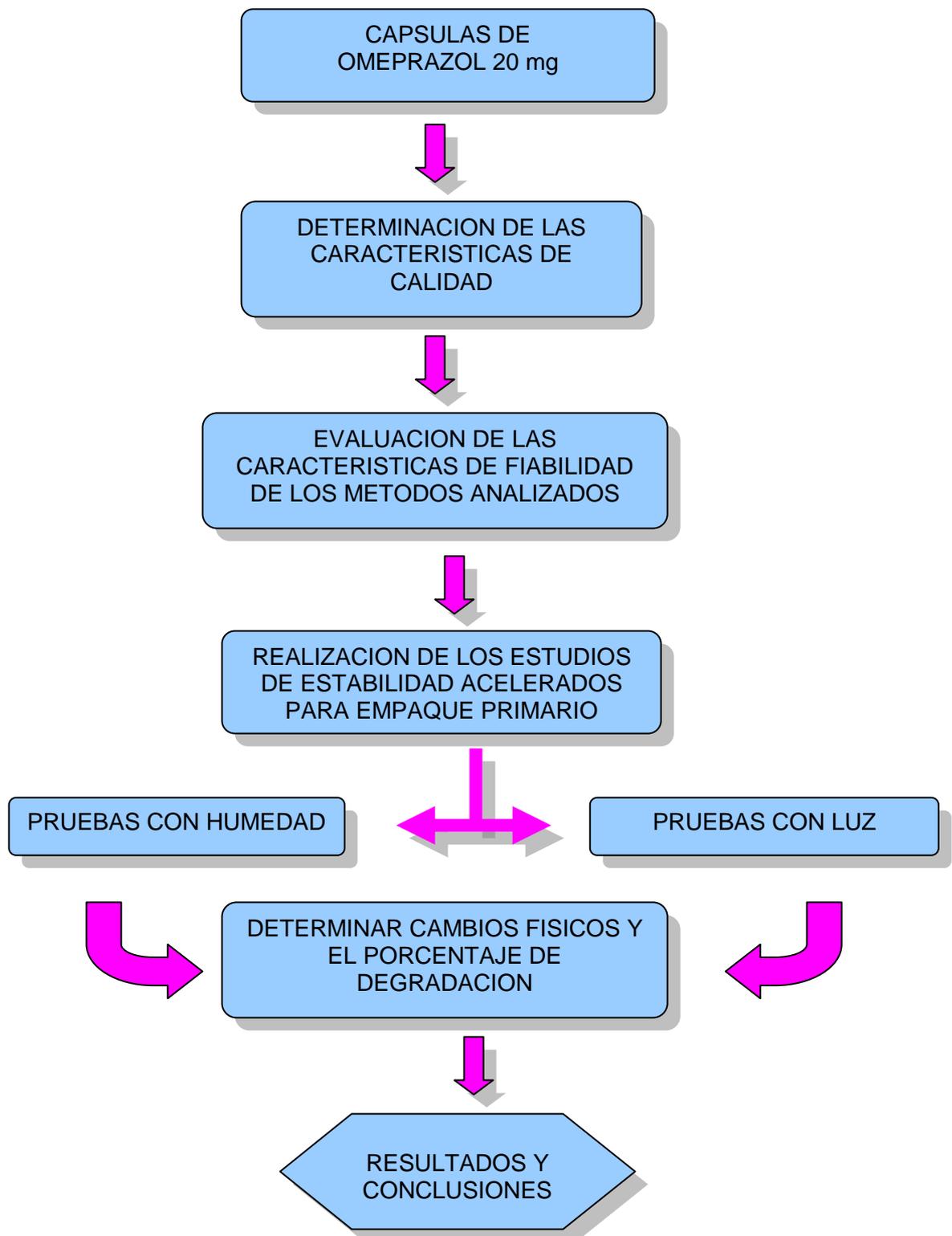


Fig. Nº 8

8. MATERIALES Y METODOS

8.1 Sustancia de Referencia

Omeprazol pellets patrón primario USP. Lote H1B211

8.2 Reactivos

Se utilizaron los siguientes reactivos con sus distintas concentraciones a saber: Acido Clorhídrico (Merck) 0.1 N, Solución amortiguadora fosfato de pH 7.6, borato de sodio 0.01 M, solución amortiguadora de fosfato pH 6.8, fosfato dibásico de sodio 0.235 M, fosfato monobásico de sodio, Acetonitrilo grado H.P.L.C (Merck), Metanol grado H.P.L.C (Merck).

8.3 Equipos

La pesada se realizo en una Balanza AND GR -200 de sensibilidad de 0.1 mg

Para realizar la cuantificación se utilizo un HPLC Agilent 1200 Serie.

Para los ensayos de gastrorresistencia y disolución se utilizo el Test de Disolución Pharma Test P-DT7 DIN ISO 9001 con el aparato 2.

Para regular el pH se utilizo el pHmetro Orión Modelo 410^a y el pHmetro portátil Modelo Q400HM-9VDC Quimis.

La balanza de humedad utilizada fue AND MX 50 (0.01 %/ Máx 51 gramos) MOISTURE ANALYZER.

8.4 Muestras

Se utilizó el Lote 5030609 de Cápsulas de Omeprazol 20 mg, con fecha de vencimiento de Junio/2013 de Laboratorios Delta S.A, el cual fue empacado en Blister Aluminio/PVC que es como actualmente sale a la venta y en folio de Alupol (Aluminio/Polietileno).

Las cápsulas utilizadas fueron cápsulas de gelatina dura tamaño 2 de color rosado y blanco (cuerpo blanco, tapa rosada) que contenían pellets o microgránulos esféricos de color blanquecino a blanco crema

8.5 Parámetros a Evaluar

En el estudio de estabilidad para cápsulas según las normas, se deben incluir las siguientes pruebas: Concentración de principio activo, características organolépticas del contenido y de la cápsula, disolución, gastrorresistencia y humedad.

- Las condiciones para el estudio de estabilidad acelerada, a las que se someterán las cápsulas de Omeprazol, estarán de acuerdo a los requerimientos de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 32) y a la normativa elaborada por el Comité Internacional de Armonización relativa a los estudios de estabilidad de medicamentos ICH Q1A (R2). Luz No menos de 1.2 millones de horas lux y un integrado de energía de UV cercano con un máximo de emisión de energía entre 350 y 370 nm y humedad relativa: 75 % ± 5 %.

Para esto se evaluó el lote sometido a condiciones de luz natural o luz artificial que simularon condiciones normales o naturales y el mismo lote a condiciones aceleradas de humedad, durante el tiempo de un mes con análisis inicial 7, 15 y 30 días.

La calidad del producto, se evaluó de acuerdo a los resultados del estudio de estabilidad, y finalmente para apoyar la decisión de establecer cual es el material de empaque más adecuado para el producto, se consideró el aspecto de costos.

Los ensayos que se realizaron, se detallan en la tabla N° 6

TABLA N° 6

Ensayos	Tiempo de análisis			
	Inicio	7 días	15 días	30 días
Aspecto	Si	Si	Si	Si
Identificación	Si	Si	Si	Si
Determinación de Humedad	Si	Si	Si	Si
Valoración Omeprazol	Si	Si	Si	Si
Gastrorresistencia	Si	Si	Si	Si
Disolución	Si	Si	Si	Si
Hermeticidad	Si	No	No	No

FUENTE: PROPIA (Si=Necesariamente de realizarse el análisis)
(No = No es necesario realizar el análisis)

Previo a realizar el estudio, en el momento del blisteado y del foliado se procedió a someter las muestras al ensayo de hermeticidad con el fin de descartar posibles falsos positivos durante el análisis.

Para el estudio se tomó la muestra correspondiente a un lote, el número de muestras establecidas para cada tiempo de muestreo fue como mínimo de 3 muestras. Se tomaron cuatro intervalos de muestreo: 0 meses (inicio), a los 7 días, 15 días y 1 mes.

Cada muestra fue evaluada en forma independiente.

Todo el análisis fisicoquímico se realizó en el Laboratorio de Control de Calidad de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas.

Para la determinación de las características de calidad de las muestras seleccionadas en cada uno de los empaques primarios se utilizaron los métodos de la USP XXXII que son:

8.5.1 Prueba de Hermeticidad ⁽⁵⁾

Se utiliza un recipiente con solución de azul de metileno al 0.05 %

Este recipiente se encuentra sobre la plataforma de un desecador

Se debe asegurar la total inmersión de la muestra, tapar y prender la bomba al vacío para que suba la presión, durante 3 a 5 minutos

Pasados los 3 a 5 minutos, apagar la bomba y sacar las muestras del recipiente que contiene el azul de metileno, enjuagar los blisters o folios con agua corriente, secarlos con un paño apelusa limpio y proceder a abrir para verificar el ingreso o no de azul de metileno al interior del blister o folio.

Una mala manipulación puede dar lugar a un defectuoso blister o a un sellado no hermético.

8.5.2 Pruebas de Disolución: ⁽⁵⁾

Según la USP XXXII existen dos pruebas de disolución; la primera se realiza en Cromatografía líquida de alta resolución y la segunda es en espectrofotómetro ultravioleta.

En la presente tesis se utilizó la prueba de disolución 1

Esta prueba de disolución se realizó en dos etapas debido a que el Omeprazol en cápsulas es de liberación retardada, utilizando para la primera etapa, llamada etapa de resistencia ácida, como para la disolución: Acido Clorhídrico 0.1 N; en una cantidad de 500 mL, en el aparato: 2 (paletas) a 100 r.p.m, por un tiempo de 2 horas.

Para la etapa amortiguadora el medio es una solución amortiguadora de fosfato de pH 6.8; en una cantidad de 900 mL, el aparato sigue siendo el 2 (paletas) a 100 r.p.m y en un tiempo de 30 minutos. Para la determinación cuantitativa se usará un H.P.L.C, calificado.

8.5.2.1 Disolución Prueba 1 de la USP:⁽⁵⁾

a. Etapa de Resistencia Acida o Gastrorresistencia: ⁽⁵⁾

Medio: Acido Clorhídrico 0.1N; 500 mL

Aparato 2: 100 rpm

Tiempo: 2 horas

Solución amortiguadora de fosfato de pH 7,6: Fase móvil y sistema cromatográfico. Se procede según se indica para la etapa amortiguadora.

Solución Estándar: Transferir aproximadamente 50 mg de ER Omeprazol USP, pesados con exactitud, a un matraz volumétrico de 250 mL, disolver con 50 mL de alcohol, diluir a volumen con una solución de borato de sodio 0.01 M y mezclar.

Transferir 10 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 20 mL de alcohol, diluir a volumen con una solución de borato de sodio 0.01 M y mezclar.

Solución de prueba: Después de 2 horas, filtrar el medio de disolución que contiene los pellets a través de un tamiz con orificios de no más de 0.2 mm. Recoger los pellets en el tamiz y enjuagarlos con agua. Empleando aproximadamente 60 mL de solución de borato de sodio 0.01 M, transferir cuidadosamente los pellets de forma cuantitativa a un matraz volumétrico de 100 mL. Someter a ultrasonido durante aproximadamente 20 minutos hasta que los pellets se rompan. Agregar al matraz 20 mL de alcohol, diluir una cantidad apropiada de esta solución con solución de borato de sodio 0.01 M para

obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 0.02 mg por mL. En el nivel L_1 probar 6 unidades. Probar 6 unidades adicionales en el nivel L_2 y en el nivel L_3 , se prueban 12 unidades adicionales. Continuar la prueba a través de las tres etapas a menos que se cumplan los requisitos en los niveles L_1 o L_2 .

Procedimiento: Inyectar en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μ L) de la Solución estándar y la solución de prueba, registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos principales. Calcular la cantidad en mg de Omeprazol ($C_{17}H_{19}N_3O_3S$) disuelta en el medio por la fórmula.

$$T - CD(r_u / r_s)$$

En donde T es la cantidad declarada, en mg de Omeprazol en la cápsula; C es la concentración, en mg por mL de ER Omeprazol USP en la Solución estándar; D es el factor de dilución empleado en la preparación de la Solución de prueba y r_u y r_s son las respuestas de los picos de Omeprazol obtenidos de la Solución de prueba y de la solución estándar respectivamente.

Tolerancias: Nivel L_1 , ningún valor individual excede el 15 % de Omeprazol disuelto. Nivel L_2 el promedio de 12 unidades no es mayor del 20 % de Omeprazol disuelto y ninguna unidad individual es mayor que el 35 % de Omeprazol disuelto. Nivel L_3 el promedio de 24 unidades no es mayor del 20 % de Omeprazol disuelto, no más de 2 unidades son mayores que 35 % de Omeprazol disuelto y ninguna unidad individual es mayor que 45 % de Omeprazol disuelto.

b. **Etapas Amortiguadora :** ⁽⁵⁾

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6.8; 900 mL

Se procedió según se indica en la Etapa de resistencia ácida con un nuevo conjunto de cápsulas de la misma partida. Después de 2 horas agregar 400 mL de fosfato dibásico de sodio 0.235 M al medio de ácido clorhídrico 0.1 N de 500 mL en el vaso.

Ajustar si fuera necesario, con ácido clorhídrico 2 N o hidróxido de sodio 2 N a un pH de 6.8 ± 0.05 .

Aparato 2: 100 rpm

Al finalizar los 30 minutos, determinar la cantidad de $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ disuelta en la solución amortiguadora de fosfato de pH 6.8 empleando el método siguiente.

Fosfato Dibásico de sodio 0.235 M de pH 10.4: Disolver 33.36 g de fosfato dibásico de sodio anhidro en 1000 mL de agua y ajustar con hidróxido de sodio 2 N a un pH de 10.4 ± 0.1

Solución amortiguadora de fosfato de pH 6.8: Agregar 400 mL de ácido clorhídrico 0.1 N a 320 mL de fosfato dibásico de sodio 0.235 M de pH 10.4 y ajustar con ácido clorhídrico 2 N o hidróxido de sodio 2 N, si fuera necesario, a un pH de 6.8 ± 0.05 .

Solución amortiguadora de fosfato de pH 7.6: Disolver 0.718 g de fosfato monobásico de sodio y 4.49 g de fosfato dibásico de sodio en 1000 mL de agua. Ajustar, si fuera necesario, con ácido clorhídrico 2 N o hidróxido de sodio 2 N a un pH de 7.6 ± 0.1 .

Diluir 250 mL de esta solución con agua hasta 1000 mL

Fase Móvil: Transferir 340 mL de Acetonitrilo a un matraz volumétrico de 1000 mL, diluir a volumen con solución amortiguadora de fosfato de pH 7.6 y pasar a través de un filtro de membrana con un tamaño de por de $0.5 \mu\text{m}$ o menor. Hacer ajustes si fuera necesario.

Solución estándar: Disolver una cantidad pesada con exactitud de ER Omeprazol USP en alcohol para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 2 mg por mL. Diluir cuantitativamente con solución amortiguadora de fosfato de pH 6.8, si fuera necesario hacerlo en diluciones sucesivas, para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 0.02 mg/ mL. Agregar inmediatamente 2 mL de hidróxido de sodio 0.25 M a 10 mL de esta solución y mezclar.

Nota: No dejar la solución en reposo antes de agregar la solución de hidróxido de sodio.

Solución de Prueba: Transferir inmediatamente 5 mL de la solución en análisis a un tubo de ensayo que contenga 1 mL de hidróxido de sodio 0.25 M. Mezclar bien y pasar a través de un filtro de membrana con tamaño de poro de 1.2 µm o menor. Proteger de la luz.

Sistema Cromatográfico: Equipar un cromatógrafo de líquidos con un detector a 305 nm. y una columna analítica de 4.0 mm x 12.5 cm rellena de material L7 de 5µm. La velocidad de flujo es de aproximadamente 1 mL por minuto.

Cromatografiar la solución estándar y registra el cromatograma según se indica en el

Procedimiento: La eficiencia de la columna no es menos de 2000 platos teóricos y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 2 %.

8.5.1.2 Prueba de Disolución 2 de la USP ⁽⁵⁾

Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la prueba de disolución 2

a. Etapa de Resistencia Acida

Medio: Acido Clorhídrico 0.1 N, 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 2 horas

Procedimiento: Después de transcurridas dos horas, retirar cada muestra de la canastilla y transferir cuantitativamente a matraces volumétricos separados para obtener una solución que tenga una concentración final de aproximadamente 0.2 mg por mL. Proceder según se indica para la preparación de valoración, comenzando donde dice "Agregar aproximadamente 50 mL de Diluyente" Calcular la cantidad en mg de Omeprazol ($C_{17}H_{19}N_3O_3S$) disuelta en el medio por la fórmula:

$$T - CD(r_u / r_s)$$

En donde T es la cantidad en mg, de Omeprazol por cápsula obtenida en la Valoración; C es la concentración en mg por mL de ER Omeprazol USP en la solución estándar; D es el factor de dilución empleado en la preparación de la solución de prueba y r_u y r_s son las respuestas correspondientes a los picos de Omeprazol obtenidos de la solución de prueba y la solución estándar respectivamente.

Tolerancias Cumple con la siguiente tabla de aceptación:

TABLA N° 7
TABLA DE ACEPTACION PARA RESISTENCIA ACIDA

Nivel	Criterio
L_1	El promedio de las 6 unidades no es mayor de 10 % de Omeprazol disuelto
L_2	El promedio de las 12 unidades no es mayor de 10 % de Omeprazol disuelto
L_3	El promedio de las 24 unidades no es mayor de 10 % de Omeprazol disuelto

FUENTE: USP 31

b. Etapa amortiguadora

Medio: Solución amortiguadora de fosfato 0.05 M de pH 6.8; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 45 minutos

Procedimiento: Proceder según se indica para la Etapa de resistencia ácida con un nuevo conjunto de cápsulas de la misma partida. Después de transcurridas 2 horas, reemplazar el medio ácido con el medio de la solución amortiguadora y continuar la prueba durante 45 minutos más.

Determinar la cantidad de ($C_{17}H_{19}N_3O_3S$) disuelta, a partir de las absorbancias en el UV a la longitud de onda de la máxima absorción, aproximadamente a 305 nm, de porciones de las soluciones en análisis, pasadas a través de un filtro de nylon de 0.2 μm en comparación con una solución estándar con una concentración conocida de ER Omeprazol USP en el mismo medio.

Tolerancias Cumple con la tabla de aceptación 9 en Disolución. No mas de 75% (Q) de la cantidad declarada de (C₁₇H₁₉N₃O₃S) se disuelve en 45 minutos.

8.6 Tablas de Aceptación para formas farmacéuticas de Liberación Retardada ⁽⁵⁾

Etapas Ácidas: A menos que se especifique algo diferente “en la monografía individual”, se cumplen los requisitos de esta parte de la prueba si las cantidades, basadas en el porcentaje de contenido declarado, de ingrediente activo disuelto a partir de las unidades analizadas, se ajustan a la Tabla de Aceptación 8.

Continuar con todos los niveles de prueba a menos que los resultados de las etapas amortiguada y ácida se ajusten a un nivel previo.

TABLA Nº 8
TABLA DE ACEPTACION

Nivel	Nº de Unidades Analizadas	Criterios
A ₁	6	Ningún valor individual de la cantidad disuelta excede el 10%
A ₂	6	El promedio de la cantidad disuelta de las 12 unidades (A ₁ +A ₂) no es más del 10 % y ninguna unidad individual se disuelve más del 25 %
A ₃	12	El promedio de la cantidad disuelta de las 24 unidades (A ₁ +A ₂ +A ₃) no es más del 10 % y ninguna unidad individual se disuelve más del 25 %

FUENTE: USP 31

Etapas Amortiguadoras: A menos que se especifique algo diferente en la monografía individual “se cumplen los requisitos si las cantidades de ingrediente activo disuelto a partir de las unidades analizadas se ajustan a la Tabla de Aceptación 9.

Continuar con los tres niveles de prueba a menos que los resultados de las dos etapas se ajusten antes de lo previsto. El valor de Q en la tabla de Aceptación 4 es el 75 % disuelto a menos que se especifique algo diferente en la “monografía individual”.

La cantidad Q” especificada en la monografía individual” representa la cantidad total de ingrediente activo disuelto en las etapas Acida y Amortiguada, expresada como un porcentaje del contenido declarado. Los valores de 5 %, 15 % y 25 % que aparecen en la Tabla de Aceptación 9 son los porcentajes del contenido declarado de forma que estos valores y Q estén expresados en los mismos términos.

TABLA Nº 9
TABLA DE ACEPTACION PARA ETAPA AMORTIGUADORA

Nivel	Nº de Unidades Analizadas	Criterios
B ₁	6	Cada unidad no es menor que Q + 5 %
B ₂	6	El promedio de 12 unidades (B ₁ +B ₂) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor que Q – 15 %
B ₃	12	El promedio de 24 unidades (B ₁ +B ₂ +B ₃) es igual o mayor que Q, no más de 2 unidades son menores que Q – 15 %, y ninguna unidad es menor que Q - 25 %

FUENTE: USP 31

8.7 Interpretación de Cromatogramas ⁽⁵⁾

La Figura 9 representa una separación cromatográfica típica de dos sustancias, 1 y 2, donde t_1 y t_2 son los tiempos de retención respectivos; y h , $h/2$ y $W_{h/2}$ son la altura, la mitad y el ancho a la mitad de la altura, respectivamente para el pico 1. W_1 y W_2 son los anchos respectivos de los picos 1 y 2 en la línea base. Los picos de aire son una característica de los cromatogramas de gases y corresponden al frente de la fase móvil en la cromatografía de líquidos.

Los tiempos de retención cromatográficos son característicos de los compuestos que representan, pero no son únicos. La coincidencia de los tiempos de retención de una sustancia de prueba y de una sustancia de referencia puede emplearse como una característica en la construcción de un perfil de identidad, pero es insuficiente por si misma para establecer la identidad. Los tiempos de retención absolutos de un compuesto dado varían de un cromatograma al siguiente. Dado que en la mayoría de

los procedimientos no es necesario identificar un pico no retenido, las comparaciones se hacen generalmente en términos de tiempos de retención relativos R_r .

$$R_r = \frac{t_2}{t_1}$$

En donde t_2 y t_1 son los tiempos de retención, medidos a partir del tiempo de inyección de la sustancia prueba y de referencia respectivamente, determinados en idénticas condiciones experimentales con la misma columna.

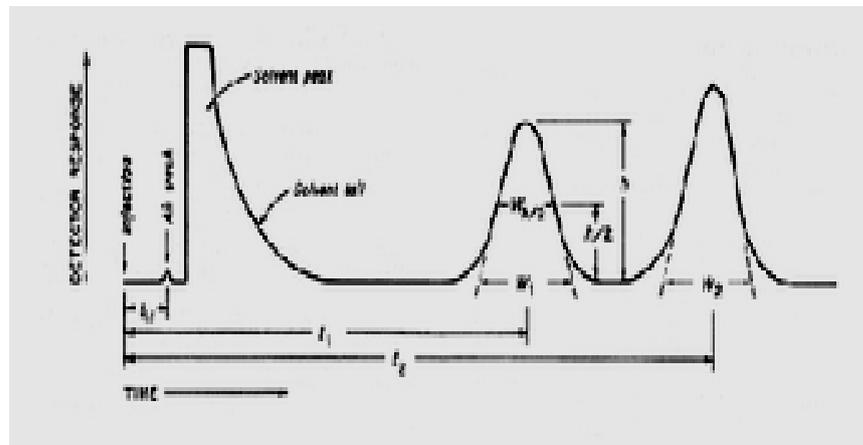


Fig. Nº 9 SEPARACION CROMATOGRAFICA DE DOS SUSTANCIAS

Otros procedimientos pueden identificar la posición del pico usando la retención relativa, r :

$$r = \frac{t_2 - t_M}{t_1 - t_M}$$

En donde t_M es el tiempo de retención de un marcador no retenido, el cual debe ser identificado en el procedimiento.

La cantidad de los platos teóricos, N es una medida de la eficiencia de la columna. Para los picos gaussianos, se calcula por la ecuación:

$$N = 16 \left(\frac{t}{W} \right)^2$$

En donde t es el tiempo de retención de la sustancia y W es el ancho del pico en su base, obtenido al extrapolar los lados relativamente rectos del pico hasta la línea base.

El valor N depende de la sustancia cromatografiada, así como de las condiciones operativas como por ejemplo, las velocidades de flujo y la temperatura del gas transportador o la fase móvil; la calidad del relleno, la uniformidad del relleno dentro de la columna y, para las columnas capilares, el espesor de la película de fase estacionaria, y el diámetro interno y la longitud de la columna.

La separación de dos componentes en una mezcla, la resolución, R , esta determinada por la ecuación:

$$R = \frac{2(t_2 - t_1)}{W_2 + W_1}$$

En donde t_2 y t_1 son los tiempos de retención de los dos componentes, y W_2 y W_1 son los anchos correspondientes a las bases de los picos obtenidos al extrapolar los lados relativamente rectos de los picos hasta la línea base.

$$R = \frac{2(t_2 - t_1)}{1.70(W_{1,h/2} + W_{2,h/2})}$$

Y determinar el número de platos teóricos, N , por la ecuación:

$$N = 5.54(t/W_{h/2})^2$$

En donde $W_{h/2}$ es el ancho del pico a la mitad de la altura, obtenido directamente por medio de integradores electrónicos. Sin embargo, en el caso de discrepancias, sólo se deben usar las ecuaciones basadas en el ancho de pico en la línea base.

