

**ANALISIS DE LOS PROBLEMAS DE DISEÑO DE
ENVASES UTILIZADOS
PARA MEDICAMENTOS LIQUIDOS PARA LA EMPRESA
PROCAPS S.A.**

**DAINER VASQUEZ
JENNIFER QUINTERO
NANCY TORRES**

PRESENTADO A

**LIC. YANETH SANDOVAL
ING. JAIRO CASTAÑEDA**

**UNIVERSIDAD SIMON BOLIVAR
FACULTAD DE INGENIERIA INDUSTRIAL
BARRANQUILLA-ATLANTICO**

2007



TABLA DE CONTENIDO

1. TITULO
FORMULACION DEL PROBLEMA
2. JUSTIFICACION
3. OBJETIVOS
OBJETIVO GENERAL
OBJETIVOS ESPECIFICOS
4. MARCO REFERENCIAL
ANTECEDENTES
MARCO TEORICO
MARCO GEOGRAFICO
MARCO CONCEPTUAL
MARCO LEGAL
5. DISEÑO METODOLOGICO
5.1. TIPO DE ESTUDIO
5.2. METODO
6. CAPITULAJE DEL PROYECTO
7. NOMBRE DE LOS PARTICIPANTES EN EL PROCESO
8. RECURSOS DISPONIBLES
9. CRONOGRAMA
10. CONCLUSIONES
11. RECOMENDACIONES
12. BIBLIOGRAFIA
14. ANEXOS

INTRODUCCION

La industria farmacéutica por su vinculación directa con la salud de la población, es una de las industrias más exigentes en cuanto a la calidad de sus procesos de producción, empaque, transporte y distribución del producto final.

Es por esto que todo sistema integral de garantía sobre la calidad de los productos farmacéuticos debe basarse no solo en un sistema confiable de procedimientos para autorizar el registro y la comercialización y en un análisis independiente del producto acabado, sino también en la seguridad lograda mediante una inspección independiente, de todas las operaciones de fabricación que se realizan sean de conformidad con normas aceptadas, comúnmente conocidas como Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)

Teniendo en cuenta lo anterior, se establece que todo medicamento debe ser envasado en empaque apto, de acuerdo a las propiedades físicas y químicas del preparado farmacéutico, de modo de evitar se alteren la calidad, la concentración o la pureza de la preparación. Se debe considerar la posible interacción de los productos activos con el envase, así como su interacción con el medio exterior.

Es así que se hace necesario que la industria farmacéutica elabore medicamentos, sujetándose a normas de BPM, las que facilitarán el control y garantía de la calidad de las mismas, dando seguridad y confiabilidad para su uso, administración, expendio y dispensación al

paciente y a los profesionales de salud. Esto incluye la correcta selección del envase que además juega papel importante en la garantía de la conservación de los principios activos del producto.

El presente proyecto busca mejorar el envase y el etiquetado de medicamentos líquidos en Procaps S.A.. puesto que el envase y el embalaje constituyen una parte importante en la fabricación de cualquier producto desde el mismo momento en que se idea el producto, y se desarrolla al tiempo con el diseño del mismo.

Los esfuerzos que se hagan en producir mercancías de gran Calidad se perderán si no se embalan correctamente. Con defectos de protección y de presentación estos productos medicinales no se venderán, serán reemplazados por otros productos sustitutos los despreciarán, o se dañarán en el transporte o almacenamiento perdiendo sus buenas cualidades Originales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. DESCRIPCION GENERAL DEL PROBELMA

Laboratorios Procaps S.A. fue creada con el propósito de encapsular y envasar principios activos para la industria Farmacéutica; constituyéndose así como la primera y hasta hoy la única fábrica en Colombia, para encapsular y envasar medicamentos.

Tradicionalmente se han utilizado recipientes de vidrio transparentes con diseño anatómico, sin embargo pasado un determinado tiempo los medicamentos envasados en estos empaques presentaron problemas en su principio activo, reflejado en los cambios en su aspecto físico y por otro lado el desprendimiento de las etiquetas que conlleva a potenciales confusiones por la falta de identificación de los medicamentos.

Teniendo en cuenta lo anteriormente anotado el Departamento de Investigación y Desarrollo y el Departamento de Validaciones de Procaps S.A. ha venido realizando pruebas y ensayos de estabilidad a los productos, que permitieran solucionar esta problemática, sin embargo los resultados de estas pruebas no han permitido dar una solución efectiva.

Se realizaron igualmente, ensayos con una nueva formulación en los principios activos, pero los resultados descartaron que el problema fuera por formula aplicada a dichos principios.

Debido a la persistencia de la problemática es que se requiere realizar una investigación que permita seleccionar exitosamente un envase que cumpla con las características que garanticen la protección de los medicamentos y la conservación los principios activos requeridos para la Industria Farmacéutica.

1.2. FORMULACION DEL PROBLEMA

El problema anteriormente descrito conlleva al siguiente cuestionamiento general:

¿Cómo se puede evitar que los medicamentos en estado líquido envasados en frascos de vidrio transparente sufran cambios en su principio activo, variaciones en sus características físico-químicas y desprendimiento en su etiqueta?