El área del pico y la altura del pico son generalmente proporcionales a la cantidad de compuesto eluido. Estos se miden comúnmente mediante integradores electrónicos, pero se pueden determinar mediante enfoques más clásicos. En general, se emplean las áreas de los picos pero pueden ser menos exactas si se producen interferencias.

Para las mediciones manuales, la velocidad del gráfico debe ser mayor que lo habitual o debe emplearse un comparador para medir el ancho a la mitad de la altura y el ancho en la base del pico para reducir al mínimo el error en las mediciones. Para lograr un trabajo cuantitativo exacto, los componentes que se ha de medir deben separarse de cualquier componente interferente. Se deben evitar las asimetrías tanto en la parte anterior como en la posterior del pico y la medición de picos dentro de las colas de los disolventes.

La prueba de pureza cromatográfica de las materias primas de los fármacos se basa, a veces, en la determinación de picos ocasionados por impurezas y se expresa como un porcentaje del área del pico del fármaco. Es preferible, sin embargo, comparar los picos de impurezas con los del cromatograma de un estándar a una concentración similar. El estándar puede ser el mismo fármaco a un nivel correspondiente, por ejemplo a 0.5 % de impurezas o en el caso de impurezas tóxicas o de impurezas indicadoras, un estándar de la misma impureza.

8.7.1 Aptitud del Sistema ⁽⁵⁾

Las pruebas de aptitud del sistema son una parte integral de los métodos de cromatografía de líquidos y gases. Se emplean para verificar que la resolución y la reproducibilidad del sistema cromatográfico son adecuadas para el análisis que se va a realizar.

Las pruebas se basan en el concepto de que el equipo, los componentes electrónicos, las operaciones analíticas y las muestras que deben analizarse constituyen un sistema integral que puede evaluarse como tal.

La resolución R es una función de la eficiencia de la columna, N , y se especifica para asegurar que los compuestos que eluyen muy cerca entre sí se resuelvan unos de los otros, para establecer el poder de resolución general del sistema y para asegurar que el estándar interno se resuelva del fármaco. La eficiencia de la columna puede especificarse también como un requisito de aptitud del sistema, especialmente si hay solo un pico de interés en el cromatograma; sin embargo, es un medio menos confiable para asegurar la resolución que la medición directa. La eficiencia es una

medida de la definición de los picos, que es importante para detectar trazas de componentes.

Las inyecciones repetidas de una preparación estándar empleada en la valoración u otra solución estándar se comparan para determinar si se cumplen con los requisitos de precisión. A menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, se emplean los datos de 5 inyecciones repetidas del analito para calcular la desviación estándar relativa, S_r , si el requisito es 2.0 % o menor; se emplean los datos de 6 inyecciones repetidas si el requisito de la desviación estándar relativa es más de 2.0 %.

El factor de asimetría T , es una medida de la simetría del pico, es la unidad para los picos perfectamente simétricos y su valor aumenta a medida que la asimetría es más pronunciada. (Ver Figura 10). En algunos casos, pueden observarse valores menores a la unidad. A medida que la asimetría del pico aumenta, la integración y por lo tanto la precisión se tornan menos confiables.

Estas pruebas se realizan mediante la recolección de datos de inyecciones repetidas del estándar u otras soluciones, según se especifique en la monografía individual.

Aunque una monografía especifique los parámetros definitivos que se deben utilizar, esto no impide utilizar otras condiciones operativas adecuadas. Puede ser necesario realizar ajustes en las condiciones operativas para cumplir con los requisitos de aptitud del sistema.

A menos que se especifique algo diferente en la monografía, los parámetros de aptitud del sistema se determinan a partir del pico del analito.

Para determinar la eficacia del sistema operativo final, se lo debe someter a una prueba de aptitud. Las inyecciones repetidas de la preparación estándar requeridas para demostrar que la precisión del sistema es adecuada pueden efectuarse antes de inyectar las muestras o intercalarse entre las inyecciones de las muestras. Se debe demostrar la aptitud del sistema en toda corrida mediante inyecciones de una preparación control adecuada a intervalos apropiados. La preparación control puede ser una preparación estándar o una solución que contenga una cantidad conocida del

analito y algún otro material adicional útil para el control del sistema analítico, tal como excipientes o impurezas. Siempre que haya un cambio significativo en el equipo o en los reactivos importantes, la prueba de aptitud debe realizarse antes de inyectar las muestras.

Ningún análisis de muestras es aceptable a menos que cumpla los requisitos de aptitud del sistema. Los análisis de muestras obtenidos cuando el sistema no cumple con los requisitos son inaceptables.

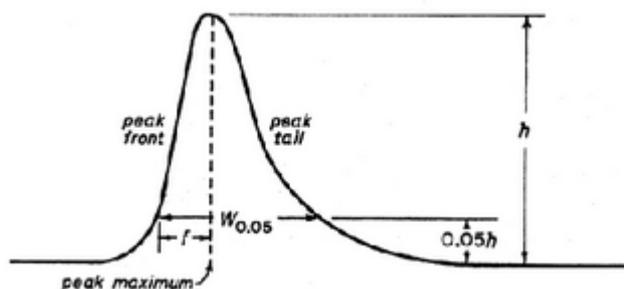


Fig. Nº 10 PICO CROMATOGRÁFICO ASIMÉTRICO

Procedimiento: Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 20 μL) de solución estándar apropiada y la solución de prueba, registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos principales.

Calcular la cantidad en mg de Omeprazol ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$) disuelto por la fórmula:

$$VCD(r_u / r_s)$$

En donde V es el volumen del medio en cada vaso; C es la concentración en mg por mL de ER Omeprazol USP en la Solución estándar apropiada, D es el factor de dilución empleado para preparar la solución prueba apropiada y r_u y r_s son las respuestas correspondientes a los picos de Omeprazol obtenidas de la solución de prueba y la solución estándar apropiadas, respectivamente.

Tolerancias Para Cápsulas cuya etiqueta indica que contienen 20 mg, en 30 minutos, se disuelve no menos de 75 % (Q) de la cantidad declarada de ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$). Los requisitos se cumplen si las cantidades disueltas a partir del producto se ajustan a la Tabla de Aceptación 1.

8.8 Valoración ⁽⁵⁾

Del mismo modo que para la disolución se utilizó un H.P.L.C, calificado para la cuantificación del principio activo, siendo la tolerancia de no menos de 90 % y no más de 110 % de la cantidad declarada de Omeprazol (C₁₇H₁₉N₃O₃S) en cápsulas de liberación retardada, según USP 32.

Diluyente: Disolver 7.6 g de borato de sodio decahidratado en aproximadamente 800 mL de agua. Agregar 1 g de edetato disódico y ajustar con solución de hidróxido de sodio al 50 % a un pH de 11.0 ± 0.1. Transferir la solución a un matraz volumétrico de 2000 mL, agregar 400 mL de alcohol deshidratado y diluir a volumen con agua.

Solución A: Preparar una solución filtrada y desgasificada de 6.0 g de Glicina en 1500 mL de agua. Ajustar con solución de hidróxido de sodio al 50 % a un pH de 9.0 y diluir con agua a 2000 mL.

Solución B: Usar una mezcla filtrada y desgasificada de Acetonitrilo y Metanol (85:15).

Fase Móvil: Usar mezclas variables de la Solución A y la solución B según se indica en **Sistema Cromatográfico**. Hacer ajustes si fuera necesario.

Preparación del estándar: Disolver sometiendo a ultrasonido, una cantidad pesada con exactitud de ER Omeprazol USP en Diluyente y diluir cuantitativamente, si fuera necesario hacerlo en diluciones sucesivas, con Diluyente para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 0.2 mg por mL.

Preparación de Valoración: Pesar y mezclar el contenido de no menos de 20 cápsulas. Transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, una porción pesada con exactitud de una mezcla, que equivalga aproximadamente a 20 mg de Omeprazol, agregar aproximadamente 50 mL de Diluyente y someter a ultrasonido durante 15 minutos. Enfriar, diluir a volumen con Diluyente, mezclar y pasar a través de un filtro de membrana con un tamaño de poro de 0.45 µm o menor.

Nota: Es posible que se formen burbujas justo antes de llevar la solución a volumen. Agregar unas gotas de alcohol deshidratado para disipar las burbujas si estas persisten durante más de algunos minutos.

Sistema Cromatográfico: Equipar un cromatógrafo de líquidos con un detector a 305 nm y una columna de 4.6 mm x 15 cm rellena con material L7 de 5 µm desactivado para bases. La velocidad de flujo es de aproximadamente 1.2 mL por minuto. Programar el cromatógrafo del siguiente modo.

TABLA Nº 10
CONDICIONES PARA EL SISTEMA CROMATOGRAFICO

Tiempo (minutos)	Solución A %	Solución B %	Elución
0-20	88→40	12→60	Gradiente lineal
20-21	40→88	60→12	Gradiente lineal
21-25	88	12	Isocrático

FUENTE: USP XXXII

Cromatografiar la Preparación estándar y registrar el cromatograma según se indica en el Procedimiento: La eficiencia de la columna no es menor de 20000 platos teóricos, el factor de asimetría no es menor de 0.8 y no más de 2 y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es mas de 2.0 %.

Procedimiento: Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 µL) de la Preparación estándar y de la Preparación de valoración, registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos. Calcular la cantidad, en mg de Omeprazol (C₁₇H₁₉N₃O₃S) en la porción de cápsulas tomada, por la fórmula:

$$DC(r_u / r_s)$$

Donde *D* es el factor de dilución de la Preparación de valoración; *C* es la concentración, en mg por mL, de ER Omeprazol USP en la Preparación estándar y *r_u* y *r_s* son las respuestas correspondientes a los picos de la Preparación de valoración y la Preparación estándar respectivamente.

Las cápsulas de liberación retardada de Omeprazol contienen no menos de 90 % y no más de 110 % de la cantidad declarada de Omeprazol (C₁₇H₁₉N₃O₃S).

8.9 Conservación del Producto Terminado (Cápsulas de Omeprazol conteniendo pellets 20 mg) ⁽⁵⁾

Conservar en envases impermeables. Proteger de la luz. Almacenar entre 15° y 30° C.

Con la información correspondiente al porcentaje degradado a cada tiempo de cada una de las muestras analizadas, se elaborarán gráficas de Concentración vs. Tiempo y se calcularán las rectas de regresión incluyendo las hipérbolas correspondientes al límite de confianza inferior del 95 %.

9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

9.1 Características Físicas

Las modificaciones que sufrieron las cápsulas a través del tiempo se muestran en las siguientes Tablas y también en las fotografías del Anexo 2:

TABLA Nº 11
VARIACION DE LAS CARACTERISTICAS FISICAS CON EL TIEMPO
EN CONDICIONES DE ESTRÉS LUZ

FUENTE DE ESTRÉS	IRRADIACION CON LUZ (No menos de 1.2 millones de horas lux y un integrado de energía de UV cercana con un máximo de emisión de energía entre 350 y 370 nm)	
	INICIO	7 DIAS
Cápsulas sin protección	Cápsulas Nº 2 cuerpo blanco tapa rosada con pellets de color blanco	Cápsulas resacas, quebradizas con pellets de crema
Capsulas en Blister	Cápsulas Nº 2 cuerpo blanco tapa rosada con pellets de color blanco y empaque tipo Al/PVC	Cápsulas Idem al inicio
Cápsulas en Folio	Cápsulas Nº 2 cuerpo blanco tapa rosada con pellets de color blanco y empaque de Alupol	Cápsulas Idem al inicio
FUENTE DE ESTRÉS	IRRADIACION CON LUZ (No menos de 1.2 millones de horas lux y un integrado de energía de UV cercana con un máximo de emisión de energía entre 350 y 370 nm)	
	15 DIAS	30 DIAS
Cápsulas sin protección	Cápsulas amarillentas resacas con los pellets secos de color crema	Cápsulas amarillas se quiebran al tocarlas con pellets de color crema, duros resacos
Capsulas en Blister	Cápsulas resacas quebradizas con los pellets de color crema	Cápsulas con ligero tono amarillo, se quiebran al sacarlas del blister, con pellets de color crema
Cápsulas en Folio	Cápsulas resacas quebradizas con los pellets de color crema	Cápsulas con ligero tono amarillo, resacas quebradizas, con pellets de color crema

FUENTE: PROPIA

Todas las cápsulas de Omeprazol pellets al inicio del estudio presentaban pellets de color blanco y la cápsula presentaba color de cuerpo blanco y tapa rosada dichas cápsulas cumplían con los estándares de calidad exigidos para las cápsulas de gelatina dura, es decir presentaban el peso correcto con el cierre adecuado de las

mismas; a los 7 días podemos apreciar que las cápsulas que no contienen empaque primario se presentan resacas quebradizas y con un ligero cambio de color del cuerpo de blanco a algo amarillento, en cambio en las cápsulas que tienen empaque primario de Blister (Aluminio/PVC) y las de Folio Alupol (Aluminio/Polietileno) no se observa ningún cambio, a los 15 días observamos un cambio de color de los pellets contenidos en las cápsulas con los dos tipos de empaque primario descritos, las cápsulas se presentan resacas y quebradizas; las cápsulas sin empaque primario se presentan resacas amarillentas quebradizas y con los pellets de color crema; a los 30 días las cápsulas sin empaque primario están de color amarillo duras y se quiebran al abrirlas con los pellets duros, resacos y las cápsulas que tiene los dos empaques primarios usados en el estudio tienen ya un ligero tono amarillento y están quebradizas y resacas con los pellets de color crema asemejan al aspecto que presentaban las cápsulas sin empaque primario a los 7 días.

TABLA Nº 12
VARIACION DE LAS CARACTERISTICAS FISICAS CON EL TIEMPO
EN CONDICIONES DE ESTRÉS HUMEDAD

FUENTE DE ESTRÉS	HUMEDAD RELATIVA (75 % ± 5 %)	
	INICIO	7 DIAS
Cápsulas sin protección	Cápsulas Nº 2 cuerpo blanco tapa rosada con pellets de color blanco	Cápsulas achatadas con pellets de crema
Capsulas en Blister/PVC	Cápsulas Nº 2 cuerpo blanco tapa rosada con pellets de color blanco y empaque tipo Al/PVC	Cápsulas Idem al inicio
Cápsulas en Folio (Alupol)	Cápsulas Nº 2 cuerpo blanco tapa rosada con pellets de color blanco y empaque de Alupol	Cápsulas Idem al inicio
FUENTE DE ESTRÉS	HUMEDAD RELATIVA (75 % ± 5 %)	
	15 DIAS	30 DIAS
Cápsulas sin protección	Cápsulas achatadas, blandas al tacto con los pellets de color café	Cápsulas más blancas que al inicio, pegajosas con pellets de color negro, la cápsula es difícil de abrir
Capsulas en Blister/PVC	Cápsulas achatadas con los pellets de color crema	Cápsulas achatadas con pellets de color crema
Cápsulas en Folio (Alupol)	Cápsulas achatadas con los pellets de color crema	Cápsulas achatadas ligeramente pegajosas con pellets de color crema

FUENTE: PROPIA

Todas las cápsulas de Omeprazol pellets al inicio del estudio presentaban pellets de color blanco y la cápsula presentaba color de cuerpo blanco y tapa rosada dichas cápsulas cumplían con los estándares de calidad exigidos para las cápsulas de gelatina dura, es decir presentaban el peso correcto con el cierre adecuado de las mismas; a los 7 días podemos apreciar que las cápsulas que no contienen empaque primario se presentan achatadas con pellets de color crema, en cambio en las cápsulas que tienen empaque primario de Blister (Aluminio/PVC) y las de Folio Alupol (Aluminio/Polietileno) no se observa ningún cambio, en cambio ya a los 15 días observamos un cambio de color de los pellets contenidos en las cápsulas con los dos tipos de empaque primario descritos, están de color crema y las cápsulas están achatadas; las cápsulas sin empaque primario se presentan achatadas, blandas al tacto y con los pellets de color café; a los 30 días las cápsulas sin empaque primario están de color más blanco que al inicio, pegajosas al tacto con los pellets de color negro, se dificulta el abrirlas y al hacerlo los pellets están pegados a la cápsula lo que dificulta que puedan salir de la misma y las cápsulas en blister se presentan achatadas con pellets de color crema, en cambio las de folio se presentan achatadas, ligeramente pegajosas y con los pellets de color crema.

9.2 Prueba de Hermeticidad

Antes de iniciar el estudio, en el momento del blisteadado y del foliado de las cápsulas de Omeprazol pellets 20 mg, se procedió a realizar la prueba de hermeticidad con el objeto de asegurarnos que tanto el Blister como el Folio Alupol estuvieran bien sellados para no tener inconvenientes o falsos positivos durante la realización del dicho estudio

Al introducir al azul de metileno tanto el Blister como el Folio Alupol, se observó que no ingreso azul de metileno a las cápsulas, lo que nos garantiza la buena hermeticidad y el sellado correcto del empaque primario. Los resultados de esta prueba a tiempo cero, se muestran el en Anexo 7.

9.3 Resultado de Aptitud del Sistema

9.3.1 Resultados del Test de Valoración para Aptitud del Sistema

Según la USP XXXII, la eficiencia de la columna no es menor de 20.000 platos teóricos; el factor de asimetría no es menor de 0.8 y no es más de 2 y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 2.0 %.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

EFICIENCIA DE LA COLUMNA: Existen dos fórmulas para calcular la eficiencia de la columna, que son:

Primer Caso:

$$N = 16 \left(\frac{t}{W} \right)^2$$

Donde t es el tiempo de retención medido desde el tiempo de inyección hasta el tiempo de elusión del máximo del pico; W es el ancho del pico medido por extrapolación de los lados relativamente rectos en la línea base.

$$N = 16 \left(\frac{10,8}{0,3} \right)^2$$

$$N = 16 \left(296 \right)$$

$$N = 20.736 \text{ Platos teóricos}$$

Podemos apreciar que la eficacia de la columna es de 20.736 para el primer caso, con lo cual cumplimos dentro de lo establecido por la Farmacopea USP XXXII, ya que la especificación nos dice que debe ser mayor a 20.000 platos teóricos.

Segundo Caso:

$$N = 5.54 \left(t/W_{h/2} \right)^2$$

$$N = 5.54 \left(0,8 / 0,15 \right)^2$$

$$N = 5.54 \left(184 \right)$$

$$N = 28.719,36 \text{ Platos teóricos}$$

Para este segundo caso también cumplimos con lo especificado por la Farmacopea USP XXXII, respecto a la eficacia de la columna; ya que nuestro resultado es de 28.719,36 platos teórico que sigue siendo mayor a los 20.000 platos teóricos especificados.

FACTOR DE ASIMETRIA:

$$T = \frac{W_{0,05}}{2f}$$

Donde $W_{0,05}$ es el ancho del pico al 5 % de altura, f es la distancia entre el máximo del pico y el borde inicial del pico, la distancia se mide en un punto ubicado al 5 % de la altura del pico desde la línea base.

$$T = \frac{0,3}{2 \times 0,15}$$

$$T = 1$$

El resultado encontrado esta dentro de la especificación de la Farmacopea USP XXXII ya que 1 es menor a 2 y mayor a 0.8 en cuanto al factor de asimetría se refiere.

Como ya dijimos el factor de asimetría es una medida de la simetría del pico, es decir es la unidad para que los picos sean perfectamente simétricos y su valor aumenta a medida que la asimetría es más pronunciada, como observamos en nuestro resultado tenemos un pico perfectamente simétrico esto debido a que el resultado nos dio justo 1; ya que si la asimetría del pico aumenta, la integración y por lo tanto la precisión se tornan menos confiables, en nuestro caso tanto la integración como la precisión fueron 100% confiables.

TABLA Nº 13

DESVIACION ESTANDAR RELATIVA PARA INYECCIONES REPETIDAS:

TEST DE VALORACION	
Nº DE INYECCION	AREA
1	9149,75
2	9188,52
3	9143,54
4	9080,88
5	9101,73
PROMEDIO	9132,88
DESVIACION ESTANDAR	42,33
DSR	0,46 %

FUENTE: PROPIA

Según la Farmacopea UPS XXXII, la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 2.0 %; como podemos apreciar para el test de valoración la desviación estándar relativa nos dio un valor de 0.46 %.

Los cromatogramas obtenidos del HPLC para la aptitud del sistema se muestran en el Anexo 6

9.3.2 Resultados del Test de Disolución para Aptitud del Sistema

Según la USP 32, la eficiencia de la columna no es menor de 2.000 platos teóricos; y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 2.0 %.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

EFICIENCIA DE LA COLUMNA: Existen dos fórmulas para calcular la eficiencia de la columna, que son:

Primer Caso:

$$N = 16\left(\frac{t}{W}\right)^2$$

Donde t es el tiempo de retención medido desde el tiempo de inyección hasta el tiempo de elusión del máximo del pico; W es el ancho del pico medido por extrapolación de los lados relativamente rectos en la línea base.

$$N = 16 \left(\frac{13,3}{0,7} \right)^2$$

$$N = 16 \left(19,0 \right)^2$$

$$N = 5.776 \text{ Platos teóricos}$$

Podemos apreciar que la eficacia de la columna es de 5.776 para el primer caso, con lo cual cumplimos dentro de lo establecido por la Farmacopea USP XXXII, ya que la especificación nos dice que debe ser mayor a 2.000 platos teóricos.

Segundo Caso:

$$N = 5.54 \left(t/W_{h/2} \right)^2$$

$$N = 5.54 \left(3,3 / 0,4 \right)^2$$

$$N = 5.54 \left(105,56 \right)^2$$

$$N = 6.124,82 \text{ Platos teóricos}$$

Para el segundo caso también cumplimos con lo especificado por la Farmacopea USP XXXII, respecto a la eficacia de la columna; ya que nuestro resultado es de 6.124,82 platos teórico que sigue siendo mayor a los 2.000 platos teóricos especificados.

TABLA Nº 14

DESVIACION ESTANDAR RELATIVA PARA INYECCIONES REPETIDAS:

TEST DE DISOLUCION	
Nº DE INYECCION	AREA
1	1115,23
2	1122,05
3	1142,50
4	1110,08
5	1109,76
PROMEDIO	1119,92
DESVIACION ESTANDAR	13,56
DSR	1,21 %

FUENTE: PROPIA

Según la Farmacopea UPS XXXII, la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 2.0 %; como podemos apreciar para el test de disolución la desviación estándar relativa nos dio un valor de 1.21 %.

Los cromatogramas obtenidos del HPLC para la aptitud del sistema se muestran en el Anexo 6

9.4 Resultados del Test de Valoración

Los resultados obtenidos del test de valoración se muestran en las siguientes tablas y gráficas, los cromatogramas obtenidos del HPLC se muestran en el Anexo 6.

TABLA Nº 15

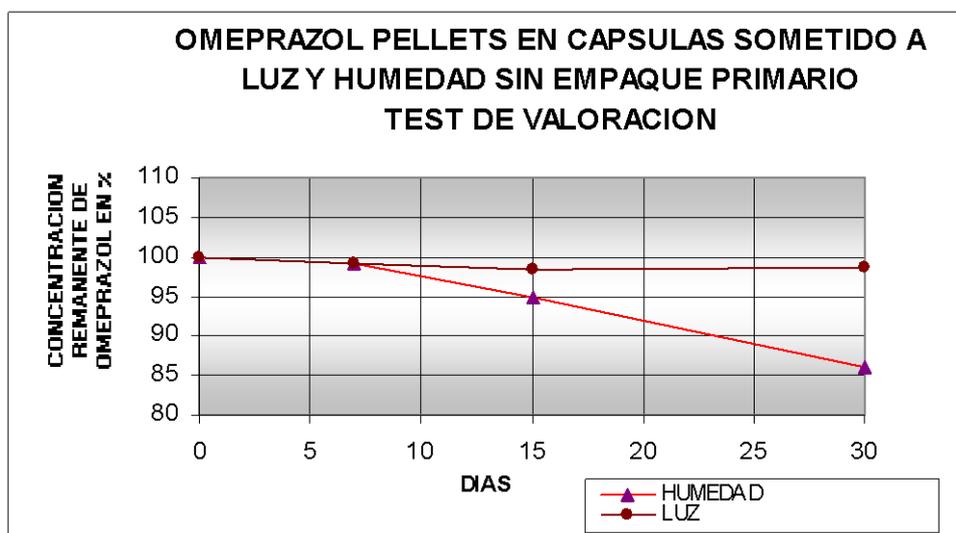
**OMEPRAZOL PELLETS EN CAPSULAS SOMETIDO A
CONDICIONES
DE ESTRÉS DE HUMEDAD Y LUZ
SIN EMPAQUE PRIMARIO**

TEST DE VALORACION

DIAS	HUMEDAD (75 + / - 5 %)	LUZ (No < 1.2 millones de horas lux; UV cercana entre 350 y 370 nm)
0	99,91 %	99,91 %
7	99,19 %	99,28 %
15	94,90 %	98,52 %
30	86,05 %	98,77 %

FUENTE: PROPIA

GRAFICA N° 1
RESULTADOS DEL TEST DE VALORACION EN CAPSULAS DE
OMEPRAZOL PELLETS SIN EMPAQUE PRIMARIO A LAS CONDICIONES
DE ESTRÉS DE LUZ Y HUMEDAD RESPECTIVAMENTE



FUENTE: PROPIA

En el caso de las cápsulas de Omeprazol pellets 20 mg sin empaque primario y sometidas a condiciones de estrés de humedad y luz respectivamente, podemos apreciar el claro deterioro del principio activo cuando se las somete a humedad, se puede apreciar que a los 30 días ya no cumplen con lo especificado en la Farmacopea USP XXXII donde nos dice que los valores deben estar entre 90% a 110 % del valor declarado en la etiqueta del producto, sin embargo a los 30 días vemos que tenemos un resultado de 86,05 % con lo cual ya estamos fuera de especificaciones, sin embargo no debemos olvidar que esto ocurre cuando las cápsula no están protegidas por el material de empaque primario.

En el caso de las condiciones de estrés a luz en cápsulas de Omeprazol pellets 20 mg sin empaque primario; vemos que existe también un deterioro del principio activo, pero este no es menor del 90 %.

TABLA Nº 16

**CAPSULAS DE OMEPRAZOL EN BLISTER Y FOLIO
SOMETIDAS A CONDICIONES
DE ESTRÉS DE LUZ**

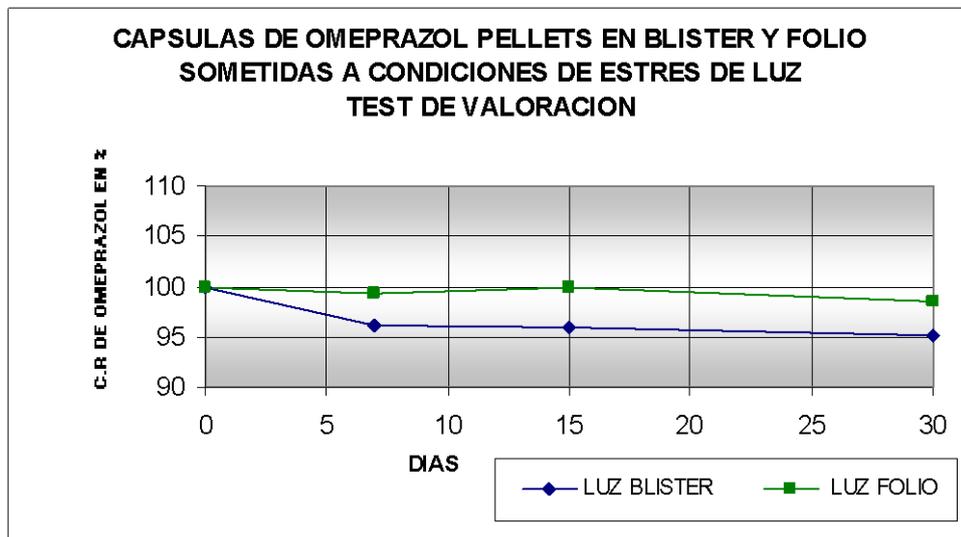
TEST DE VALORACION

DIAS	LUZ (No < 1.2 millones de horas lux; UV cercana entre 350 y 370 nm)	
	BLISTER	FOLIO
0	99,91 %	99,91 %
7	96,23 %	99,26 %
15	96,01 %	99,88 %
30	95,09 %	98,46 %

FUENTE: PROPIA

GRAFICA Nº 2

**RESULTADOS DEL TEST DE VALORACION EN CAPSULAS DE
OMEPRAZOL PELLETS EN BLISTER Y FOLIO SOMETIDAS A
CONDICIONES DE ESTRÉS DE LUZ**



FUENTE: PROPIA

Cuando las cápsulas de Omeprazol pellets 20 mg, fueron sometidas a condiciones de estrés de luz en los dos tipos de empaque primario estudiados Blister (Aluminio/PVC) y Folio Alupol (Aluminio/Polietileno), vemos que según los resultados para el test de valoración es más efectivo contra la acción de la luz el Folio Alupol ya que protege

más al producto, siendo que encontramos un porcentaje de contenido de principio activo mayor a lo que se encontró en las capsulas de Omeprazol pellets protegidas con empaque primario de Blister; sin embargo el resultado encontrado con el empaque primario de Blister se encuentra también dentro de lo aceptado por Farmacopea, es por ello que no podemos descartar este empaque ya que también protege al producto aunque en menor medida que el Folio Alupol para el caso de condiciones de estrés de luz de 1.2 millones de horas lux y UV cercana entre 350 y 370 nm.

TABLA Nº 17

**CAPSULAS DE OMEPRAZOL EN BLISTER Y FOLIO
SOMETIDAS A CONDICIONES
DE ESTRÉS DE HUMEDAD**

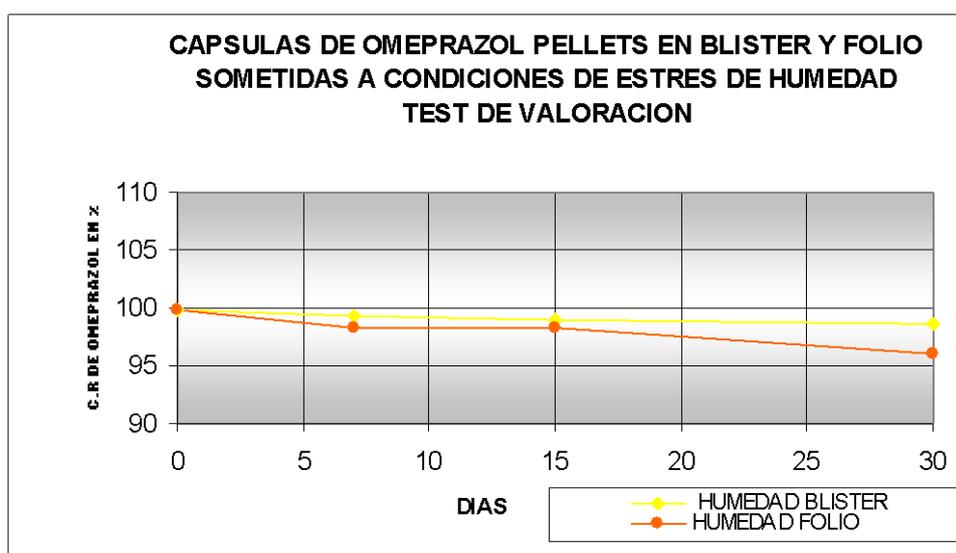
TEST DE VALORACION

DIAS	HUMEDAD (75 +/- 5 %)	
	BLISTER	FOLIO
0	99,91 %	99,91 %
7	99,37 %	98,32 %
15	98,93 %	98,22 %
30	98,64 %	96,10 %

FUENTE: PROPIA

GRAFICA Nº 3

**RESULTADOS DEL TEST DE VALORACION EN CAPSULAS DE
OMEPRAZOL PELLETS EN BLISTER Y FOLIO SOMETIDAS A
CONDICIONES DE ESTRÉS DE HUMEDAD**



FUENTE: PROPIA

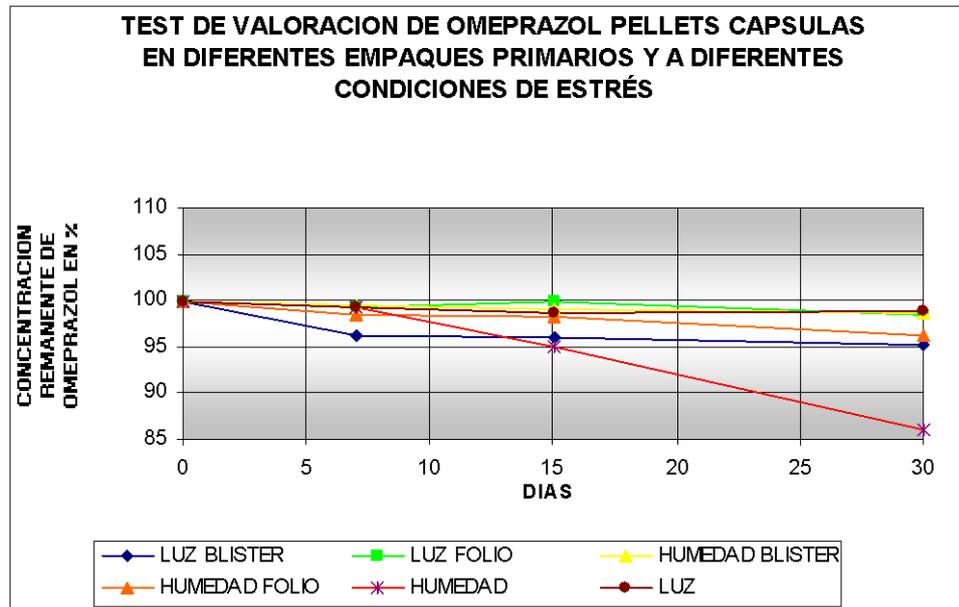
Cuando las cápsulas de Omeprazol pellets 20 mg, fueron sometidas a condiciones de estrés de humedad en los dos tipos de empaque primario estudiados Blister (Aluminio/PVC) y Folio Alupol (Aluminio/Polietileno), vemos que según los resultados para el test de valoración es más efectivo contra la acción de la humedad es el Blister ya que protege más al producto, siendo que encontramos un porcentaje de contenido de principio activo mayor a lo que se encontró en las capsulas de Omeprazol pellets protegidas con empaque primario de Folio Alupol; sin embargo el resultado encontrado con el empaque primario de Folio Alupol se encuentra también dentro de lo aceptado por Farmacopea, es por ello que no podemos descartar este empaque ya que también protege al producto aunque en menor medida que el Blister para el caso de condiciones de estrés de humedad de 75 +/- 5 %.

TABLA Nº 18
RESULTADOS DEL TEST DE VALORACION

TEST DE VALORACION						
DIAS	HUMEDAD	LUZ	LUZ	LUZ	HUMEDAD	HUMEDAD
	SIN EMPAQUE PRIMARIO	SIN EMPAQUE PRIMARIO	BLISTER	FOLIO	BLISTER	FOLIO
0	99,91 %	99,91 %	99,91 %	99,91 %	99,91 %	99,91 %
7	99,19 %	99,28 %	96,23 %	99,26 %	99,37 %	98,32 %
15	94,90 %	98,52 %	96,01 %	99,88 %	98,93 %	98,22 %
30	86,05 %	98,77 %	95,09 %	98,46 %	98,64 %	96,10 %

FUENTE: PROPIA

GRAFICA N° 4 RESULTADOS DEL TEST DE VALORACION



FUENTE: PROPIA

Los resultados obtenidos en el Test de Valoración que se observan mediante la tabla y la gráfica conjunta, nos muestran que las cápsulas de Omeprazol con empaque primario ya sea de Blister o Folio Alupol tanto sometidas a condiciones de estrés de humedad y luz, cumplen hasta el final del estudio con la valoración ya que los resultados se encuentran dentro de los límites establecidos; no así en el caso de las cápsulas de Omeprazol sin empaque primario sometidas a condiciones de estrés de humedad que no cumplen con el Test de Valoración a los 30 días; en el caso de las cápsulas de Omeprazol 20 mg sin empaque primario sometidas a condiciones de estrés de luz, estas si cumplen con la valoración respectiva.

9.5 Resultados del Test de Gastrorresistencia

TABLA N° 19

OMEPRAZOL PELLETS EN CAPSULAS SOMETIDO A
CONDICIONES
DE ESTRÉS DE HUMEDAD Y LUZ
SIN EMPAQUE PRIMARIO

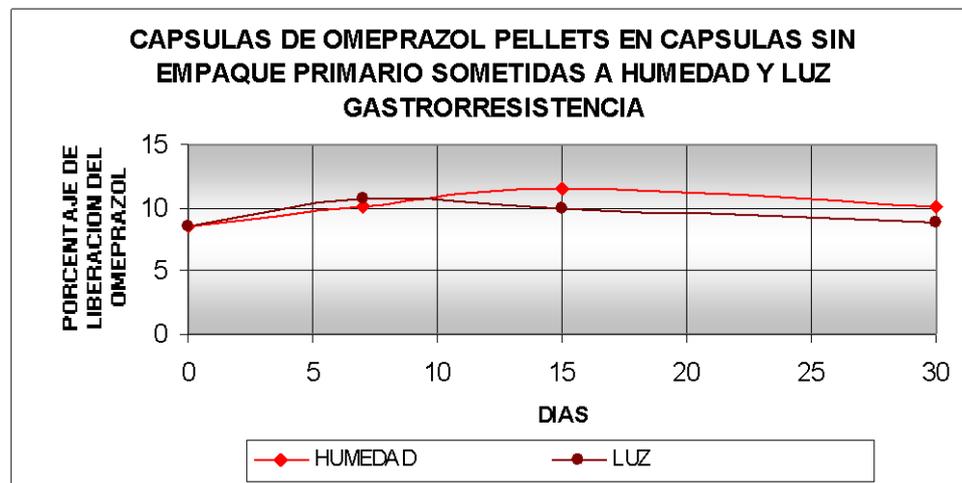
TEST DE GASTRORRESISTENCIA

DIAS	HUMEDAD (75 +/- 5 %)	LUZ (No < 1.2 millones de horas lux; UV cercano entre 350 y 370 nm)
0	8,54 %	8,54 %
7	10,14 %	10,73 %
15	11,55 %	9,97 %
30	10,12 %	8,82 %

FUENTE: PROPIA

GRAFICA N° 5

**RESULTADOS DEL TEST DE GASTRORRESISTENCIA EN CAPSULAS DE
OMEPRAZOL PELLETS SIN EMPAQUE PRIMARIO A LAS CONDICIONES
DE ESTRÉS DE LUZ Y HUMEDAD RESPECTIVAMENTE**



FUENTE: PROPIA

Para el caso del test de Gastrorresistencia, es decir para el paso de las cápsulas por un medio ácido, la Farmacopea USP XXXII nos da una especificación de no mayor al 10 %, es decir que en el medio de ácido clorhídrico 0.1 N los pellets de Omeprazol no pueden liberar más del 10 % del principio activo, vemos que en el caso de las

cápsulas sin empaque primario las que fueron sometidas a condiciones de estrés de humedad no cumplen con la especificación dada, ya que la humedad afecta la capa de recubrimiento de los pellets y sobrepasamos este valor límite desde los 7 días hasta el final del estudio.

En el caso de las cápsulas de Omeprazol sin empaque primario sometidas a condiciones de luz, algunas de las cápsulas a los 7 días sobrepasan este valor límite, por lo cual se deduce que principalmente la luz afecta al recubrimiento de los pellets y que este recubrimiento no debe ser muy uniforme puesto que en algunos casos afecta más que en otros.

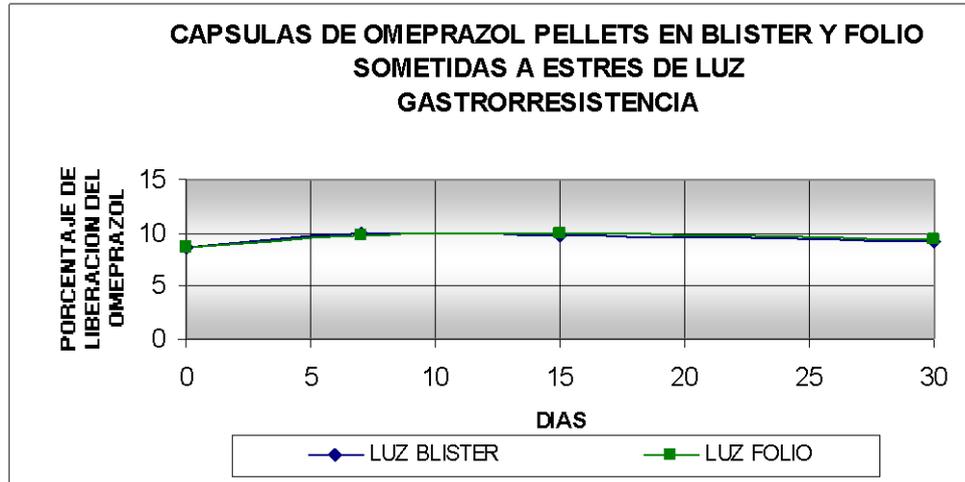
TABLA Nº 20
CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN BLISTER Y FOLIO
SOMETIDAS A CONDICIONES
DE ESTRÉS DE LUZ

TEST DE GASTRORRESISTENCIA

DIAS	LUZ (No < 1.2 millones de horas lux; UV cercana entre 350 y 370 nm)	
	BLISTER	FOLIO
0	8,54 %	8,54 %
7	10,01 %	9,71 %
15	9,84 %	9,94 %
30	9,15 %	9,45 %

FUENTE: PROPIA

GRAFICA Nº 6
RESULTADOS DEL TEST DE GASTRORRESISTENCIA EN CAPSULAS DE
OMEPRAZOL PELLETS EN BLISTER Y FOLIO SOMETIDAS A
CONDICIONES DE ESTRÉS DE LUZ



FUENTE: PROPIA

Para el caso de las cápsulas de Omeprazol pellets 20 mg en los dos tipos de empaque primario sometidas a condiciones de estrés de luz, podemos apreciar que en ambos casos cumplen con las especificaciones dadas por la USP, siendo tal vez que en el caso de Blister este valor es muy cercano al límite, pero todavía esta dentro de los rangos establecidos.

TABLA Nº 21

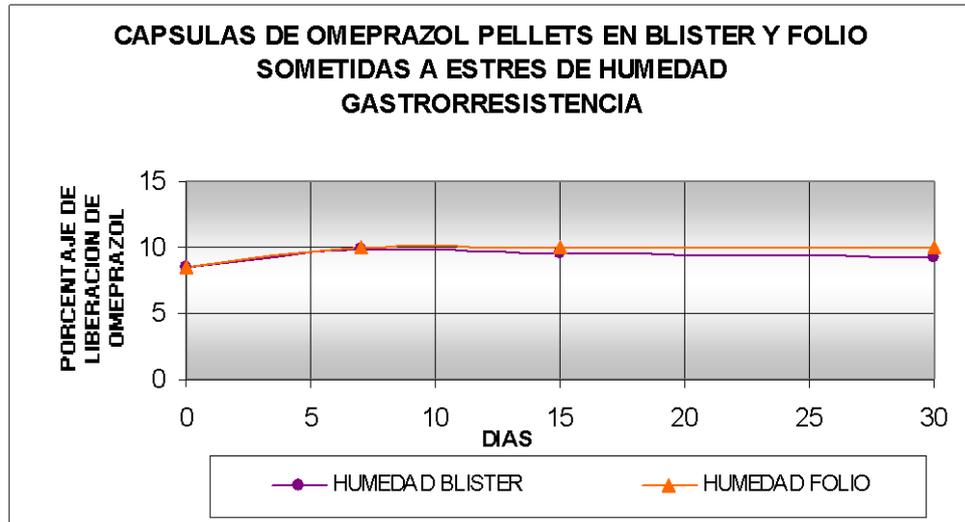
CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN BLISTER Y FOLIO
SOMETIDAS A CONDICIONES
DE ESTRÉS DE HUMEDAD

TEST DE GASTRORRESISTENCIA

DIAS	HUMEDAD (75 +/- 5 %)	
	BLISTER	FOLIO
0	8,54 %	8,54 %
7	9,87 %	10,04 %
15	9,55 %	10,00 %
30	9,27 %	10,01 %

FUENTE: PROPIA

GRAFICA N° 7
RESULTADOS DEL TEST DE GASTRORRESISTENCIA EN CAPSULAS DE
OMEPRAZOL PELLETS EN BLISTER Y FOLIO SOMETIDAS A
CONDICIONES DE ESTRÉS DE HUMEDAD



FUENTE: PROPIA

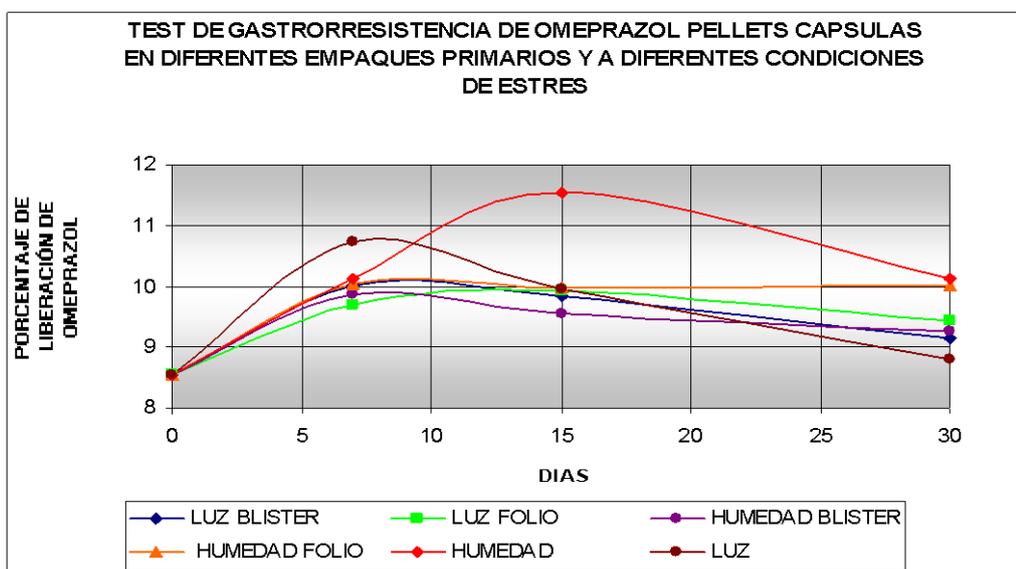
Para el caso de las cápsulas de Omeprazol pellets 20 mg en los dos tipos de empaque primario sometidas a condiciones de estrés de humedad, podemos apreciar que en ambos casos cumplen con las especificaciones dadas por la USP XXXII, siendo tal vez que en el caso de Folio Alupol este valor es muy cercano al límite, pero todavía esta dentro de los rangos establecidos.

TABLA N° 22
RESULTADOS DEL TEST DE GASTRORRESISTENCIA

TEST DE GASTRORRESISTENCIA						
DIAS	HUMEDAD	LUZ	LUZ	LUZ	HUMEDAD	HUMEDAD
	SIN EMPAQUE PRIMARIO	SIN EMPAQUE PRIMARIO	BLISTER	FOLIO	BLISTER	FOLIO
0	8,54 %	8,54 %	8,54 %	8,54 %	8,54 %	8,54 %
7	10,14 %	10,73 %	10,01 %	9,71 %	9,87 %	10,04 %
15	11,55 %	9,97 %	9,84 %	9,94 %	9,55 %	10,00 %
30	10,12 %	8,82 %	9,15 %	9,45 %	9,27 %	10,01 %

FUENTE: PROPIA

GRAFICA N° 8
RESULTADOS DEL TEST DE GASTRORRESISTENCIA



FUENTE: PROPIA

En cuanto al Test de Gastrorresistencia, vemos que al igual que para el Test de Valoración las cápsulas en los dos empaques primarios y sometidas a condiciones de estrés de humedad y luz cumplen con esta prueba, las cápsulas de Omeprazol 20 mg sin empaque primario sometidas a condiciones de estrés de luz cumple apenas esta prueba; pero las que definitivamente no cumplen con esta prueba son las cápsulas sin empaque primario sometidas a condiciones de estrés de humedad que se volvieron negras al final del estudio.

9.6 Resultados del Test de Disolución

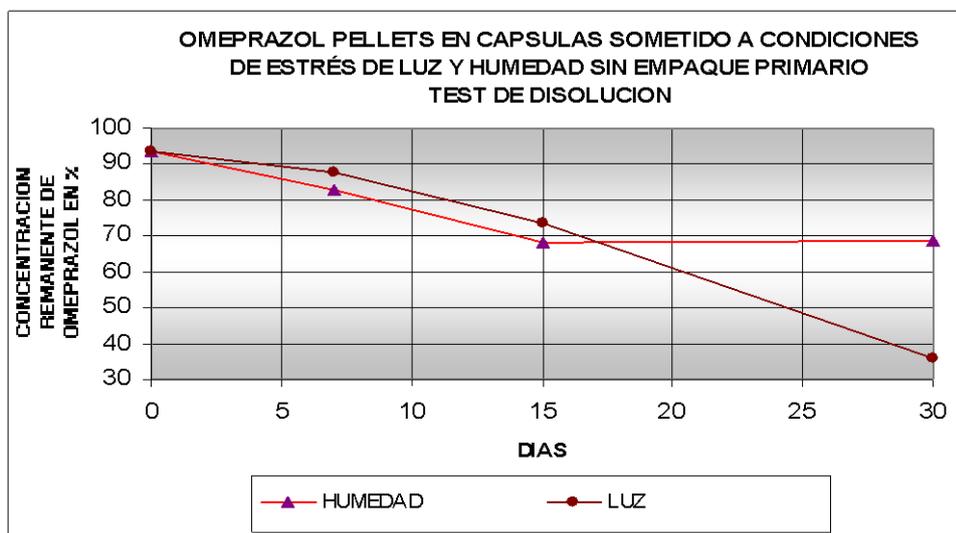
TABLA N° 23
OMEPRAZOL EN CAPSULAS SOMETIDO A CONDICIONES DE ESTRÉS DE HUMEDAD Y LUZ SIN EMPAQUE PRIMARIO

TEST DE DISOLUCION

DIAS	TEST DE DISOLUCION	
	HUMEDAD (75 +/- 5 %)	LUZ (No < 1.2 millones de horas lux; UV cercana entre 350 y 370 nm)
0	93,80 %	93,80 %
7	83,10 %	87,88 %
15	68,36 %	73,53 %
30	68,88 %	36,11 %

FUENTE: PROPIA

GRAFICA N° 9
RESULTADOS DEL TEST DE DISOLUCION EN CAPSULAS DE
OMEPRAZOL PELLETS SIN EMPAQUE PRIMARIO A LAS CONDICIONES
DE ESTRÉS DE LUZ Y HUMEDAD RESPECTIVAMENTE



FUENTE: PROPIA

Para el caso del test de Disolución, prueba sumamente importante para determinar la Biodisponibilidad del medicamento, podemos apreciar mediante la tabla y el gráfico que en el caso de las cápsulas sin empaque primario sometidas a condiciones de estrés de luz y humedad no cumplen con la especificación dada, siendo más drástico en este caso la luz como agente de estresamiento.