A su vez este cuestionamiento general sugiere los siguientes cuestionamientos específicos:

¿Cuáles son las incidencias del envase de vidrio transparente utilizado anteriormente, en los cambios en el principio activo de los medicamentos, las variaciones en sus características físico-químicas y el desprendimiento de la etiqueta?

¿Qué características debe tener el nuevo diseño del envase para garantizar la conservación original de los medicamentos?

¿Cómo se garantiza que las nuevas características del envase conservan el producto y cumplen con las legislaciones vigentes relacionadas con la manipulación, transporte y distribución comercial?

¿Cuál es la solución para evitar el desprendimiento de las etiquetas y la consecuente confusión de los productos?

2. DELIMITACION DEL PROBLEMA

El presente estudio se concentrará en analizar y ofrecer soluciones de diseño al envase de los medicamentos en solución o suspensión, que se envasan en frasco de vidrio transparente de 10 ml, 20 ml, 60 ml, 100 ml y 120 ml, que son los que mas se comercializan en Procaps S.A.

3. JUSTIFICACIÓN

Los continuos y acelerados cambios en materia tecnológica, conjuntamente con la reducción en el ciclo de vida de los bienes y servicios, la evolución en los hábitos de los consumidores; los cuales poseen cada día más información y son más exigentes, sumados a la implacable competencia a nivel nacional e internacional en el sector Farmacéutico sugieren mayores niveles de calidad y cumplimiento de todo el marco legal que involucra la producción, empaque y distribución de medicamentos. Es por esto que Procaps S.A. se interesa en tomar las acciones necesarias que le permitan corregir los inconvenientes que se presentan en los medicamentos envasados en frascos de vidrio y que podrían ocasionar perjuicios a la salud de los consumidores por el uso de productos cuyo principio activo se ha visto alterado y al mismo tiempo que ocasionarían la pérdida de credibilidad en un mercado tan competitivo.

El presente proyecto, es de gran importancia para la Industria Farmacéutica, ya que cualquier cambio o mejora en el diseño del envase, servirá de punto de partida para la industria en general en su proceso de investigación y desarrollo de envases de vidrio.

Teniendo en cuenta que Procaps S.A., es un Laboratorio Farmacéutico con amplia cobertura, tanto a nivel Nacional como Internacional, en los productos que se pretende exportar debe considerarse no sólo al producto sino también al envase. Esto pasa a ser trascendental en aquellos medicamentos que no se conciben sin este cómo son líquidos, polvos, etc.

El desarrollo de este proyecto favorece la seguridad del paciente a través de la conservación del medicamento. La Industria Farmacéutica se enfrenta, de una manera notable, a un nuevo grupo de clientes. Si hasta ahora los principales interesados en el comercio de medicamentos eran

los médicos y Farmacéuticos, desde hace años es creciente el interés del consumidor final por la automedicación.

La industria de medios de envases y embalaje ha dado los primeros pasos para hallar soluciones de seguridad mediante envases innovadores. Aquí podemos aplicar la frase celebre de: Castellano Carlos Galán, asegura que: "Los esfuerzos que se hagan al producir mercancías de gran calidad se perderán sino se envasan y embalan bien"¹

Gracias a la Implementación del nuevo diseño de envase para medicamentos líquidos en Procaps S.A., se podrá optimizar el proceso de fabricación y producción en línea automática, por consiguiente los inventarios que se encuentra elevados disminuirán, los cuellos de botellas que se presentan en el envasado de los medicamentos o principios activos desaparecerán. Desde este punto de vista la empresa podrá contar con los recursos para ampliar la producción y así cumplir con la entrega de los productos a tiempo de igual manera tendrá clientes satisfechos.

Con la culminación favorable de este proyecto se busca también, ampliar la estabilidad laboral de todas las personas que de una forma u otra trabajan en esta compañía, de igual forma aumentar la calidad y el prestigio de la empresa.

¹CASTELLANO Galán Carlos. Documento de Proexpo. Sección de Empaques y Embalajes. P.7

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Mejorar el diseño del envase de vidrio de 10ml, 20 ml, 60 ml, 100 ml y 120 ml, empleado para medicamentos en forma líquida para que este evite las variaciones en el principio activo, así como los cambios físico-químicos y el desprendimiento de la etiqueta, con el fin de satisfacer las necesidades de los clientes y poder así ser más competitivos en el mercado Nacional e internacional.

3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Definir cuáles son las incidencias del envase de vidrio transparente utilizado anteriormente en los cambios en el principio activo de los medicamentos, las variaciones en sus características físico-químicas y el desprendimiento de la etiqueta.
- Establecer las mejoras que debe tener el nuevo diseño del envase para garantizar la conservación original de los medicamentos.

- Garantizar las principales funciones del envase, como son las de conservar el producto, que cumplan con las legislaciones vigentes, que sea resistente a las manipulaciones, transporte y distribución comercial.
- Establecer las mejoras que debe tener el nuevo diseño del envase para evitar el desprendimiento de las etiquetas y la consecuente confusión de los productos.