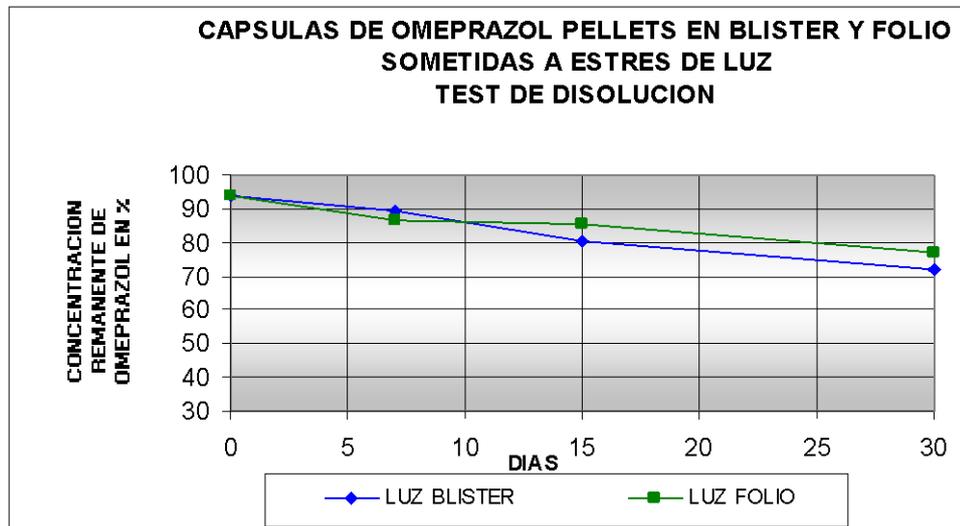
TABLA N° 24
CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN BLISTER Y FOLIO
SOMETIDAS A CONDICIONES
DE ESTRÉS DE LUZ

TEST DE DISOLUCION

DIAS	LUZ (No < 1.2 millones de horas lux; UV cercana entre 350 y 370 nm)	
	BLISTER	FOLIO
0	93,80 %	93,80 %
7	89,50 %	86,42 %
15	80,51 %	85,41 %
30	71,73 %	76,76 %

FUENTE: PROPIA

GRAFICA Nº 10
RESULTADOS DEL TEST DE DISOLUCION EN CAPSULAS DE
OMEPRAZOL PELLETS EN BLISTER Y FOLIO SOMETIDAS A
CONDICIONES DE ESTRÉS DE LUZ



FUENTE: PROPIA

Para el caso de las cápsulas de Omeprazol pellets 20 mg en los dos tipos de empaque primario sometidas a condiciones de estrés de luz, podemos apreciar que en ambos a los 30 días ninguno de los empaques primarios cumple con esta prueba ya que como se pudo apreciar no existe una buena liberación de los pellets los cuales son retenidos dentro de las cápsulas, esta prueba se repitió para descartar errores dando resultados similares que podemos apreciar en el Anexo 1 y por los resultados observados las cápsulas que están en empaque primario Blister son las que menos cumplen con la especificaciones, cabe recalcar que las condiciones a las que fueron sometidas las muestras son condiciones extremas de luz.

TABLA Nº 25

**CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN BLISTER Y FOLIO
SOMETIDAS A CONDICIONES
DE ESTRÉS DE HUMEDAD**

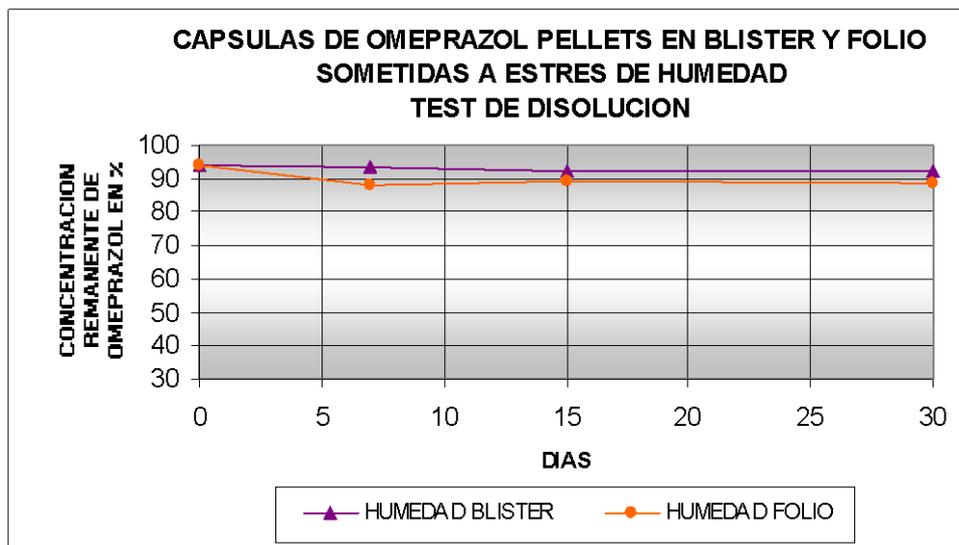
TEST DE DISOLUCION

DIAS	HUMEDAD (75 +/- 5 %)	
	BLISTER	FOLIO
0	93,80 %	93,80 %
7	93,45 %	88,04 %
15	91,97 %	89,06 %
30	92,09 %	88,77 %

FUENTE: PROPIA

GRAFICA Nº 11

**RESULTADOS DEL TEST DE GASTRORRESISTENCIA EN CAPSULAS DE
OMEPRAZOL PELLETS EN BLISTER Y FOLIO SOMETIDAS A
CONDICIONES DE ESTRÉS DE HUMEDAD**



FUENTE: PROPIA

Para el caso de las cápsulas de Omeprazol pellets 20 mg en los dos tipos de empaque primario sometidas a condiciones de estrés de humedad, podemos apreciar que en ambos casos cumplen con las especificaciones dadas por la USP XXXII, siendo tal vez que en el caso de Folio Alupol se encuentran resultados mas bajos que en el caso del

Blister, pero siempre están dentro de las especificaciones de la USP XXXIII que son 75 + 5 %.

TABLA Nº 26

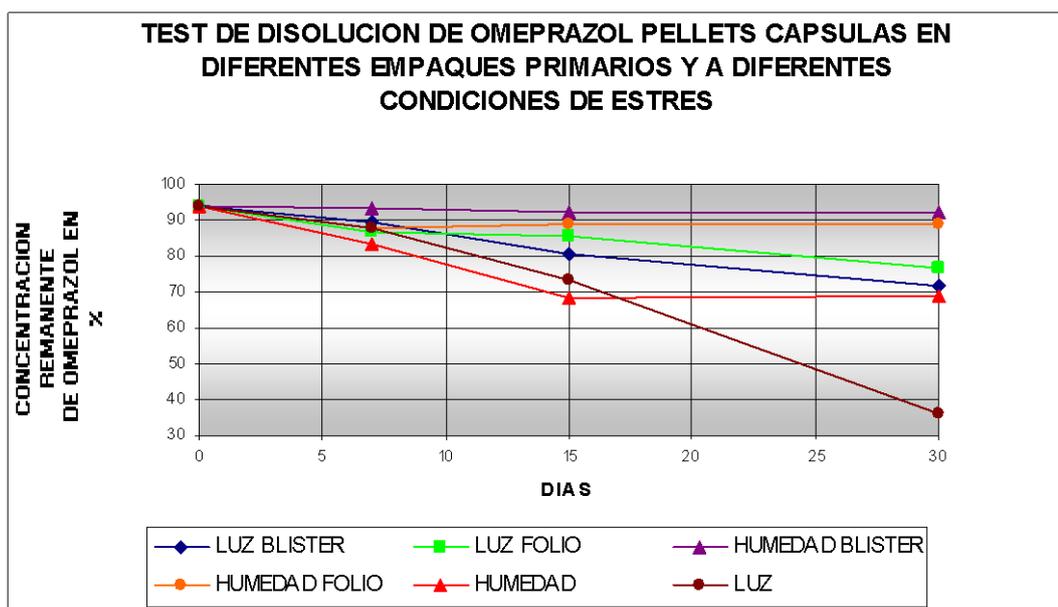
RESULTADOS DEL TEST DE DISOLUCION

TEST DE DISOLUCION						
DIAS	HUMEDAD	LUZ	LUZ	LUZ	HUMEDAD	HUMEDAD
	SIN EMPAQUE PRIMARIO	SIN EMPAQUE PRIMARIO	BLISTER	FOLIO	BLISTER	FOLIO
0	93,80 %	93,80 %	93,80 %	93,80 %	93,80 %	93,80 %
7	83,10 %	87,88 %	89,50 %	86,42 %	93,45 %	88,04 %
15	68,36 %	73,53 %	80,51 %	85,41 %	91,97 %	89,06 %
30	68,88 %	36,11 %	71,73 %	76,76 %	92,09 %	88,77 %

FUENTE: PROPIA

GRAFICA Nº 12

RESULTADOS DEL TEST DE DISOLUCION



FUENTE: PROPIA

En cuanto al Test de Disolución podemos apreciar que las cápsulas de Omeprazol 20 mg sometidas a condiciones de estrés de humedad en los dos diferentes tipos de empaque primario, ambos empaques cumplen con la función de proteger al producto de la humedad siendo en este caso mejor el Blister (Aluminio/PVC) que el Folio Alupol (Aluminio/Polietileno).

En el caso de las cápsulas de Omeprazol sometidas a condiciones de estrés de luz, vemos que en este caso es mejor el Folio Alupol (Aluminio/Polietileno) que el Blister (Aluminio/PVC) para proteger al producto, como las cápsulas sometidas a condiciones extremas de luz se resecan y se endurecen en el test de disolución es muy difícil que liberen a los pellets para su disolución.

NOTA: El test de disolución a los 30 días en cápsulas de Omeprazol 20 mg sometidas a condiciones de estrés de irradiación con luz, se repitió ya que en ambos empaques al finalizar el tiempo del estudio no cumplen con dicho test, obteniéndose resultados muy similares a los del primer análisis. (Ver Anexo 1).

Para las cápsulas de Omeprazol 20 mg sin empaque primario como protección vemos que al final del estudio no cumplen con la prueba del test de disolución siendo el factor que mas afecta para esta prueba la luz ya que no deja que los pellets se liberen puesto que las cápsulas están resacas y en el caso de la humedad la cápsula esta tan pegajosa que tampoco libera los pellets.

9.7 Resultados de las Pruebas de Humedad

Para dar a conocer los resultados de la prueba de humedad, se construyeron las siguientes tablas y gráficas.

El límite especificado por el proveedor de los pellets de Omeprazol para la humedad de los mismos es no mayor a 2 %.⁽⁷⁾

TABLA N ° 27
CONTENIDO DE HUMEDAD DE OMEPRAZOL PELLETS
SIN EMPAQUE PRIMARIO

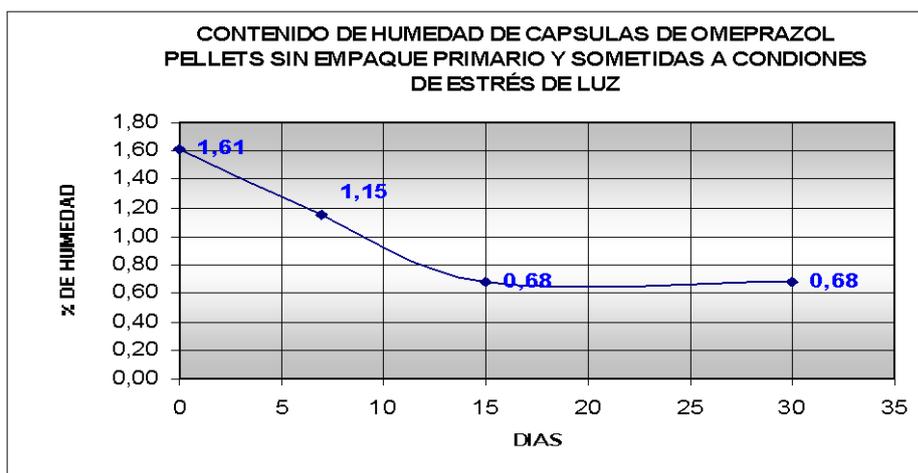
SOMETIDAS A CONDICIONES DE ESTRÉS DE LUZ
(No < 1.2 millones de horas lux; UV cercano entre 350 y 370 nm)

OMEPRAZOL PELLETS EN CAPSULAS SOMETIDO A LUZ (No < 1.2 millones de horas lux; UV cercana entre 350 y 370 nm)		DIAS			
		0	7	15	30
Prueba	1	1,69 %	1,11 %	0,68 %	0,72 %
	2	1,55 %	1,20 %	0,70 %	0,68 %
	3	1,60 %	1,14 %	0,65 %	0,65 %
PROMEDIO		1,61 %	1,15 %	0,68 %	0,68 %
DESVIACION ESTANDAR		0,07 %	0,05 %	0,03 %	0,04 %
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		4,40 %	3,98 %	3,72 %	5,14 %

FUENTE: PROPIA

GRAFICA N° 13
CONTENIDO DE HUMEDAD DE CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS
SIN EMPAQUE PRIMARIO

SOMETIDAS A CONDICIONES DE ESTRÉS DE LUZ
(No < 1.2 millones de horas lux; UV cercana entre 350 y 370 nm)



FUENTE: PROPIA

Podemos apreciar que las cápsulas sin empaque primario sometidas a estrés con luz al inicio del estudio cumplían con la especificación del fabricante de los pellets que es

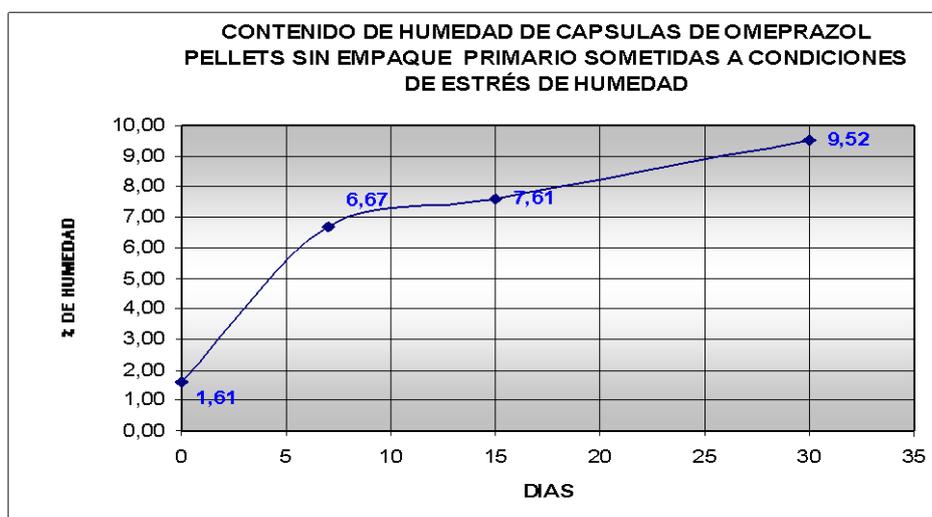
no mayor a 2 %, a medida que transcurría el estudio y debido a la acción de la luz estas tiende a secarse, teniendo una pérdida de humedad y al final del estudio (30 días) estas presentaban un color amarillento y al destapar la cápsula estaba quebradiza, reseca y con los pellets de color crema y secos.

TABLA N° 28
CONTENIDO DE HUMEDAD DE OMEPRAZOL PELLETS
SIN EMPAQUE PRIMARIO SOMETIDAS A CONDICIONES DE ESTRÉS DE
HUMEDAD (75 +/- 5 %)

OMEPRAZOL PELLETS EN CAPSULAS SOMETIDO A HUMEDAD (75 +/- 5%)		DIAS			
		0	7	15	30
Prueba	1	1,69 %	6,55 %	7,38 %	9,20 %
	2	1,55 %	6,80 %	7,79 %	9,35 %
	3	1,6 %	6,67 %	7,65 %	10,00 %
PROMEDIO		1,61 %	6,67 %	7,61 %	9,52 %
DESVIACION ESTANDAR		0,07 %	0,13 %	0,21 %	0,43 %
DSR		4,40 %	1,87 %	2,74 %	4,47 %

FUENTE: PROPIA

GRAFICA N° 14
CONTENIDO DE HUMEDAD CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS SIN
EMPAQUE PRIMARIO
SOMETIDAS A CONDICIONES DE ESTRÉS DE HUMEDAD (75 +/- 5 %)



FUENTE: PROPIA

Las cápsulas sin empaque primario sometidas a estrés con humedad al contrario de las anteriores, presentan un incremento de humedad bastante notable con respecto al tiempo y al final del estudio los pellets eran de color negro y las cápsulas bastante pegajosas, difícilmente se podían abrir y sacar su contenido, por lo tanto se puede apreciar que ya no cumplen con las especificaciones del proveedor de máximo 2 % de humedad.

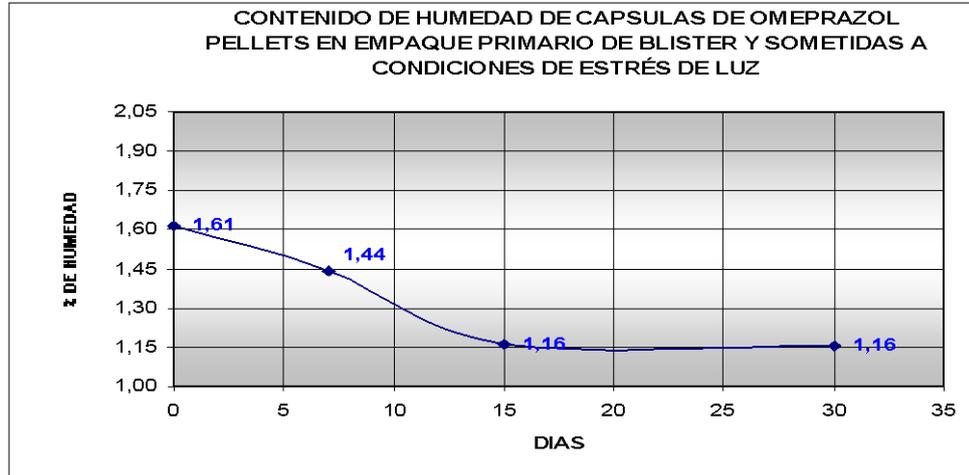
TABLA Nº 29

**CONTENIDO DE HUMEDAD DE CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS
EN EMPAQUE PRIMARIO DE BLISTER
SOMETIDAS A CONDICIONES DE ESTRÉS DE LUZ
(No < 1.2 millones de horas lux; UV cercano entre 350 y 370 nm)**

OMEPRAZOL PELLETS EN BLISTER SOMETIDO A LUZ (No < 1.2 millones de horas lux; UV cercana entre 350 y 370 nm)		DIAS			
		0	7	15	30
Prueba	1	1,69 %	1,36 %	1,12 %	1,25 %
	2	1,55 %	1,55 %	1,15 %	1,08 %
	3	1,6 %	1,42 %	1,21 %	1,14 %
	PROMEDIO	1,61 %	1,44 %	1,16 %	1,16 %
	DESVIACION ESTANDAR	0,07 %	0,10 %	0,05 %	0,09 %
	DESVIACION ESTANDAR RELATIVA	4,40 %	6,73 %	3,95 %	7,45 %

FUENTE: PROPIA

GRAFICA Nº 15
CONTENIDO DE HUMEDAD DE CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS
EN EMPAQUE PRIMARIO DE BLISTER
SOMETIDAS A CONDICIONES DE ESTRÉS DE LUZ
(No < 1.2 millones de horas lux; UV cercana entre 350 y 370 nm)



FUENTE: PROPIA

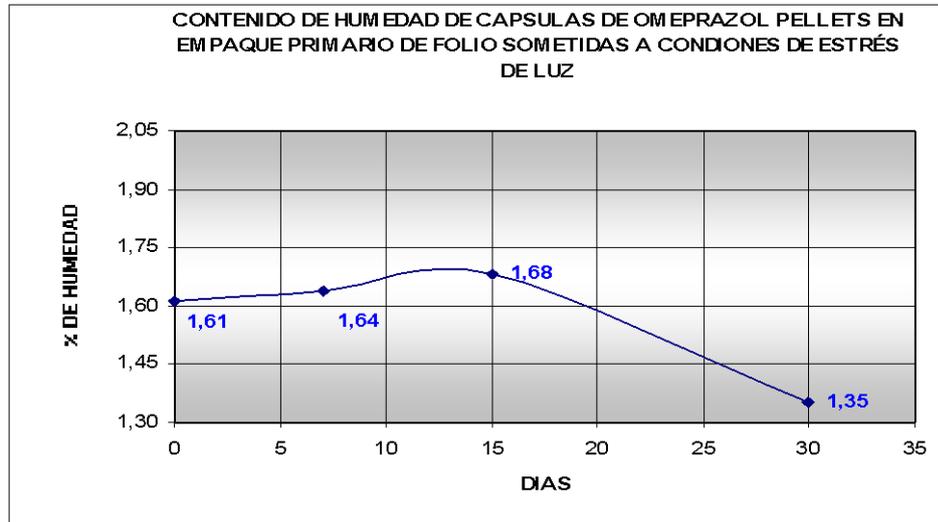
Las cápsulas de Omeprazol en empaque primario de Blister (Aluminio/PVC) sometidas a condiciones de estrés con luz, presentaron una pérdida de humedad con respecto al inicio del estudio, esto debido a que la luz tiende a secar las cápsulas, estando dentro de límites por parte del proveedor que es de no mayor al 2 %

TABLA Nº 30
CONTENIDO DE HUMEDAD DE CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS
EN EMPAQUE PRIMARIO DE FOLIO
SOMETIDAS A CONDICIONES DE ESTRÉS DE LUZ
(No < 1.2 millones de horas lux; UV cercana entre 350 y 370 nm)

OMEPRAZOL PELLETS EN FOLIO SOMETIDO A LUZ (No < 1.2 millones de horas lux; UV cercana entre 350 y 370 nm)		DIAS			
		0	7	15	30
Prueba	1	1,69%	1,66 %	1,67 %	1,46 %
	2	1,55 %	1,62 %	1,73 %	1,27 %
	3	1,6 %	1,64 %	1,65 %	1,32 %
PROMEDIO		1,61 %	1,64 %	1,68 %	1,35 %
DESVIACION ESTANDAR		0,07 %	0,02 %	0,04 %	0,10 %
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		4,40 %	1,22 %	2,47 %	7,30 %

FUENTE: PROPIA

GRAFICA Nº 16
CONTENIDO DE HUMEDAD DE CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS
EN EMPAQUE PRIMARIO DE FOLIO
SOMETIDAS A CONDICIONES DE ESTRÉS DE LUZ
(No < 1.2 millones de horas lux; UV cercana entre 350 y 370 nm)



FUENTE: PROPIA

Las cápsulas de Omeprazol en Folio Alupol (Aluminio/Polietileno) sometidas a condiciones de estrés con luz, presentaron al final de estudio una pérdida de humedad con respecto al inicio del estudio, pero siempre dentro de límites permitidos que es no mayor al 2 % de humedad.

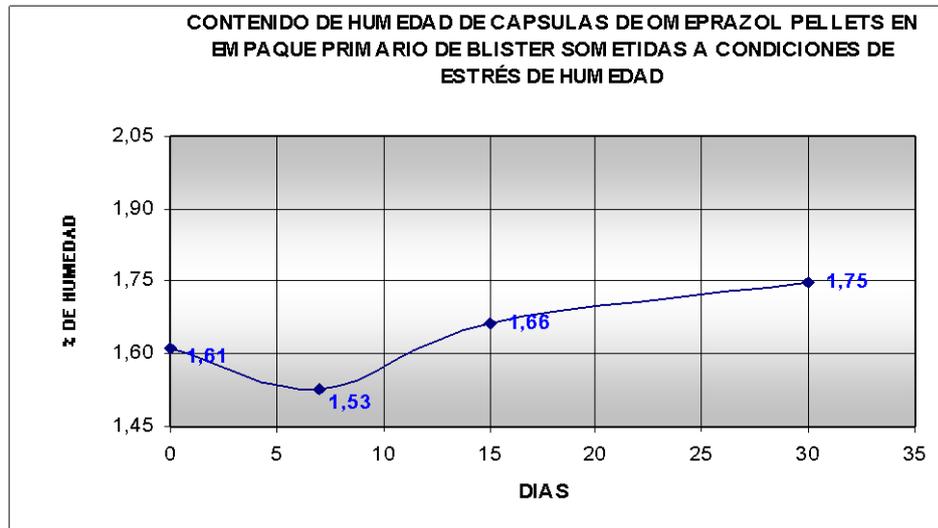
TABLA Nº 31
CONTENIDO DE HUMEDAD DE CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS
EN EMPAQUE PRIMARIO DE BLISTER SOMETIDAS A CONDICIONES DE
ESTRÉS DE HUMEDAD (75 +/- 5 %)

OMEPRAZOL PELLETS EN BLISTER SOMETIDO A HUMEDAD (75 +/- 5 %)	DIAS			
	0	7	15	30
Prueba 1	1,69 %	1,55 %	1,61 %	1,82 %
Prueba 2	1,55 %	1,58 %	1,73 %	1,63 %
Prueba 3	1,60 %	1,45 %	1,65 %	1,79 %
PROMEDIO	1,61 %	1,53 %	1,66 %	1,75 %
DESVIACION ESTANDAR	0,07 %	0,07 %	0,06 %	0,10 %
DSR	4,40 %	4,46 %	3,67 %	5,85 %

FUENTE: PROPIA

GRAFICA Nº 17

CONTENIDO DE HUMEDAD DE CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN EMPAQUE PRIMARIO DE BLISTER SOMETIDAS A CONDICIONES DE ESTRÉS DE HUMEDAD (75 +/- 5 %)



FUENTE: PROPIA

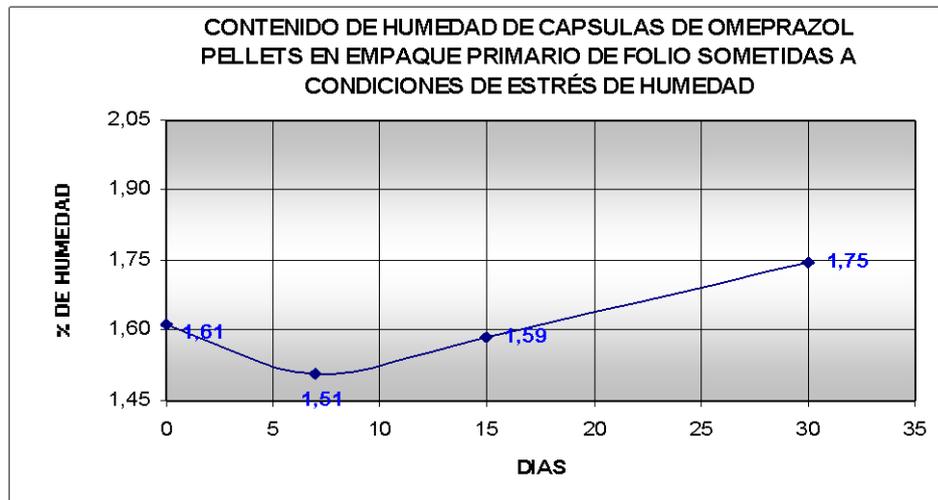
Las cápsulas de Omeprazol en Blister (Aluminio/PVC) sometidas a condiciones de estrés de humedad presentaron primero un ligero descenso de la humedad y luego al final del estudio un aumento de la humedad, esto debido a que el empaque primario en los primeros días del estudio protege a las cápsulas de la humedad como es su función, pero debido a la saturación y a las condiciones extremas a las que fueron sometidas las cápsulas en estudio a los 30 días se presenta un incremento de la humedad con respecto al inicio del estudio, pero podemos apreciar que este aumento está dentro del límite establecido que es no mayor al 2 % de humedad que es lo establecido por el proveedor de los pellets de Omeprazol.

TABLA Nº 32
CONTENIDO DE HUMEDAD DE CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS
EN EMPAQUE PRIMARIO DE FOLIO SOMETIDAS A CONDICIONES DE
ESTRÉS DE HUMEDAD (75 +/- 5 %)

OMEPRAZOL PELLETS EN FOLIO SOMETIDO A HUMEDAD (75 +/- 5 %)		DIAS			
		0	7	15	30
Prueba	1	1,69 %	1,55 %	1,55 %	1,82 %
	2	1,55 %	1,48 %	1,58 %	1,63 %
	3	1,6 %	1,50 %	1,63 %	1,79 %
PROMEDIO		1,61 %	1,51 %	1,59 %	1,75 %
DESVIACION ESTANDAR		0,07 %	0,04 %	0,04 %	0,10 %
DSR		4,40 %	2,39 %	2,55 %	5,85 %

FUENTE: PROPIA

GRAFICA Nº 18
CONTENIDO DE HUMEDAD CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN
EMPAQUE PRIMARIO DE FOLIO
SOMETIDAS A CONDICIONES DE ESTRÉS DE HUMEDAD (75 +/- 5 %)



FUENTE: PROPIA

Las cápsulas de Omeprazol en Folio Alupol (Aluminio/Polietileno) sometidas a condiciones de estrés de humedad también presentaron un leve descenso de la humedad para luego al final del estudio presentar un aumento de la humedad, esto

debido a la misma explicación que para el caso del material de empaque primario Blister. Podemos apreciar que los dos materiales de empaque primario conservan casi en la misma medida la humedad de las cápsulas de Omeprazol.

Para poder apreciar mejor las condiciones de humedad versus tiempo se construyó una tabla y una gráfica conjunta de las cápsulas de Omeprazol pellets sin y con empaque primario.

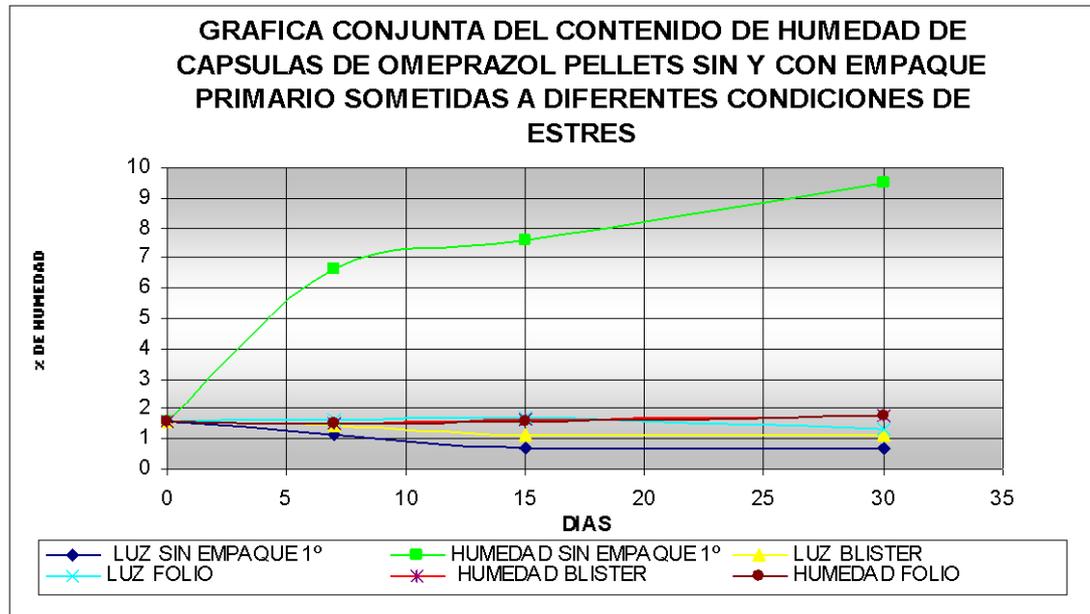
TABLA Nº 33
RESULTADO DE LA HUMEDAD DE LAS CAPSULAS DE OMEPRAZOL
PELLETS SIN Y CON EMPAQUE PRIMARIO A LO LARGO DEL ESTUDIO Y
SOMETIDAS A DIFERENTES CONDICIONES DE ESTRÉS

DIAS	LUZ	HUMEDAD	LUZ	LUZ	HUMEDAD	HUMEDAD
	SIN EMPAQUE PRIMARIO	SIN EMPAQUE PRIMARIO	BLISTER	FOLIO	BLISTER	FOLIO
0	1,61 %	1,61 %	1,61 %	1,61 %	1,61 %	1,61 %
7	1,15 %	6,67 %	1,44 %	1,64 %	1,53 %	1,51 %
15	0,68 %	7,61 %	1,16 %	1,68 %	1,66 %	1,59 %
30	0,68 %	9,52 %	1,16 %	1,35 %	1,75 %	1,75 %

FUENTE: PROPIA

GRAFICA Nº 19

RESULTADO DEL PORCENTAJE DE HUMEDAD DE CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS SIN Y CON EMPAQUE PRIMARIO A LO LARGO DEL ESTUDIO Y SOMETIDAS A DIFERENTES CONDICIONES DE ESTRES



FUENTE: PROPIA

Mediante la tabla y la gráfica conjunta podemos apreciar que los dos tipos de empaque primario, más las cápsulas sin empaque primario sometidas a condiciones de estresamiento de luz, cumplen con la especificación de los pellets dada por el proveedor de los mismos, en cambio las cápsulas sin empaque primario sometidas a condiciones de estrés de humedad como es comprensible no cumplen con la especificación, obteniéndose al final del estudio un porcentaje sumamente elevado y pellets de color negro.

9.8 Resultados del Tratamiento Estadístico

Los resultados se presentan en forma de tablas que contienen los datos primarios y el análisis estadístico se presenta en el Anexo 4.

Lo primero que se realizó fueron las gráficas adecuadas para determinar el orden cinético del proceso de descomposición, tanto para el envase de Blister como del Folio Alupol y para cada caso analizado, es decir para el estresamiento con luz y con humedad.

9.8.1 Determinación del Orden de Cinético de Reacción para los diferentes Empaques Primarios del Omeprazol, en las diferentes condiciones de estrés analizadas

TABLA Nº 34

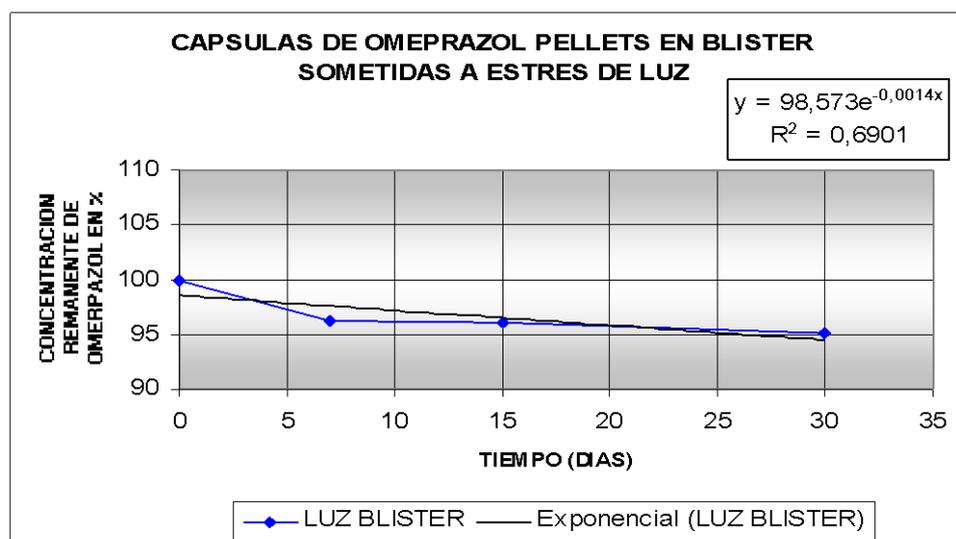
DETERMINACION DEL ORDEN DE REACCION PARA CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN BLISTER SOMETIDAS A CONDICIONES DE ESTRÉS DE LUZ

CAPSULAS DE OMEPRAZOL EN BLISTER SOMETIDAS A LUZ (No menos de 1.2 millones de horas lux y un integrado de energía de UV cercana con un máximo de emisión de energía entre 350 y 370 nm)	
TIEMPO EN DIAS	RESULTADOS DEL TEST DE VALORACION
0	99,91 %
7	96,23 %
15	96,01 %
30	95,09 %

FUENTE: PROPIA

GRAFICA Nº 20

GRAFICA DE DETERMINACION DEL ORDEN DE REACCION PARA CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN BLISTER SOMETIDAS A CONDICIONES DE ESTRÉS DE LUZ



FUENTE: PROPIA

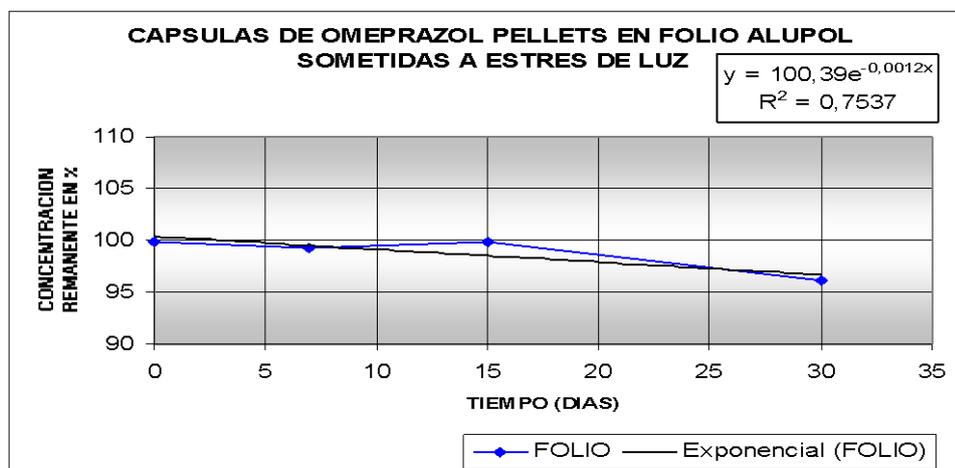
Podemos apreciar que para las cápsulas de Omeprazol pellets en empaque primario de Blister, sometidas a condiciones de estrés de luz, el mejor orden de reacción es el orden uno. Es decir que la descomposición del principio activo presenta una cinética de primer orden.

TABLA Nº 35
DETERMINACION DEL ORDEN DE REACCION PARA CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN FOLIO ALUPOL SOMETIDAS A CONDICIONES DE ESTRÉS DE LUZ

CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN FOLIO ALUPOL SOMETIDAS A LUZ (No menos de 1.2 millones de horas lux y un integrado de energía de UV cercana con un máximo de emisión de energía entre 350 y 370 nm)	
TIEMPO EN DIAS	RESULTADOS DEL TEST DE VALORACION
0	99,91 %
7	99,26 %
15	99,88 %
30	98,46 %

FUENTE: PROPIA

GRAFICA Nº 21
GRAFICA DE DETERMINACION DEL ORDEN DE REACCION PARA CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN FOLIO ALUPOL SOMETIDAS A CONDICIONES DE ESTRÉS DE LUZ



FUENTE: PROPIA

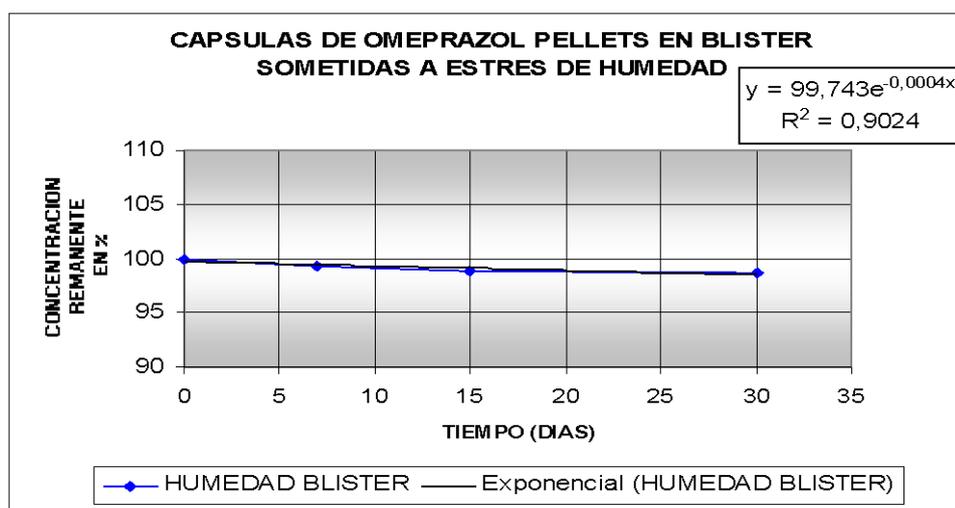
Para las cápsulas de Omeprazol pellets en empaque primario de Folio Alupol, sometidas a condiciones de estrés de luz, el mejor orden de reacción es el orden uno. Es decir que la descomposición del principio activo presenta una cinética de primer orden.

TABLA Nº 36
DETERMINACION DEL ORDEN DE REACCION PARA CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN BLISTER SOMETIDAS A CONDICIONES DE ESTRÉS DE HUMEDAD

CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN BLISTER SOMETIDAS A HUMEDAD (75 +/- 5 %)	
TIEMPO EN DIAS	RESULTADOS DEL TEST DE VALORACION
0	99,91 %
7	99,37 %
15	98,93 %
30	98,64 %

FUENTE: PROPIA

GRAFICA Nº 22
GRAFICA DE DETERMINACION DEL ORDEN DE REACCION PARA CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN BLISTER SOMETIDAS A CONDICIONES DE ESTRÉS DE HUMEDAD



FUENTE: PROPIA

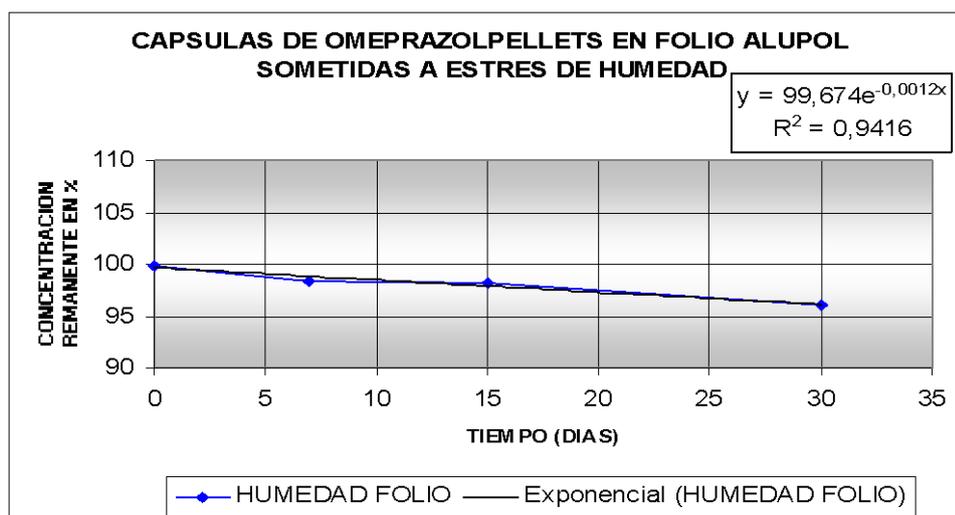
Para las cápsulas de Omeprazol pellets en empaque primario de Blister, sometidas a condiciones de estrés de humedad, el mejor orden de reacción es el orden uno. Es decir que la descomposición del principio activo presenta una cinética de primer orden.

TABLA Nº 37
DETERMINACION DEL ORDEN DE REACCION PARA CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN FOLIO ALUPOL SOMETIDAS A CONDICIONES DE ESTRÉS DE HUMEDAD

CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN FOLIO ALUPOL SOMETIDAS A HUMEDAD (75 +/- 5 %)	
TIEMPO EN DIAS	RESULTADOS DEL TEST DE VALORACION
0	99,91 %
7	98,32 %
15	98,22 %
30	96,10 %

FUENTE: PROPIA

GRAFICA Nº 23
GRAFICA DE DETERMINACION DEL ORDEN DE REACCION PARA CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN FOLIO ALUPOL SOMETIDAS A CONDICIONES DE ESTRÉS DE HUMEDAD



FUENTE: PROPIA

Para las cápsulas de Omeprazol pellets en empaque primario de Folio Alupol, sometidas a condiciones de estrés de humedad, el mejor orden de reacción es el orden uno. Es decir que la descomposición del principio activo presenta una cinética de primer orden.

Luego de probar varios ordenes de reacción, se encontró que para la degradación del Omeprazol los mejores ajustes lineales correspondían a una cinética de orden uno o de primer orden.

Una vez que se determinó el orden cinético de descomposición, se evaluó la posibilidad de reunir los datos de los dos empaques a una misma condición de estresamiento; mediante la prueba de Fisher para la comparación de modelos, pendientes e interceptos y posteriormente se construyó la recta de regresión; como se determinó que si existe diferencia estadísticamente significativa entonces no se pudieron reunir los datos y se procedió a realizar el tratamiento estadístico por separado. Ver Anexo 4.

Se procedió a la evaluación según la hipérbola inferior para determinar el mejor envase para las Cápsulas de Omeprazol 20 mg.

9.8.2 Evaluación según Hipérbola Inferior para Determinara el Mejor Empaque Primario para las Cápsulas de Omeprazol Pellets 20 mg.

TABLA Nº 38

EVALUACION SEGÚN HIPERBOLA INFERIOR PARA DETERMINAR EL MEJOR EMPAQUE PARA CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN BLISTER Y CONDICIONES DE ESTRÉS DE LUZ

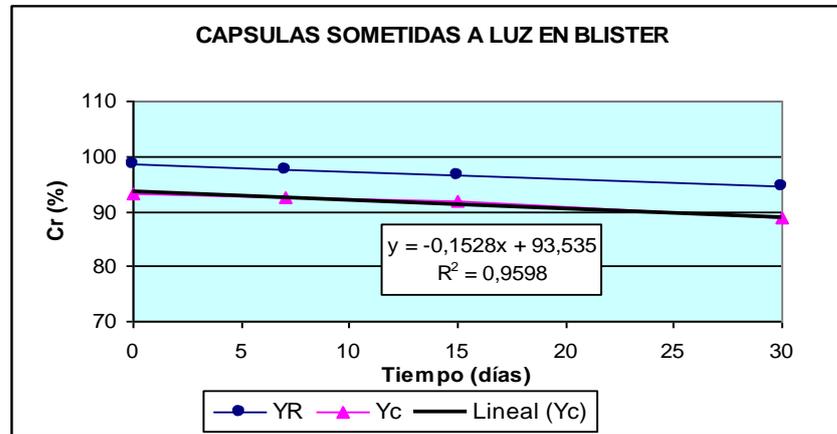
CONDICIONES DE ESTRÉS: LUZ								
Tiempo (días)	Cr Blister	$\sum X^2$	$\sum y^2$	$\sum xy$	$\sum (x-\bar{x})^2$	Y _R	I*	Q
0	99,91	0	9982,008	0	169	98,576	1,2607	5,4304
7	96,23	49	9260,213	673,61	36	97,625	1,1499	4,9532
15	96,01	225	9217,92	1440,15	4	96,538	1,1216	4,8314
30	95,09	900	9042,108	2852,7	289	94,5	1,3529	5,8276
$\sum X$	$\sum y$	$\sum X^2$	$\sum y^2$	$\sum xy$	$\sum (x-\bar{x})^2$			
52	387,24	1174	37502,25	4966,46	498			

N=	4
B=	-0,13586
A=	98,57622
PROMEDIO X =	13
PROMEDIO Y =	96,81
SCR(T)=	4,3522787
estimac. Y=	1,475174
t tab=	2,919986

FUENTE: PROPIA

Tiempo	Y _R	Q	Y _c
0	98,5762	5,4304	93,146
7	97,6252	4,9532	92,672
15	96,5383	4,8314	91,707
30	94,5003	5,8276	88,673

GRAFICA Nº 24
HIPERBOLA DE CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN BLISTER
SOMETIDAS A CONDICIONES DE ESTRÉS DE LUZ



FUENTE: PROPIA

Podemos apreciar que para las cápsulas en empaque primario de Blister (Aluminio/PVC) sometidas a condiciones de estrés de luz encontramos una constante de descomposición de 0.136 y una concentración remanente del principio activo de 94.50 %.

TABLA Nº 39
EVALUACION SEGÚN HIPERBOLA INFERIOR PARA DETERMINAR EL
MEJOR ENVASE PARA CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN FOLIO
Y CONDICIONES DE ESTRÉS DE LUZ

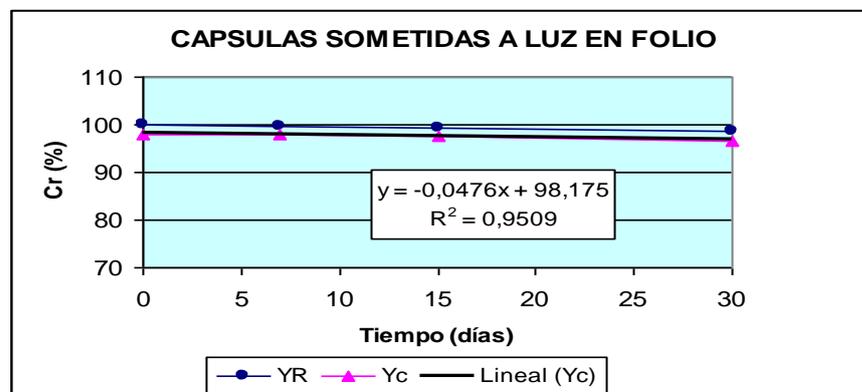
CONDICIONES DE ESTRÉS: LUZ								
Tiempo (días)	Cr Folio	$\sum X^2$	$\sum y^2$	$\sum xy$	$\sum (x-\bar{x})^2$	Y _R	I*	Q
0	99,91	0	9982,008	0	169	99,92073	1,2607	1,8808
7	99,26	49	9852,548	694,82	36	99,62822	1,14991	1,7155
15	99,88	225	9976,014	1498,2	4	99,29393	1,12162	1,6733
30	98,46	900	9694,372	2953,8	289	98,66712	1,35289	2,0184
$\sum X$	$\sum y$	$\sum X^2$	$\sum y^2$	$\sum xy$	$\sum (x-\bar{x})^2$			
52	397,51	1174	39504,94	5146,82	498			

N=	4
B=	-0,04179
A=	99,92073
PROMEDIO X =	13
PROMEDIO Y =	99,3775
SCR(T)=	0,5220844
estimac. Y=	0,510923
t tab=	2,919986

FUENTE: PROPIA

Tiempo	Y _R	Q	Y _c
0	99,920733	1,880818	98,0399
7	99,628223	1,715534	97,9127
15	99,293926	1,673331	97,6206
30	98,667118	2,018365	96,6488

GRAFICA Nº 25
HIPERBOLA DE CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN FOLIO
SOMETIDAS A CONDICIONES DE ESTRÉS DE LUZ



FUENTE: PROPIA

Podemos apreciar que para las cápsulas en empaque primario de Folio Alupol (Aluminio/Polietileno) sometidas a condiciones de estrés de luz encontramos una constante de descomposición de 0.042 y una concentración remanente del principio activo de 98.67 %.

TABLA N° 40

EVALUACION SEGÚN HIPERBOLA INFERIOR PARA DETERMINAR EL MEJOR ENVASE PARA CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN BLISTER Y CONDICIONES DE ESTRÉS DE HUMEDAD

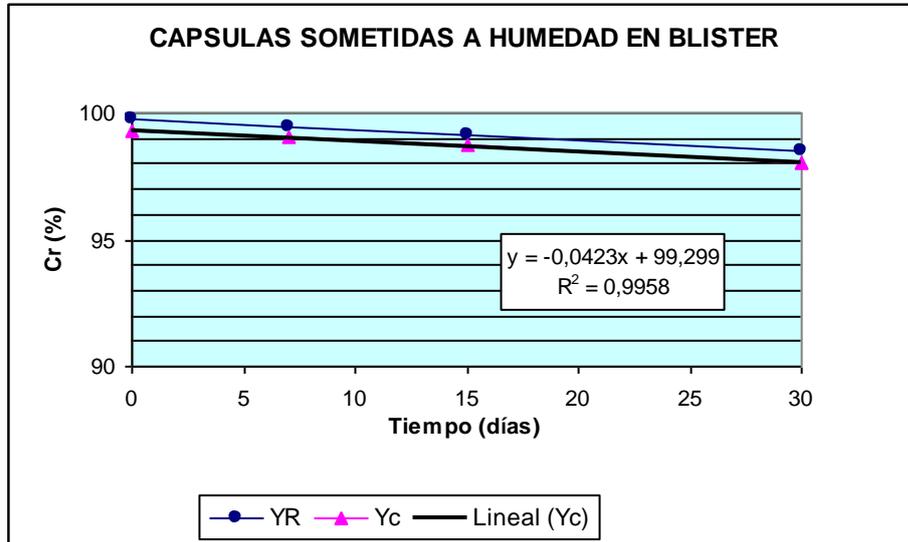
CONDICIONES DE ESTRÉS: HUMEDAD								
Tiempo (días)	Cr Blister	$\sum X^2$	$\sum y^2$	$\sum xy$	$\sum (x-\bar{x})^2$	Y _R	I*	Q
0	99,91	0	9982,0081	0	169	99,7427	1,2607	0,4782
7	99,37	49	9874,3969	695,59	36	99,4572	1,1499	0,4361
15	98,93	225	9787,1449	1483,95	4	99,1309	1,1216	0,4254
30	98,64	900	9729,8496	2959,2	289	98,5192	1,3529	0,5131
$\sum X$	$\sum y$	$\sum X^2$	$\sum y^2$	$\sum xy$	$\sum (x-\bar{x})^2$			
52	396,85	1174	39373,4	5138,74	498			

N=	4
B=	-0,04078
A=	99,74268
PROMEDIO X =	13
PROMEDIO Y =	99,2125
SCR(T)=	0,0905696
estimac. Y=	0,212802
t tab=	1,782288

FUENTE: PROPIA

Tiempo	Y _R	Q	Y _c
0	99,74268	0,47815	99,265
7	99,4572	0,43613	99,021
15	99,13093	0,4254	98,706
30	98,51919	0,51312	98,006

GRAFICA Nº 26
HIPERBOLA DE CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN BLISTER
SOMETIDAS A CONDICIONES DE ESTRÉS DE HUMEDAD



FUENTE: PROPIA

Podemos apreciar que para las cápsulas en empaque primario de Blister (Aluminio/PVC) sometidas a condiciones de estrés de humedad encontramos una constante de descomposición de 0.041 y una concentración remanente del principio activo de 98.52 %.

TABLA N° 41
EVALUACION SEGÚN HIPERBOLA INFERIOR PARA DETERMINAR EL
MEJOR ENVASE PARA CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN FOLIO
Y CONDICIONES DE ESTRÉS DE HUMEDAD

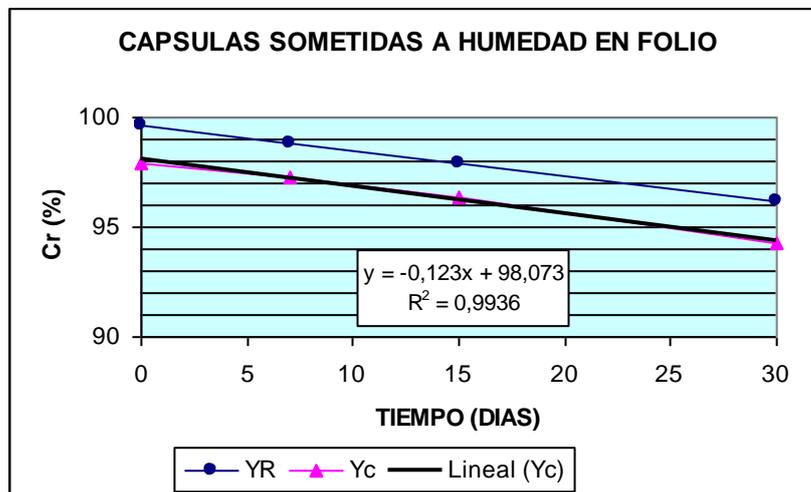
CONDICIONES DE ESTRÉS: HUMEDAD								
Tiempo (días)	Cr Folio	$\sum X^2$	$\sum y^2$	$\sum xy$	$\sum (x-\bar{x})^2$	Y _R	I*	Q
0	99,91	0	9982,008	0	169	99,6675	1,2607	1,7176
7	98,32	49	9666,822	688,24	36	98,8436	1,1499	1,5667
15	98,22	225	9647,168	1473,3	4	97,9021	1,1216	1,5281
30	96,10	900	9235,21	2883	289	96,1368	1,3529	1,8432
$\sum X$	$\sum y$	$\sum X^2$	$\sum y^2$	$\sum xy$	$\sum (x-\bar{x})^2$			
52	392,55	1174	38531,21	5044,54	498			

N=	4
B=	-0,117691
A=	99,66748
PROMEDIO X =	13
PROMEDIO Y =	98,1375
SCR(T)=	0,4354194
estimac. Y=	0,4665937
t tab=	2,9199856

Tiempo	Y _R	Q	Y _c
0	99,66748	1,71763	97,95
7	98,84364	1,56669	97,277
15	97,90212	1,52815	96,374
30	96,13676	1,84325	94,294

FUENTE: PROPIA

GRAFICA Nº 27
HIPERBOLA DE CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN FOLIO
SOMETIDAS A CONDICIONES DE ESTRÉS DE HUMEDAD



FUENTE: PROPIA

Podemos apreciar que para las cápsulas en empaque primario de Folio Alupol (Aluminio/Polietileno) sometidas a condiciones de estrés de humedad encontramos una constante de descomposición de 0.117 y una concentración remanente del principio activo de 96.14 %.

Para apreciar mejor tanto la constante de descomposición como la concentración remanente se procedió a realizar una la tabla y un gráfico de resumen; con lo cual podemos concluir que:

TABLA N° 42

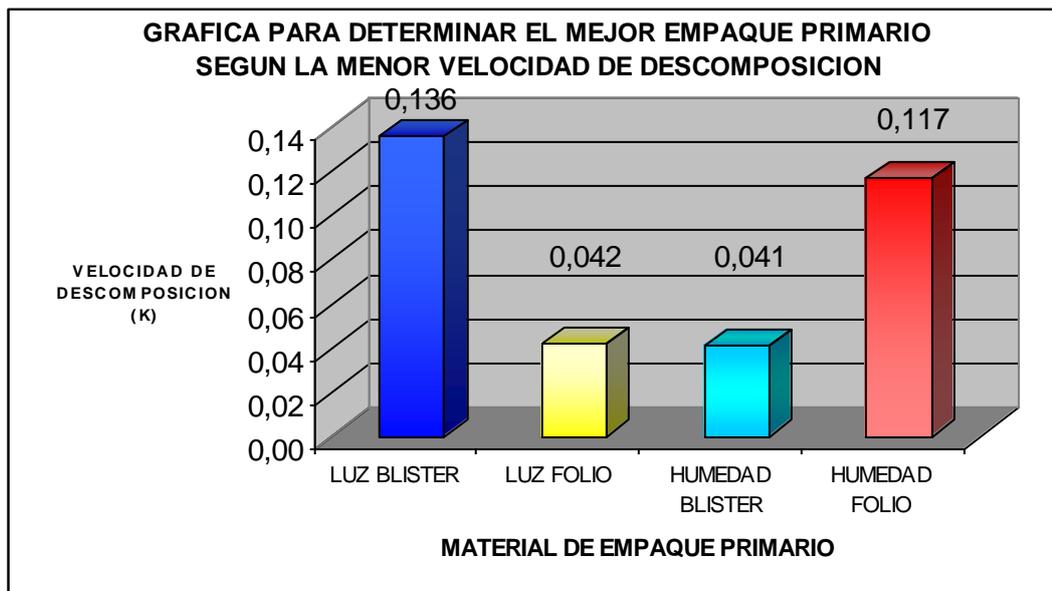
RESUMEN DE EVALUACION SEGÚN HIPERBOLA INFERIOR PARA DETERMINAR EL MEJOR EMPAQUE PRIMARIO PARA CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN TODAS LAS CONDICIONES DE ESTRÉS EN LOS DOS EMPAQUES PRIMARIOS

TABLA DE RESUMEN		
CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN LOS DOS TIPOS DE EMPAQUE PRIMARIO	K	Yc
	(VELOCIDAD DE DESCOMPOSICION)	(CONCENTRACION REMANENTE A LOS 30 DIAS)
LUZ BLISTER	0,136	94,50 %
LUZ FOLIO	0,042	98,67 %
HUMEDAD BLISTER	0,041	98,52 %
HUMEDAD FOLIO	0,117	96,14 %

FUENTE: PROPIA

GRAFICA N° 28

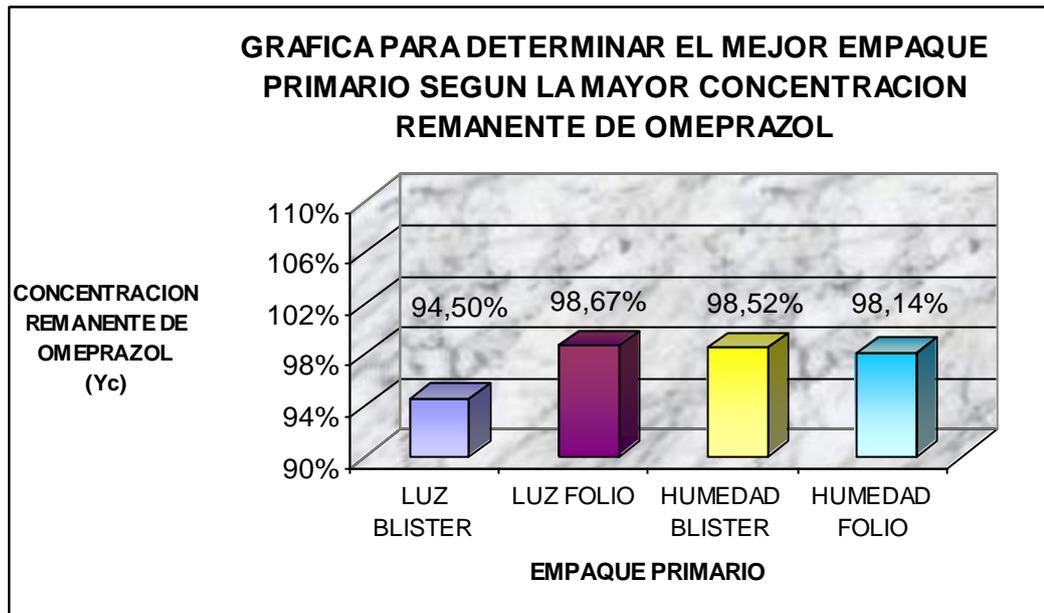
GRAFICA RESUMEN PARA DETERMINAR EL MEJOR EMPAQUE PRIMARIO PARA CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN TODAS LAS CONDICIONES DE ESTRÉS EN LOS DOS EMPAQUES PRIMARIOS SEGÚN LA MENOR CONSTANTE DE DESCOMPOSICION



FUENTE: PROPIA

GRAFICA Nº 29

GRAFICA RESUMEN PARA DETERMINAR EL MEJOR EMPAQUE PRIMARIO PARA CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS EN TODAS LAS CONDICIONES DE ESTRÉS EN LOS DOS EMPAQUES PRIMARIOS SEGÚN MAYOR CONCENTRACION REMANENTE



FUENTE: PROPIA

En la condición de estrés con humedad (75 +/- 5 %) claramente, se observa mediante los gráficos que el mejor empaque primario es el de Blister (Aluminio/PVC), pero para la condición de estrés con luz (No < 1.2 millones de horas lux; UV cercana entre 350 y 370 nm) el mejor empaque primario es el Folio Alupol (Aluminio/Polietileno). Esto se debe a que se tiene una menor constante de degradación en ambos casos y por ende una mayor concentración remanente del principio activo a los 30 días de estudio.

9.9 Resultados del Estudio Económico:

TABLA N° 43
EMPAQUE PRIMARIO BLISTER (Aluminio/PVC)

PRODUCTO TERMINADO			
PRODUCTO	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg. CAPSULAS DE LIBERACION RETARDADA	CANTIDAD	360.000 Cápsulas.

CODIGO	DESCRIPCION	CANTIDAD	COSTO UNIT POR Kg.	COSTO TOTAL
BBA-503	Aluminio impreso blister	10 Kg.	127.26 Bs.	1272.6 Bs.
BBP-A	PVC Blister ámbar	51,43 Kg.	21.21 Bs.	1090.83 Bs.

HS HOMBRE ACONDICIONADO		443.3 Bs.
HS HOMBRE MANTENIMIENTO		23.3 Bs.
HS DE CONTROL DE CALIDAD		300 Bs.
	COSTO TOTAL	3.130,03 Bs.

FUENTE: PROPIA

Realizando el estudio económico del material de empaque primario Blister (Aluminio/PVC), podemos apreciar que para un lote de fabricación de 360.000 cápsulas de Omeprazol pellets 20 mg, el costo es de 3.130,03 Bolivianos teniendo en cuenta el costo de horas tanto de empaque, acondicionado, mantenimiento y los respectivos análisis de Control de Calidad.

TABLA Nº 44

EMPAQUE PRIMARIO FOLIO ALUPOL (ALUMINIO/POLIETILENO)

PRODUCTO TERMINADO			
PRODUCTO	OMEPRAZOL 20 mg CAPSULAS DE LIBERACION RETARDADA	CANTIDAD	360.000 Cápsulas.

CODIGO	DESCRIPCION	CANTIDAD	COSTO UNIT POR Kg.	COSTO PARCIAL
BBA-503	Alupol impreso	10 Kg.	107.464 Bs.	1074.64 Bs.
BBP-A	Alupol sin impresión	51,43 Kg.	79.891 Bs.	4.108,7941 Bs.

HS HOMBRE ACONDICIONADO		513.3 Bs.
HS HOMBRE MANTENIMIENTO		23.3 Bs.
HS DE CONTROL DE CALIDAD		400 Bs.
	COSTO TOTAL	6.120,.03 Bs.

FUENTE: PROPIA

Realizando el estudio económico del material de empaque primario Folio Alupol (Aluminio/Polietileno), podemos apreciar que para un lote de fabricación de 360.000 cápsulas de Omeprazol pellets 20 mg, el costo es de 6.120,03 Bolivianos teniendo en cuenta el costo de horas tanto de empaque, acondicionado, mantenimiento y los respectivos análisis de Control de Calidad.

Para poder apreciar mejor la diferencia entre ambos empaques primarios se procedió a realizar una tabla y una grafica resumen.

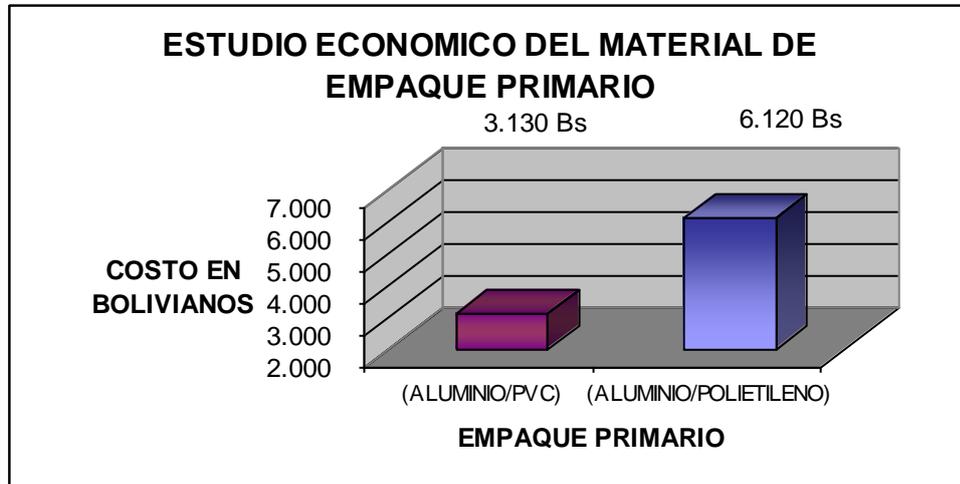
TABLA Nº 45

RESUMEN DEL ESTUDIO ECONOMICO

PRODUCTO TERMINADO			
PRODUCTO	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg. Cápsulas.	CANTIDAD	360.000 Cápsulas
TIPO DE EMPAQUE PRIMARIO	ALUMINIO/PVC	FOLIO ALUPOL	
COSTO DE TODO EL PROCESO	COSTO TOTAL	COSTO TOTAL	DIFERENCIA
COSTO EN BOLIVIANOS	3.130,03 Bs.	6.120,03 Bs.	2.990,00 Bs.

FUENTE: PROPIA

GRAFICA Nº 30
RESULTADO DEL COSTO EN BOLIVIANOS PARA DETERMINAR EL
EMPAQUE PRIMARIO MÁS ECONOMICO



FUENTE: PROPIA

Como se puede apreciar en la tabla y en la gráfica resumidas, existe una diferencia de 2.990 Bs. entre realizar el empaque primario en Folio Alupol (Aluminio/Polietileno) o en Blister (Aluminio/PVC), por lo tanto como los dos empaques primarios conservan la calidad del producto se puede decir que para los laboratorios productores resulta más conveniente empacar el Omeprazol pellets 20 mg en el material de empaque primario Blister (Aluminio/PVC).

10. CONCLUSIONES

Los dos tipos de materiales de empaque Blister (Aluminio/PVC) y Folio Alupol (Aluminio/Polietileno) evaluados durante el estudio de estabilidad de estresamiento a condiciones de humedad de 75 +/- 5 % y luz de no menos de 1.2 millones de horas lux y un integrado de energía de UV cercana con un máximo de emisión de energía entre 350 y 370 nm; garantizan la calidad del producto descrito ya que ambos empaques primarios permiten cumplir las especificaciones de calidad del producto Omeprazol pellets en cápsulas de 20 mg.

El material de empaque primario Blister (Aluminio /PVC) demostró ser más económico, que el Folio Alupol (Aluminio/Polietileno) para un tamaño de lote definido, sin dejar de lado que dicho material de empaque primario garantiza la calidad del producto así como la rentabilidad para la industria farmacéutica nacional.

No se encontraron diferencias significativas entre los dos materiales de empaque primario utilizados en el estudio sometidos a condiciones de estrés de humedad de 75 +/-5 %, ambos empaques preservan la calidad del producto tanto en valoración, gastrorresistencia, disolución y humedad al final del estudio.

Tampoco se pudo evidenciar una diferencia marcada o significativa entre los dos materiales de empaque primario utilizados en el estudio sometidos a condiciones de estrés de luz de no menos de 1.2 millones de horas lux y un integrado de energía de UV cercana con un máximo de emisión de energía entre 350 y 370 nm; ambos empaques preservan la calidad del producto tanto en valoración, gastrorresistencia, disolución y humedad al final del estudio.

En el estudio de estabilidad acelerada, los parámetros críticos, como la valoración del activo y la disolución no presentaron cambios mayores al 5 % en ninguno de los dos tipos de empaque primario; no siendo lo mismo para los pellets de Omeprazol sin empaque primario.

La cinética de degradación del Omeprazol se ajusta a una reacción de primer orden en todos los casos sin importar el material de empaque primario utilizado, en esta cinética de orden uno se encontraron los mejores ajustes lineales.

11. RECOMENDACION

Complementar el estudio de estabilidad acelerada con un estudio a largo plazo para determinar el tiempo de vida real del producto.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Norma Ethel Sbarbati de Nudelman., Estabilidad de Medicamentos. Librería El Ateneo Editorial Buenos Aires. Año 1975.
2. Vila Jato José Luís., Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Editorial Síntesis S.A. Año 2001.
3. Gennaro AR., 2000. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Lippincott Williams & Wilkins. 20th edition. Baltimore, Maryland. Págs. 690 – 1014.
4. The Merck Index- An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 2001,13th edition. Merck and Co., New Jersey. Pág. 5367.
5. The United States Pharmacopeia Convention, Inc. United States Pharmacopeia (USP 32) / National Formulary (NF 27)..
6. Martindale. 2005. The Complete Drug Reference. 34^o Edición. USA. Pharmaceutical Press.
7. SAINOR PHARMA (Fabricante de Perlas) plot 27,aph, prasantji nagar, ida extn., kukacpally, Hyderabad - 500 072.
8. Jenkins W. A., Osborn K.R., 1993. Packaging Drugs and Pharmaceuticals. Technomic Publishing Company Inc. Lancaster-Pensylvania. Págs. 104,116, 276-279.
9. R. Pilchik, "Pharmaceutical Blister Packaging, Part I: Rationale and Materials," Pharmaceutical Technology. 24 (11), Págs. 68–78 (2000).
10. Productos plásticos [en línea]. [Fecha de acceso Julio-2009]. Disponible en <http://www.productosplasticos.com>.
11. Sessa G. J., Como emplear films PVC, PVC/PVDC, PVC/ACLAR en blisteras farmacéuticas. En el Congreso y Exposición de Tecnología Farmacéutica ETIF 2004. Buenos Aires; Klöckner Pentaplast; 2004.
12. World Health Organization (WHO), 1996. Technical Report Series, No. 863.
13. ICH Steering Committee, 2003. Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV - Q1F. Switzerland.
14. Lieberman H. A., Lachman L., Schwarts J.B., 1989. Pharmaceutical Dosage Forms. Volume 1. Marcel Dekker, Inc. New York. Second edition, revised and expanded. Págs. 91, 152, 169, 173, 174.
15. Gennaro AR., 1998. Problem solver and reference manual. Tablet ingredient. FMC Corporation, Philadelphia. Sección 4, pag. 5,7,14.
16. Graham C., Hogan J., Aulton M., 1995. Pharmaceutical Coating Technology. Taylor & Francis Inc., Bristol. Págs. 7, 11, 12, 23, 27, 34 -37, 44.

17. Wade A.; Weller P.J., 1994. Handbook of Pharmaceutical excipients. American Pharmaceutical Association, Washington. Págs. 126, 229, 355.
18. Tekni films [en línea]. [Fecha de acceso Julio-2009]. Disponible en http://www.tekni-films.com/thermoforming_help.
19. Stibenz, B. Protección de las sustancias activas en blisters. En el Congreso y Exposición de Tecnología Farmacéutica ETIF 2004. Buenos Aires; EVC Films-Pharma Division; 2004.
20. Weeren R., Gibbeni D., Barrier packaging as an integral part of drug delivery. Drug Delivery Technology [en línea]. 2003 [Fecha de acceso Agosto-2009]. Disponible en <http://www.drugdeliverytech.com/cgi-bin/articles.cgi?idArticle=52>.
21. <http://www.ranf.com/pdf/anales/2005/0105.pdf#search=%22estabilidad%20de%20medicamentos%22> [Fecha de acceso Julio-2009].
22. <http://www.acfah.org/farmacotecnia/envases1.php#caract> [Fecha de acceso Julio-2009].
23. Merck & Co. 1996. The Merck Index. 12^o Edición. New Jersey. USA. 954 p.
24. European Pharmacopoeia. 1997. General Methods and Appendices. 3^a Edición.
25. info@neopackaging.com.ar Blister para Fármacos. Neopackaging [Fecha de acceso Marzo-2010].
26. www.neopackaging.com.ar Blister para Fármacos [Fecha de acceso Marzo-2010].
27. Goodman, Alfred; Goodman, Louis; Gilman, Alfred. "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica" 6ta Edición. Editorial Médica Panamericana, México, 1981.
28. Handbook of Chemistry and Physics, 79 Edition. CRC Press, 1998 -1999.
29. Osol, Arthur. Remingtons Pharmaceutical Sciences 16 Edition. Mack Publishing Company, Pennsylvania. 1980.
30. Waterman, Kenneth; Adami, Roger; Alsante, Karen; Hong, Jinyang; Landis, Margaret; Lombardo, Franco; Roberts Christopher. Stabilization of Pharmaceuticals to Oxidative Degradation Pharmaceutical Development and Technology. Vol 7 (1), 1 – 32.2002.
31. Zhou, W.; Gilpin R. Rapid ESI-MS Method for Examining the Thermal Decomposition of Pharmaceuticals. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol 93 (6).2004.
32. Waterman. Kenneth; Adami, Roger. Accelerated aging: Prediction of Chemicals stability of pharmaceuticals. International Journal of Pharmaceutics. Vol 293,101 - 125. 2005.
33. Byrn, S. Solid State Stability of Drugs. Academic Press. New York, 1982. 59-75.

34. Baertschi, Steven. Pharmaceutical Stress Testing. Taylos \$ francis Group. Estados Unidos, 2005. 235-259.
35. Torres, ana; Gil, María. Globalización de los requisitos para la comercialización de medicamentos: Importancia de la humedad ambiental en el diseño de los estudios de estabilidad. An. R. Acad. Nac. Farm. Vol 71 (1), 111-126.2005.
36. García, Francisco; Arguelles, Rogelio; Peña, Julián. La caducidad de los medicamentos: justificación de una duda. Rev. Cubana Farm. Vol 38 (3).2004
37. Xu, W. Investigation of solid-state stability of selected bioactive compounds. Ph.D Thesis, Purdue University, West Lafayette, 1997
38. Refingo, Mayra Estudio Preliminar en la exploración de la cinética de degradación de la Fenilefrina en Formas Farmacéuticas Sólidas, Junio 2008.
39. www.perlen-converting.com The Benchmark for Barrier Films. Perlen Converting ag.
40. Murakami, Fabio; Mendes, Cassiana; Pereira, Rafael. Estudio de Estabilidad de Comprimidos Gastro-Resistentes conteniendo 20 mg de Omeprazol. Latin American Journal of Pharmacy. Mayo 2009 [Fecha de acceso Abril-2010].
41. Molero Gómez. R Utilización Terapéutica del Omeprazol. Sociedad española de Farmacia Hospitalaria. Comisión Técnica de Evaluación Terapéutica; 1997. [Fecha de acceso Mayo-2010].
42. British Pharmacopoeia.2002 Fourth Edición of the European Pharmacopoeia.
43. Informe 34. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. Anexo5. Ginebra. 1996.
44. Ercolano, Irma. Pizzorno, Maria. Vidal, Marta. Estabilidad de Drogas y Medicamentos.
45. Hitoshi Kume, Herramientas Estadísticas Básicas para el Mejoramiento de la Calidad. Septima Reimpresión. 1997.
46. Millar. J.C, Millar. J.N, Estadística par Química Analítica. Segunda Edición. 1993.
47. Glatt. LaborTecnico. Gestión de la Calidad en el Desarrollo y Fabricación Industrial de Medicamentos. Primera Edición. Enero 2001.
48. Chungara Castro Víctor. Estadística y Probabilidades. Edición Original. Editorial Leonardo 2001.

ANEXO 1

RESULTADOS OBTENIDOS DE LOS ANALISIS REALIZADOS

TEST DE VALORACION:

DATOS DE IDENTIFICACION		
Nombre del producto:	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Número de Lote:	5030609	
Fecha de expiración:	Junio/2013	
Fecha de análisis:	11/04/2010	
Tipo de Muestra	Omeprazol Pellets en cápsulas	
Área	9132,890	8885,50228
Peso Cápsula	274,6	mg
Peso Promedio	267,4	mg
ESPECIFICACIONES		
Límite:	90 - 110 %	
RESULTADO		
Rendimiento:	99,91 % CUMPLE	
Observaciones:	INICIO	

HUMEDAD SIN EMPAQUE PRIMARIO:

DATOS DE IDENTIFICACION		
Nombre del producto:	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Número de Lote:	5030609	
Fecha de expiración:	Junio/2013	
Fecha de análisis:	16/04/2010	
Tipo de Muestra	Cápsulas de Omeprazol Pellets sometidas a Humedad en condiciones de estrés	
	ESTANDAR	MUESTRA
Área	9082,133	9052,9502
Peso Cápsula a analizar	265	mg
Peso Estándar	266,3	mg
ESPECIFICACIONES		
Límite:	90 - 110 %	
RESULTADO		
Rendimiento:	99,19 % CUMPLE	
Observaciones:	Análisis realizado a los 7 días	

DATOS DE IDENTIFICACION	
Nombre del producto:	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS
Número de Lote:	5030609
Fecha de expiración:	Junio/2013
Fecha de análisis:	23/04/2010

Tipo de Muestra		Cápsulas de Omeprazol Pellets sometidas a Humedad en condiciones de estrés	
	ESTANDAR	MUESTRA	
Área	9238,956	8131,98682	
Peso Cápsula a analizar	288,2	mg	
Peso Estándar	267,3	mg	
ESPECIFICACIONES			
Límite:	90 - 110 %		
RESULTADO			
Rendimiento:	94,90 % CUMPLE		
Observaciones:	Análisis realizado a los 15 días		

DATOS DE IDENTIFICACION	
Nombre del producto:	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS
Número de Lote:	5030609
Fecha de expiración:	Junio/2013
Fecha de análisis:	08/05/2010
Tipo de Muestra	
	Cápsulas de Omeprazol Pellets sometidas a humedad en condiciones de estrés
	ESTANDAR
	MUESTRA
Área	9304,77686
Peso Cápsula a analizar	272,4
Peso Estándar	268,1
ESPECIFICACIONES	
Límite:	90 - 110 %
RESULTADO	
Rendimiento:	86,05 % NO CUMPLE
Observaciones:	Análisis realizado a los 30 días

HUMEDAD BLISTER:

DATOS DE IDENTIFICACION	
Nombre del producto:	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS
Número de Lote:	5030609
Fecha de expiración:	Junio/2013
Fecha de análisis:	16/04/2010
Tipo de Muestra	
	Cápsulas de Omeprazol Pellets en Blister sometidas a Humedad en condiciones de estrés
	ESTANDAR
	MUESTRA
Área	9082,133
Peso Cápsula a analizar	281,7
Peso Estándar	267,3
ESPECIFICACIONES	
Límite:	90 - 110 %
RESULTADO	
Rendimiento:	99,37 % CUMPLE
Observaciones:	Análisis realizado a los 7 días

DATOS DE IDENTIFICACION		
Nombre del producto:	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Número de Lote:	5030609	
Fecha de expiración:	Junio/2013	
Fecha de análisis:	23/04/2010	
Tipo de Muestra	Cápsulas de Omeprazol Pellets en Blister sometidas a Humedad en condiciones de estrés	
	ESTANDAR	MUESTRA
Área	9238,956	9079,00977
Peso Cápsula a analizar	269,1	mg
Peso Estándar	267,3	mg
ESPECIFICACIONES		
Límite:	90 - 110 %	
RESULTADO		
Rendimiento:	98,93 % CUMPLE	
Observaciones:	Análisis realizado a los 15 días	

DATOS DE IDENTIFICACION		
Nombre del producto:	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Número de Lote:	5030609	
Fecha de expiración:	Junio/2013	
Fecha de análisis:	08/05/2010	
Tipo de Muestra	Cápsulas de Omeprazol Pellets en Blister sometidas a Humedad en condiciones de estrés	
	ESTANDAR	MUESTRA
Área	9304,77686	9453,43164
Peso Cápsula a analizar	260,3	mg
Peso Estándar	268,1	mg
ESPECIFICACIONES		
Límite:	90 - 110 %	
RESULTADO		
Rendimiento:	98,64 % CUMPLE	
Observaciones:	Análisis realizado a los 30 días	

HUMEDAD FOLIO:

DATOS DE IDENTIFICACION		
Nombre del producto:	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Número de Lote:	5030609	
Fecha de expiración:	Junio/2013	
Fecha de análisis:	16/04/2010	
Tipo de Muestra	Cápsulas de Omeprazol Pellets en Folio sometidas a Humedad en condiciones de estrés	
	ESTANDAR	MUESTRA
Área	9082,133	8843,55078
Peso Cápsula a analizar	268,9	mg

Peso Estándar	266,3	mg
ESPECIFICACIONES		
Límite:	90 - 110 %	
RESULTADO		
Rendimiento:	98,32 % CUMPLE	
Observaciones:	Análisis realizado a los 7 días	

DATOS DE IDENTIFICACION		
Nombre del producto:	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Número de Lote:	5030609	
Fecha de expiración:	Junio/2013	
Fecha de análisis:	23/04/2010	
Tipo de Muestra	Cápsulas de Omeprazol Pellets en Folio sometidas a Humedad en condiciones de estrés	
	ESTANDAR	MUESTRA
Área	9238,956	9067,86719
Peso Cápsula a analizar	267,5	mg
Peso Estándar	267,3	mg
ESPECIFICACIONES		
Límite:	90 - 110 %	
RESULTADO		
Rendimiento:	98,22 % CUMPLE	
Observaciones:	Análisis realizado a los 15 días	

DATOS DE IDENTIFICACION		
Nombre del producto:	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Número de Lote:	5030609	
Fecha de expiración:	Junio/2013	
Fecha de análisis:	08/05/2010	
Tipo de Muestra	Cápsulas de Omeprazol Pellets en Folio sometidas a Humedad en condiciones de estrés	
	ESTANDAR	MUESTRA
Área	9304,77686	8456,27832
Peso Cápsula a analizar	283,5	mg
Peso Estándar	268,1	mg
ESPECIFICACIONES		
Límite:	90 - 110 %	
RESULTADO		
Rendimiento:	96,10 % CUMPLE	
Observaciones:	Análisis realizado a los 30 días	

LUZ SIN EMPAQUE PRIMARIO:

DATOS DE IDENTIFICACION		
Nombre del producto:	OMEPRAZOL OMEPRAZOL 20 mg CAPSULAS	
Número de Lote:	5030609	
Fecha de expiración:	Junio/2013	
Fecha de análisis:	16/04/2010	
Tipo de Muestra	Cápsulas de Omeprazol Pellets sometidas a Luz en condiciones de estrés	
	ESTANDAR	MUESTRA
Área	9082,133	9217,37305
Peso Cápsula a analizar	260,5	mg
Peso Estándar	266,3	mg
ESPECIFICACIONES		
Límite:	90 - 110 %	
RESULTADO		
Rendimiento:	99,28 % CUMPLE	
Observaciones:	Análisis realizado a los 7 días	

DATOS DE IDENTIFICACION		
Nombre del producto:	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Número de Lote:	5030609	
Fecha de expiración:	Junio/2013	
Fecha de análisis:	23/04/2010	
Tipo de Muestra	Cápsulas de Omeprazol Pellets sometidas a Luz en condiciones de estrés	
	ESTANDAR	MUESTRA
Área	9238,956	8542,89941
Peso Cápsula a analizar	284,8	mg
Peso Estándar	267,3	mg
ESPECIFICACIONES		
Límite:	90 - 110 %	
RESULTADO		
Rendimiento:	98,52 % CUMPLE	
Observaciones:	Análisis realizado a los 15 días	

DATOS DE IDENTIFICACION		
Nombre del producto:	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Número de Lote:	5030609	
Fecha de expiración:	Junio/2013	
Fecha de análisis:	08/05/2010	
Tipo de Muestra	Cápsulas de Omeprazol Pellets sometidas a Luz en condiciones de estrés	
	ESTANDAR	MUESTRA
Área	9304,77686	9058,64453
Peso Cápsula a analizar	272,0	mg

Peso Estándar	268,1	mg
ESPECIFICACIONES		
Límite:	90 - 110 %	
RESULTADO		
Rendimiento:	98,77 % CUMPLE	
Observaciones:	Análisis realizado a los 30 días	

LUZ BLISTER:

DATOS DE IDENTIFICACION		
Nombre del producto:	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Número de Lote:	5030609	
Fecha de expiración:	Junio/2013	
Fecha de análisis:	16/04/2010	
Tipo de Muestra	Cápsulas de Omeprazol Pellets en Blister sometidas a Luz en condiciones de estrés	
	ESTANDAR	MUESTRA
Cantidad tomada:	267 mg eq 20 mg	268 mg = 1 Cápsula
Área	9082,133	8668,19238
Peso Cápsula a analizar	268,5	mg
Peso Estándar	266,3	mg
ESPECIFICACIONES		
Límite:	90 - 110 %	
RESULTADO		
Rendimiento:	96,23 % CUMPLE	
Observaciones:	Análisis realizado a los 7 días	

DATOS DE IDENTIFICACION		
Nombre del producto:	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Número de Lote:	5030609	
Fecha de expiración:	Junio/2013	
Fecha de análisis:	23/04/2010	
Tipo de Muestra	Cápsulas de Omeprazol Pellets en Blister sometidas a Luz en condiciones de estrés	
	ESTANDAR	MUESTRA
Cantidad tomada:	aprox eq 20 mg	1 Cápsula
Área	9238,956	8675,89648
Peso Cápsula a analizar	273,3	mg
Peso Estándar	267,3	mg
ESPECIFICACIONES		
Límite:	90 - 110 %	
RESULTADO		
Rendimiento:	96,01 % CUMPLE	
Observaciones:	Análisis realizado a los 15 días	

DATOS DE IDENTIFICACION		
Nombre del producto:	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Número de Lote:	5030609	
Fecha de expiración:	Junio/2013	
Fecha de análisis:	08/05/2010	
Tipo de Muestra	Cápsulas de Omeprazol Pellets en Blister sometidas a Luz en condiciones de estrés	
	ESTANDAR	MUESTRA
Área	9304,77686	8884
Peso Cápsula a analizar	267,0	mg
Peso Estándar	268,1	mg
ESPECIFICACIONES		
Límite:	90 - 110 %	
RESULTADO		
Rendimiento:	95,09 % CUMPLE	
Observaciones:	Análisis realizado a los 30 días	

LUZ FOLIO:

DATOS DE IDENTIFICACION		
Nombre del producto:	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Número de Lote:	5030609	
Fecha de expiración:	Junio/2013	
Fecha de análisis:	16/04/2010	
Tipo de Muestra	Cápsulas de Omeprazol Pellets en Folio sometidas a Luz en condiciones de estrés	
	ESTANDAR	MUESTRA
Área	9082,133	8617,07031
Peso Cápsula a analizar	278,6	mg
Peso Estándar	266,3	mg
ESPECIFICACIONES		
Límite:	90 - 110 %	
RESULTADO		
Rendimiento:	99,26 % CUMPLE	
Observaciones:	Análisis realizado a los 7 días	

DATOS DE IDENTIFICACION		
Nombre del producto:	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Número de Lote:	5030609	
Fecha de expiración:	Junio/2013	
Fecha de análisis:	23/04/2010	
Tipo de Muestra	Cápsulas de Omeprazol Pellets en Folio sometidas a Luz en condiciones de estrés	

	ESTANDAR	MUESTRA
Área	9238,956	9553,52637
Peso Cápsula a analizar	258,2	mg
Peso Estándar	267,3	mg
ESPECIFICACIONES		
Límite:	90 - 110 %	
RESULTADO		
Rendimiento:	99,88 % CUMPLE	
Observaciones:	Análisis realizado a los 15 días	
DATOS DE IDENTIFICACION		
Nombre del producto:	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Número de Lote:	5030609	
Fecha de expiración:	Junio/2013	
Fecha de análisis:	08/05/2010	
Tipo de Muestra	Cápsulas de Omeprazol Pellets en Folio sometidas a Luz en condiciones de estrés	
	ESTANDAR	MUESTRA
Cantidad tomada:	Aprox 20 mg	1 Cápsula
Área	9304,77686	9198,875
Peso Cápsula a analizar	267,0	mg
Peso Estándar	268,1	mg
ESPECIFICACIONES		
Límite:	90 - 110 %	
RESULTADO		
Rendimiento:	98,46 % CUMPLE	
Observaciones:	Análisis realizado a los 30 días	

TEST DE GASTRORRESISTENCIA:

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE GASTRORRESISTENCIA	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		11/04/2010	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2874	917,61908	8,25
2	0,2838	883,81763	8,82
3	0,2790	902,89423	8,77
4	0,2769	917,55090	8,68
5	0,2891	910,93127	8,26
6	0,2788	928,58545	8,46
ESTÁNDAR		1512,77954	
PESO NOMINAL:		0,267 g	
TOLERANCIA:		No mayor al 10 %	

RESULTADO:	8,54 % CUMPLE
DESVIACION ESTANDAR	0,25
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA	2,97 %
OBSERVACIONES:	ANALISIS REALIZADO AL INICIO

HUMEDAD SIN EMPAQUE PRIMARIO:

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE GASTRORRESISTENCIA	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		17/04/2010	
Tipo de Muestra		Perlas de Omeprazol Pellets sometidas a Humedad en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2877	954,13196	9,80
2	0,2875	914,57373	10,22
3	0,2873	920,6123	10,17
4	0,2799	919,63470	10,43
5	0,2874	925,15265	10,12
6	0,2865	930,33899	10,09
ESTÁNDAR		1803,95349	
PESO NOMINAL:		0,2684 g	
TOLERANCIA:		No mayor al 10 %	
RESULTADO:		10,14 % NO CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		0,21	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		2,04 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 7 DIAS	

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE GASTRORRESISTENCIA	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		24/04/2010	
Tipo de Muestra		Perlas de Omeprazol Pellets sometidas a Humedad en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2877	717,79736	11,43
2	0,2875	697,42969	11,67
3	0,2873	713,71222	11,49
4	0,2799	709,41821	11,76

5	0,2874	713,09552	11,49
6	0,2865	716,66418	11,47
ESTÁNDAR		1613,39344	
PESO NOMINAL:		0,2687 g	
TOLERANCIA:		No mayor al 10 %	
RESULTADO:		11,55 % NO CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		0,13	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		1,14 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 15 DIAS	

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE GASTRORRESISTENCIA	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		08/05/2010	
Tipo de Muestra		Perlas de Omeprazol Pellets sometidas a Humedad en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	ABSORBANCIA	RENDIMIENTO
1	0,2877	767,30847	10,43
2	0,2875	816,04547	9,82
3	0,2873	763,99524	10,48
4	0,2799	839,21735	9,81
5	0,2874	775,73291	10,33
6	0,2865	816,58545	9,85
ESTÁNDAR		1544,6206	
PESO NOMINAL:		0,2687 g	
TOLERANCIA:		No mayor al 10 %	
RESULTADO:		10,12 % NO CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		0,32	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		3,19	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 30 DIAS	

HUMEDAD BLISTER:

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE GASTRORRESISTENCIA	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		17/04/2010	
Tipo de Muestra		Omeprazol Pellets en Blister sometido a Humedad en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2705	991,19031	10,03

2	0,2744	995,33118	9,85
3	0,2761	999,91498	9,74
4	0,2773	980,34387	9,89
5	0,2750	988,79968	9,89
6	0,2758	993,83832	9,81
ESTÁNDAR		1803,95349	
PESO NOMINAL:		0,2684 g	
TOLERANCIA:		No mayor al 10 %	
RESULTADO:		9,87 % CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		0,10	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		1,01 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 7 DIAS	

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE GASTRORESISTENCIA	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		24/04/2010	
Tipo de Muestra		Omeprazol Pellets en Blister sometido a Humedad en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2686	1072,59949	8,03788
2	0,2685	931,09442	9,61988
3	0,2682	912,5423	9,83807
4	0,2680	906,52557	9,91260
5	0,2674	898,80438	10,02091
6	0,2677	913,77325	9,84333
ESTÁNDAR		1613,39344	
PESO NOMINAL:		0,2687 g	
TOLERANCIA:		No mayor al 10 %	
RESULTADO:		9,55 % CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		0,75	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		7,86 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 15 DIAS	

DATOS DE IDENTIFICACION	
Nombre del producto:	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS
Tipo de Análisis:	TEST DE GASTRORESISTENCIA
Número de Lote:	5030609
Fecha de expiración:	Junio/2013
Fecha de análisis:	
Tipo de Muestra	Omeprazol Pellets en Blister sometido a Humedad en condiciones de estrés

MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2686	925,33771	9,22
2	0,2685	914,12744	9,36
3	0,2682	912,78125	9,38
4	0,2680	933,42926	9,15
5	0,2674	933,53094	9,17
6	0,2677	918,61877	9,33
ESTÁNDAR		1544,6206	
PESO NOMINAL:		0,2687 g	
TOLERANCIA:		No mayor al 15 %	
RESULTADO:		9,27 % CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		0,10	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		1,08 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 30 DIAS	

HUMEDAD FOLIO:

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE GASTRORRESISTENCIA	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		17/04/2010	
Tipo de Muestra		Omeprazol Pellets en Folio sometido a Humedad en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,3095	876,26685	9,92
2	0,3102	859,26160	10,09
3	0,3098	861,82306	10,07
4	0,3121	854,96698	10,08
5	0,3069	873,77386	10,03
6	0,3078	867,37781	10,07
ESTÁNDAR		1803,95349	
PESO NOMINAL:		0,2684 g	
TOLERANCIA:		No mayor al 10 %	
RESULTADO:		10,04 % CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		0,07	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		0,65 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 7 DIAS	

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE GASTRORRESISTENCIA	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		24/04/2010	
Tipo de Muestra		Omeprazol Pellets en Folio sometido a Humedad en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2691	906,07458	9,88
2	0,2687	895,26453	10,01
3	0,2694	897,72278	9,96
4	0,2688	882,72180	10,15
5	0,2683	899,44031	9,98
6	0,2692	894,34833	10,00
ESTÁNDAR		1613,39344	
PESO NOMINAL:		0,2687 g	
TOLERANCIA:		No mayor al 10 %	
RESULTADO:		10,00 % CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		0,09	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		0,89 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 15 DIAS	

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE GASTRORRESISTENCIA	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		08/05/2010	
Tipo de Muestra		Omeprazol Pellets en Folio sometido a Humedad en condiciones de estrés	

MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2691	875,36017	9,78
2	0,2687	844,93329	10,15
3	0,2694	843,38519	10,15
4	0,2688	857,80560	10,00
5	0,2683	870,05414	9,88
6	0,2692	850,08972	10,08
ESTÁNDAR		1544,6206	
PESO NOMINAL:		0,2687 g	
TOLERANCIA:		No mayor al 10 %	
RESULTADO:		10,01 % CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		0,15	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		1,50 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 30 DIAS	

LUZ SIN EMPAQUE PRIMARIO:

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE GASTRORRESISTENCIA	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		17/04/2010	
Tipo de Muestra		Perlas de Omeprazol Pellets sometidas a Luz en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2615	1034,85437	9,94
2	0,2612	939,63239	10,88
3	0,2618	915,8302	11,09
4	0,2617	924,69574	11,00
5	0,2672	943,18585	10,63
6	0,2619	939,62897	10,85
ESTÁNDAR		1803,95349	
PESO NOMINAL:		0,2684 g	
TOLERANCIA:		No mayor al 10 %	
RESULTADO:		10,73 % NO CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		0,42	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		3,89 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 7 DIAS	

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE GASTRORRESISTENCIA	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		24/04/2010	
Tipo de Muestra		Perlas de Omeprazol Pellets sometidas a Luz en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2615	927,211167	9,93
2	0,2612	921,72406	10,00
3	0,2618	934,59875	9,84
4	0,2617	906,22089	10,15
5	0,2672	928,15271	9,70
6	0,2619	903,49872	10,18
ESTÁNDAR		1613,39344	
PESO NOMINAL:		0,2687 g	
TOLERANCIA:		No mayor al 10 %	
RESULTADO:		9,97 % CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		0,18	

DESVIACION ESTANDAR RELATIVA	1,83 %
OBSERVACIONES:	ANALISIS REALIZADO A LOS 15 DIAS

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE GASTRORRESISTENCIA	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		08/05/2010	
Tipo de Muestra		Perlas de Omeprazol Pellets sometidas a Luz en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2615	1098,11694	7,55
2	0,2612	991,03894	8,77
3	0,2618	958,76215	9,11
4	0,2617	950,95441	9,21
5	0,2672	943,76099	9,06
6	0,2619	950,46936	9,20
ESTÁNDAR		1544,6206	
PESO NOMINAL:		0,2687 g	
TOLERANCIA:		No mayor al 10 %	
RESULTADO:		8,82 % CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		0,64	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		7,29 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 30 DIAS	

LUZ BLISTER:

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE GASTRORRESISTENCIA	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		17/04/2010	
Tipo de Muestra		Omeprazol Pellets en blister sometido a luz en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2995	878,78442	10,22
2	0,2932	890,9538	10,29
3	0,3004	892,6474	10,03
4	0,3056	889,96558	9,89
5	0,3032	901,74548	9,84
6	0,3066	896,37726	9,78

ESTÁNDAR	1803,95349
PESO NOMINAL:	0,2684 g
TOLERANCIA:	No mayor al 10 %
RESULTADO:	10,01 % CUMPLE
DESVIACION ESTANDAR	0,21
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA	2,08 %
OBSERVACIONES:	ANALISIS REALIZADO A LOS 7 DIAS

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE GASTRORRESISTENCIA	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		24/04/2010	
Tipo de Muestra		Omeprazol Pellets en Blister sometido a Luz en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	ABSORBANCIA	RENDIMIENTO
1	0,2695	875,88196	10,20
2	0,2698	987,15228	8,94
3	0,2688	892,26892	10,04
4	0,2692	889,34991	10,06
5	0,2698	905,9505	9,85
6	0,2699	894,80267	9,97
ESTÁNDAR		1613,39344	

PESO NOMINAL:	0,2687 g
TOLERANCIA:	No mayor al 10 %
RESULTADO:	9,84 % CUMPLE
DESVIACION ESTANDAR	0,46
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA	4,64 %
OBSERVACIONES:	ANALISIS REALIZADO A LOS 15 DIAS

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE GASTRORRESISTENCIA	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		08/05/2010	
Tipo de Muestra		Omeprazol Pellets en Blister sometido a Luz en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2695	943,04865	8,98

2	0,2698	921,1723	9,22
3	0,2688	926,23907	9,20
4	0,2692	940,48529	9,02
5	0,2698	905,29266	9,41
6	0,2699	933,93219	9,07
ESTÁNDAR		1544,6206	
PESO NOMINAL:		0,2687 g	
TOLERANCIA:		No mayor al 10 %	
RESULTADO:		9,15 % CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		0,16	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		1,74 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 30 DIAS	

LUZ FOLIO:

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE GASTRORRESISTENCIA	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		17/04/2010	
Tipo de Muestra		Omeprazol Pellets en Folio sometido a Luz en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2773	1068,5011	8,98
2	0,2771	995,43866	9,75
3	0,2764	977,27228	9,96
4	0,2770	990,59827	9,80
5	0,2776	989,9021	9,78
6	0,2766	974,13605	9,98
ESTÁNDAR		1803,95349	
PESO NOMINAL:		0,2684 g	
TOLERANCIA:		No mayor al 10 %	
RESULTADO:		9,71 % CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		0,37	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		3,79 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 7 DIAS	

DATOS DE IDENTIFICACION	
Nombre del producto:	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS
Tipo de Análisis:	TEST DE GASTRORRESISTENCIA
Número de Lote:	5030609
Fecha de expiración:	Junio/2013
Fecha de análisis:	24/04/2010

Tipo de Muestra		Omeprazol Pellets en Folio sometido a Luz en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2780	885,81744	9,78
2	0,2689	894,69751	10,01
3	0,2692	891,60724	10,03
4	0,2737	878,84930	10,01
5	0,2795	873,68091	9,86
6	0,2784	869,69403	9,95
ESTÁNDAR		1613,39344	
PESO NOMINAL:		0,2687 g	
TOLERANCIA:		No mayor al 10 %	
RESULTADO:		9,94 % CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		0,10	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		1,03 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 15 DIAS	

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE GASTRORRESISTENCIA	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		08/05/2010	
Tipo de Muestra		Omeprazol Pellets en Folio sometido a Luz en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2695	898,57202	9,50
2	0,2698	908,60065	9,37
3	0,2688	899,75287	9,51
4	0,2692	891,49884	9,59
5	0,2698	902,02692	9,45
6	0,2699	914,71143	9,29
ESTÁNDAR		1544,6206	
PESO NOMINAL:		0,2687 g	
TOLERANCIA:		No mayor al 10 %	
RESULTADO:		9,45 % CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		0,11	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		1,13 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 30 DIAS	

**TEST DE DISOLUCION:
INICIO:**

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE DISOLUCION	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		11/04/2010	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2710	943,2359	92,56
2	0,2771	912,36761	91,55
3	0,2765	1038,52405	103,98
4	0,2789	906,71405	91,57
5	0,2735	930,62988	92,17
6	0,2785	901,92896	90,96
ESTÁNDAR		929,48364	
PESO NOMINAL:		0,2674 g	
TOLERANCIA:		No menor al 75% + 5 %	
RESULTADO:		93,80 % CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		5,02	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		5,35 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO AL INICIO	

HUMEDAD SIN EMPAQUE PRIMARIO:

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		18/04/2010	
Tipo de Muestra		Pellets de Omeprazol sin empaque sometidas a Humedad en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	ABSORBANCIA	RENDIMIENTO
1	0,2677	1046,18091	84,90
2	0,2678	1019,94629	82,81
3	0,2675	1024,60327	83,09
4	0,2679	1034,64111	84,03
5	0,2669	1017,09924	82,30
6	0,2670	1006,58624	81,48
ESTÁNDAR		1113,13865	

PESO NOMINAL:	0,2667 g
TOLERANCIA:	No menor al 75% + 5 %
RESULTADO:	83,10 % CUMPLE
DESVIACION ESTANDAR	1,22
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA	1,47 %
OBSERVACIONES:	ANALISIS REALIZADO A LOS 7 DIAS

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		25/04/2010	
Tipo de Muestra		Pellets de Omeprazol sin empaque sometidas a Humedad en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2794	764,46124	72,25
2	0,2801	645,8255	61,19
3	0,2675	765,75592	69,29
4	0,2789	643,58044	60,72
5	0,2779	736,88165	69,27
6	0,2798	627,90173	59,43
ESTÁNDAR		990,91998	
PESO NOMINAL:		0,2685 g	
TOLERANCIA:		No menor al 75% + 5 %	
RESULTADO:		65,36 % NO CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		5,52	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		8,45 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 15 DIAS	

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		09/05/2010	
Tipo de Muestra		Pellets de Omeprazol sin empaque sometidas a Humedad en condiciones de estrés	
PROCEDIMIENTO			
Velocidad (r.p.m):		100 r.p.m	
Tiempo de disolución (minutos):		30 minutos	
Aparato #:		2	
Medio utilizado:		Buffer Fosfato pH 6,8	
Volumen (mL):		1000 mL	
Longitud de onda(nm):		305 nm	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	ABSORBANCIA	RENDIMIENTO
1	0,2498	863,88068	70,80

2	0,2533	843,52100	70,10
3	0,2566	829,95105	69,87
4	0,2521	806,52429	66,71
5	0,2544	811,63684	67,74
6	0,2564	809,09534	68,06
ESTÁNDAR		1027,0238	
PESO NOMINAL:		0,2671 g	
TOLERANCIA:		No menor al 75% + 5 %	
RESULTADO:		68,88 % NO CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		1,60	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		2,33	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 30 DIAS	

HUMEDAD BLISTER:

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		29/05/2010	
Tipo de Muestra		Omeprazol Pellets en Blister sometido a Humedad en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2684	1088,08167	94,08
2	0,2719	1039,91541	91,09
3	0,2709	1081,51172	94,39
4	0,2687	1076,90210	93,22
5	0,2725	1051,15613	92,28
6	0,2715	1093,0990	95,61
ESTÁNDAR		1038,91187	
PESO NOMINAL:		0,2689 g	
TOLERANCIA:		No menor al 75% + 5 %	
RESULTADO:		93,45 % CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		1,61	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		1,72 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 7 DIAS	

DATOS DE IDENTIFICACION	
Nombre del producto:	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS
Tipo de Análisis:	TEST DE GASTRORRESISTENCIA
Número de Lote:	5030609
Fecha de expiración:	Junio/2013
Fecha de análisis:	25/04/2010

Tipo de Muestra		Omeprazol Pellets en Blister sometido a Humedad en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	ABSORBANCIA	RENDIMIENTO
1	0,2834	977,06067	93,67
2	0,2815	964,58215	91,85
3	0,2845	957,98737	92,19
4	0,2865	942,94928	91,38
5	0,2857	947,07898	91,53
6	0,2872	938,84393	91,21
ESTÁNDAR		990,91998	
PESO NOMINAL:		0,2685 g	
TOLERANCIA:		No menor al 75% + 5 %	
RESULTADO:		91,97 % CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		0,90	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		0,98 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 15 DIAS	

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		09/05/2010	
Tipo de Muestra		Omeprazol Pellets en Blister sometido a Humedad en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	ABSORBANCIA	RENDIMIENTO
1	0,2720	1041,81128	92,97
2	0,2765	1048,49792	95,12
3	0,2710	1017,38007	90,46
4	0,2676	1022,81250	89,80
5	0,2735	1039,0531	93,24
6	0,2688	1031,16895	90,94
ESTÁNDAR		1027,0238	
PESO NOMINAL:		0,2671 g	
TOLERANCIA:		No menor al 75% + 5 %	
RESULTADO:		92,09 % CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		2,02	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		2,20 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 30 DIAS	

HUMEDAD FOLIO:

DATOS DE IDENTIFICACION	
Nombre del producto:	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS
Número de Lote:	5030609

Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		29/05/2010	
Tipo de Muestra		Omeprazol Pellets en Folio sometido a Humedad en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2663	1044,41345	89,60
2	0,2657	1022,15222	87,49
3	0,2701	1015,44891	88,36
4	0,2667	1035,09937	88,94
5	0,2652	995,98315	85,09
6	0,2708	1017,18774	88,74
ESTÁNDAR		1038,91187	
PESO NOMINAL:		0,2689 g	
TOLERANCIA:		No menor al 75% + 5 %	
RESULTADO:		88,04 % CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		1,60	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		1,82 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 7 DIAS	

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		25/04/2010	
Tipo de Muestra		Omeprazol Pellets en Folio sometido a Humedad en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2592	1022,9964	89,70
2	0,2612	1014,20868	89,61
3	0,2593	1014,18805	88,96
4	0,2578	1012,07111	88,26
5	0,2601	1019,42114	89,69
6	0,2542	1024,9884	88,14
ESTÁNDAR		990,91998	
PESO NOMINAL:		0,2685 g	
TOLERANCIA:		No menor al 75% + 5 %	
RESULTADO:		89,06 % CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		0,72	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		0,81 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 15 DIAS	

DATOS DE IDENTIFICACION	
Nombre del producto:	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS
Número de Lote:	5030609

Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		09/05/2010	
Tipo de Muestra		Omeprazol Pellets en Folio sometido a Humedad en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2665	1006,23645	87,98
2	0,2673	1015,82574	89,09
3	0,2632	1017,15173	87,83
4	0,2615	1033,10559	88,63
5	0,2648	1030,84167	89,56
6	0,2632	1036,6665	89,52
ESTÁNDAR		1027,0238	
PESO NOMINAL:		0,2671 g	
TOLERANCIA:		No menor al 75% + 5 %	
RESULTADO:		88,77 % CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		0,75	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		0,84 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 30 DIAS	

LUZ SIN EMPAQUE PRIMARIO:

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE DISOLUCION	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		18/04/2010	
Tipo de Muestra		Pellets de Omeprazol sometidos a Luz en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2682	1090,27856	88,28
2	0,2684	1088,76709	88,23
3	0,2682	1084,74255	87,84
4	0,2694	1086,19116	88,35
5	0,2685	1075,21997	87,16
6	0,2699	1072,03064	87,36
ESTÁNDAR		1113,13865	
PESO NOMINAL:		0,2678 g	
TOLERANCIA:		No menor al 75% + 5 %	
RESULTADO:		87,87 % CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		0,51	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		0,58 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 7 DIAS	

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE DISOLUCION	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		25/04/2010	
Tipo de Muestra		Pellets de Omeprazol sometidos a Luz en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2682	930,06152	84,38
2	0,2665	741,56281	66,85
3	0,2682	895,83032	81,27
4	0,2663	707,32690	63,72
5	0,2685	879,50610	79,88
6	0,2682	717,26465	65,07
ESTÁNDAR		990,91998	
PESO NOMINAL:		0,2685 g	
TOLERANCIA:		No menor al 75% + 5 %	
RESULTADO:		73,53 % NO CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		9,28	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		12,62 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 15 DIAS	

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE DISOLUCION	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		09/05/2010	
Tipo de Muestra		Pellets de Omeprazol sometidos a Luz en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2638	441,93222	38,25
2	0,2625	418,58502	36,05
3	0,2694	413,94006	36,59
4	0,2667	407,35382	35,64
5	0,2679	404,75507	35,58
6	0,2699	390,43265	34,57
ESTÁNDAR		1027,0238	
PESO NOMINAL:		0,2671 g	
TOLERANCIA:		No menor al 75% + 5 %	
RESULTADO:		36,11 % NO CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		1,24	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		3,43 %	

OBSERVACIONES:	ANALISIS REALIZADO A LOS 30 DIAS
-----------------------	---

LUZ BLISTER:

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE DISOLUCION	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		18/05/2010	
Tipo de Muestra		Omeprazol Pellets en Blister sometido a Luz en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2693	1108,19629	90,47
2	0,2692	1092,58972	89,17
3	0,2690	1102,92712	89,94
4	0,2693	1096,68311	89,53
5	0,2692	1088,52869	88,84
6	0,2691	1091,65698	89,06
ESTÁNDAR		1113,13865	
PESO NOMINAL:		0,2667 g	
TOLERANCIA:		No menor al 75% + 5 %	
RESULTADO:		89,50 % CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		0,62	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		0,69 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 7 DIAS	
DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE DISOLUCION	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		25/04/2010	
Tipo de Muestra		Omeprazol Pellets en Blister sometido a Luz en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2693	899,10168	81,90
2	0,2675	884,10907	80,00
3	0,2687	889,72986	80,87
4	0,2693	887,88513	80,88
5	0,2688	883,21234	80,31
6	0,2691	869,08881	79,11
ESTÁNDAR		990,91998	

PESO NOMINAL:	0,2685 g
TOLERANCIA:	No menor al 75% + 5 %
RESULTADO:	80,51 % CUMPLE
DESVIACION ESTANDAR	0,95
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA	1,17
OBSERVACIONES:	ANALISIS REALIZADO A LOS 15 DIAS

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE DISOLUCION	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		09/05/2010	
Tipo de Muestra		Omeprazol Pellets en Blister sometido a Luz en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2693	767,67505	67,83
2	0,2692	807,63928	71,33
3	0,2699	835,83789	74,01
4	0,2693	833,17432	73,61
5	0,2692	802,71783	70,90
6	0,2705	819,40259	72,72
ESTÁNDAR		1027,0238	
PESO NOMINAL:		0,2671 g	
TOLERANCIA:		No menor al 75% + 5 %	
RESULTADO:		71,73 % NO CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		2,27	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		3,17 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 30 DIAS	

REPETICION DE LUZ BLISTER A LOS 30 DIAS

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE DISOLUCION	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		19/06/2010	
Tipo de Muestra		Omeprazol Pellets en Blister sometido a Luz en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO

1	0,2795	939,68854	88,09
2	0,2652	838,73572	74,60
3	0,2676	790,31879	70,93
4	0,2754	912,82819	84,32
5	0,2645	834,03448	73,99
6	0,2680	788,43964	70,87
ESTÁNDAR		1001,98938	
PESO NOMINAL:		0,2678 g	
TOLERANCIA:		No menor al 75% + 5 %	
RESULTADO:		77,14 % NO CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		7,29	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		9,45 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 30 DIAS (REPETICION)	

LUZ FOLIO:

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE DISOLUCION	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		18/05/2010	
Tipo de Muestra		Cápsulas de Omeprazol Pellets en Folio sometidas a Luz en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2678	1057,38354	85,84
2	0,2675	1058,86499	85,87
3	0,2677	1076,53101	87,37
4	0,2680	1087,42041	88,35
5	0,2678	1063,05969	86,31
6	0,2677	1045,06311	84,81
ESTÁNDAR		1113,13865	

PESO NOMINAL:		0,2667 g	
TOLERANCIA:		No menor al 75% + 5 %	
RESULTADO:		86,42 % CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		1,25	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		1,45 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 7 DIAS	

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE DISOLUCION	

Número de Lote:	5030609		
Fecha de expiración:	Junio/2013		
Fecha de análisis:	25/04/2010		
Tipo de Muestra	Cápsulas de Omeprazol Pellets en Folio sometidas a Luz en condiciones de estrés		
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2678	940,54114	85,20
2	0,2692	962,7785	87,67
3	0,2655	939,84137	84,41
4	0,2680	937,72870	85,01
5	0,2703	930,49451	85,08
6	0,2677	939,43384	85,07
ESTÁNDAR		990,91998	
PESO NOMINAL:	0,2685 g		
TOLERANCIA:	No menor al 75% + 5 %		
RESULTADO:	85,41 % CUMPLE		
DESVIACION ESTANDAR	1,14		
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA	1,34 %		
OBSERVACIONES:	ANALISIS REALIZADO A LOS 15 DIAS		

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:	OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS		
Tipo de Análisis:	TEST DE DISOLUCION		
Número de Lote:	5030609		
Fecha de expiración:	Junio/2013		
Fecha de análisis:	09/05/2010		
Tipo de Muestra	Cápsulas de Omeprazol Pellets en Folio sometidas a Luz en condiciones de estrés		
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2752	845,19336	76,31
2	0,2734	847,2066	75,99
3	0,2745	843,03748	75,92
4	0,2755	849,52148	76,79
5	0,2764	834,28815	75,66
6	0,2775	877,60638	79,90
ESTÁNDAR		1027,0238	
PESO NOMINAL:	0,2671 g		
TOLERANCIA:	No menor al 75% + 5 %		
RESULTADO:	76,76 % CUMPLE		
DESVIACION ESTANDAR	1,59		
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA	2,07 %		
OBSERVACIONES:	ANALISIS REALIZADO A LOS 30 DIAS		

REPETICION LUZ FOLIO A LOS 30 DIAS

DATOS DE IDENTIFICACION			
Nombre del producto:		OMEPRAZOL PELLETS 20 mg CAPSULAS	
Tipo de Análisis:		TEST DE DISOLUCION	
Número de Lote:		5030609	
Fecha de expiración:		Junio/2013	
Fecha de análisis:		19/06/2010	
Tipo de Muestra		Cápsulas de Omeprazol Pellets en Folio sometidas a Luz en condiciones de estrés	
MUESTRA	PESO EN GRAMOS	AREA	RENDIMIENTO
1	0,2665	863,10608	77,15
2	0,2697	777,13281	70,30
3	0,2739	803,39832	73,81
4	0,2676	856,26251	76,85
5	0,2700	788,27417	71,39
6	0,2742	811,84357	74,66
ESTÁNDAR		1001,98938	
PESO NOMINAL:		0,2678 g	
TOLERANCIA:		No menor al 75% + 5 %	
RESULTADO:		74,03 % NO CUMPLE	
DESVIACION ESTANDAR		2,80	
DESVIACION ESTANDAR RELATIVA		3,78 %	
OBSERVACIONES:		ANALISIS REALIZADO A LOS 30 DIAS REPETICION	

ANEXO 2

**CAPSULAS DE OMEPRAZOL EN BLISTER (ALUMINIO/PVC)
Y
FOLIO ALUPOL (ALUMINIO/POLIETILENO)**



**CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS IMPORTADAS EN DIFERENTE
TIPO DE EMPAQUE (ALUMINIO/ALUMINIO) Y FOLIO ALUPOL
(ALUMINIO/POLIETILENO)**



CAMARA DE HUMEDAD



CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS SOMETIDAS A ESTRÉS DE HUMEDAD



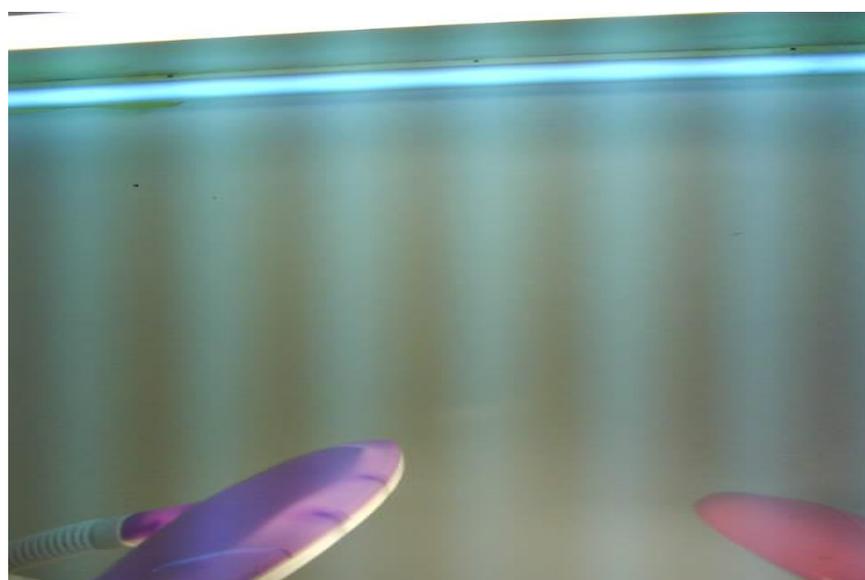
CAMARA DE LUZ



CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS SOMETIDAS A CONDICIONES DE ESTRÉS DE LUZ



IRRADIACION DE LUZ U.V



**CAPSULAS LUEGO DE LA EXPOSICION A LUZ Y HUMEDAD
RESPECTIVAMENTE**



**CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS DESPUES DE LA IRRADIACION
CON LUZ**

(No < 1.2 millones de horas lux; UV cercano entre 350 y 370 nm)



**CAPSULAS DE OMEPRAZOL PELLETS SOMETIDAS A CONDICIONES DE
ESTRÉS DE HUMEDAD (75 +/- 5 %)**



PELLETS DE OMEPRAZOL SIN Y CON EMPAQUE PRIMARIO SOMETIDOS A CONDICIONES DE ESTRÉS DE LUZ



PELLETS DE OMEPRAZOL SIN Y CON EMPAQUE PRIMARIO SOMETIDOS A CONDICIONES DE ESTRÉS DE HUMEDAD



ANEXO 3

ANEXO 4

ANEXO 5

HUMEDAD		
TIEMPO	BLISTER	FOLIO
0	99,91	99,91
7	99,37	98,32
15	98,93	98,22
30	98,64	96,10

A=	99,74268072
B=	-0,040783133
r=	-0,949438928
r ² =	0,901434277
∑y=	396,85
∑y ² =	39373,3995
∑xy=	5138,74
SCR(L1)=	0,090569578

A=	99,6674799
B=	-0,11769076
r=	-0,9698578
r ² =	0,94062416
∑y=	392,55
∑y ² =	38531,2089
∑xy=	5044,54
SCR(L2)=	0,43541938

ESTABILIDAD DEL OMEPRAZOL EN LOS DOS DIFERENTES ENVASES

TIEMPO	BLISTER + FOLIO
0	99,91
0	99,91
7	99,37
7	98,32
15	98,93
15	98,22
30	98,64
30	96,1

A=	99,70508032
B=	-0,079236948
r=	-0,769405957
r ² =	0,591985527
∑y=	789,4
∑y ² =	77904,6084
∑xy=	10183,28
SCR(T)=	4,31002008

F_{exp}= 14,38825315
F_{tab}= 6,94427191

GRADOS DE LIBERTAD

MODELOS	
GL _n =	2
GL _d =	4

PENDIENTES	
GL _n =	1
GL _d =	3

INTERCEPTO	
GL _n =	1
GL _d =	5

EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA

LUZ		
TIMEPO	BLISTER	FOLIO
0	99,91	99,91
7	96,23	99,26
15	96,01	99,88
30	95,05	96,10

A=	98,5839759
B=	-0,137228916
r=	-0,827866136
r ² =	0,685362339
∑y=	387,2
∑y ² =	37494,6436
∑xy=	4965,26
SCR(L1)=	4,305375904

A=	100,378042
B=	-0,1223494
r=	-0,86778158
r ² =	0,75304486
∑y=	395,15
∑y ² =	39045,7801
∑xy=	5076,02
SCR(L2)=	2,4447262

TIEMPO	BLISTER + FOLIO
0	99,91
0	99,91
7	96,23
7	99,26
15	96,01
15	99,88
30	95,09
30	98,46

MODELOS	
F _{exp} =	4,003527881
F _{tab} =	6,94427191

EXISTE DIFERENCIA SIGNIFICATIVA

A=	99,24847892
B=	-0,088825301
r=	-0,528632869
r ² =	0,27945271
∑y=	784,75
∑y ² =	77007,1909
∑xy=	10113,28
SCR(T)=	20,2622131

ANEXO 6

	Laboratorios Delta S.A.	Código	IA-0033
		Fecha de Emisión:	01/10/08
Título:	Informe de Control de Hermeticidad	Nº de versión:	3ra
		Página 177 de 1	

Nombre del Producto:	Omeprazol Pellets 20 mg
Numero de Lote:	5030609
Presentación del Producto:	Cápsulas
Fecha de Expiración:	Junio/2013
Interpretación del Resultado Obtenido: Positivo: Ingresa azul de metileno al empaque Negativo: No ingresa azul de metileno en el empaque	Frecuencia de Análisis: Se realizará dos veces por día de blisteado al inicio de cada periodo de trabajo

Nº	Fecha	Hora Inicial del Análisis	Hora Final del Análisis	Resultado obtenido Positivo (+) Negativo (-)	Iniciales Analista	Cantidad de Muestreo
						Folios () Blister () Sobres ()
						Folios () Blister () Sobres ()
						Folios () Blister () Sobres ()
						Folios () Blister () Sobres ()
						Folios () Blister () Sobres ()
						Folios () Blister () Sobres ()
						Folios () Blister () Sobres ()

Observaciones:.....
.....
.....