5. MARCO REFERENCIAL

5.1. ANTECEDENTES

Los primeros envases utilizados por Procaps S.A. para envasar medicina líquida fueron los frascos de vidrio tipo Rosca de color transparente. Al cabo de un tiempo el principio activo del medicamento envasado, presentó alteraciones o cambios en su aspecto físico, cambios en la coloración, precipitación, así como cambios en el principio activo de la misma.

El Departamento de investigación y Desarrollo de la empresa, junto con el Departamento de Estabilidad de los productos se dedicó a estudiar las causas de estos cambios, para ello se utilizan pruebas físico-químicas, micro-biológicas, pruebas de envejecimiento, entre otras con miras a descartar hipótesis e identificar las causas de los problemas en los medicamentos.

Adicionalmente a los problemas asociados con el medicamento se presentan problemas asociados al envase como tal, reflejado en el desprendimiento de las Etiquetas que identifican el medicamento, esto también se convierte en un grave problema para la producción, ya un medicamento mal identificado o sin identificación es grave, puesto que estaría faltando una de las normas para el control de medicamentos, este problema, ha sido causante de la pérdida de muchas horas de producción en línea, actualmente la empresa esta trabajando en la busque de un material con mejores características de adherencia de las etiquetas.

5.2. MARCO TEORICO

Envase , es todo recipiente o soporte que contiene o guarda un producto, protege la mercancía, facilita su transporte, ayuda a distinguirla de otros artículos y presenta el producto para su venta. Es cualquier recipiente, lata, caja o envoltura propia para contener alguna materia o artículo.

Una de las principales funciones del envase es la de conservar el producto. En este sentido, las características de un buen envase son las siguientes:

- Posibilidad de contener el producto
- Permitir su identificación
- Capacidad de proteger el producto
- Adecuado a las necesidades del consumidor en términos de tamaño, ergonomía, calidad, etc.
- Ajuste a las unidades de carga y distribución del producto
- Fácil adaptación a las líneas de fabricación y envasado del producto, y en particular a las líneas de envasado automático
- Cumplimiento de las legislaciones vigentes
- Precio adecuado a la oferta comercial que se quiere hacer del producto
- Resistente a las manipulaciones, transporte y distribución comercial

Envasado , es el procedimiento por el cual una mercancía se envasa o empaqueta para su transporte y venta. Comprende tanto la producción del envase como la envoltura para un producto.

² Definición de envase, envasado, empaque y embalaje.
http://www.quiminet.com.mx/art/industrias_sector_env.php

En un mundo de competencias crecientes, el envase está llamado a jugar, desde el lado comercial, un papel cada vez más importante. Por esta razón, dotar a un producto de personalidad propia a través del envase es una de las claves para diferenciarlo de la competencia.

Todos los productos proyectan una imagen al exterior, siendo de vital importancia el impacto visual que estos transmiten al consumidor. Este hecho será determinante a la hora de efectuar su compra por lo que es imprescindible analizar, estudiar y diseñar un envase adecuándose al público al que va dirigido y al producto que se ofrece.

En la selección de un empaque adecuado es necesario tener en cuenta el tipo de mercancía, el medio de transporte, las condiciones del viaje, el lugar de almacenamiento. Es decir, se deben considerar todos los posibles acontecimientos que en una u otra forma influyan en las condiciones especiales del envase y del empaque.

Las normas y sistemas de mercadeo, son otro factor que no debe desconocerse, ya que cada país tiene los suyos, y la gama de variación amplia y diferente entre unos y otros. Esto establece límites en: Peso, Tipo de Envase y Características del Producto.

Es muy importante lo que el doctor Wikipedia asegura en una de sus enseñanzas donde afirma: “Una de las principales funciones del envase es la de Conservar el Producto”³

En este sentido las características de un buen envase son las siguientes:

- Capacidad de proteger el producto.

³ WIKIPEIADIA José, Documento de Wikipedia Foundation. Sección de Envases. P.17

- Posibilidad de contener el Producto.
- Que permita su identificación.
- Que sea adecuado en las necesidades del consumidor en términos de tamaño, ergonomía, Calidad, etc.
- Que se ajuste a las unidades de carga y distribución del producto.
- Que se adapte a las líneas de Envasado Automático.
- Que cumplan con las legislaciones vigentes.
- Que sea resistente a las manipulaciones, transporte y distribución comercial.

El Envase de Vidrio

El envase de vidrio tiene una importante misión, la de servir como elemento de marketing, como medio de comunicación, de venta y de imagen de la marca y el producto. Este punto cobra cada vez más importancia, sobre todo si se tiene en cuenta la tendencia a incrementarse las ventas en autoservicios, donde el envase está sólo y tiene que suplir las labores que antes realizaba el vendedor. Por ello, el envase es un elemento esencial de identidad de la marca y, por lo tanto, de su poder de seducción.

Diseñar es innovar, es la búsqueda de una idea que satisfaga de la mejor forma posible al consumidor y que además nos diferencie de la competencia. En este sentido, la industria vidriera está preparada para afrontar a un mercado, como es el de la Alimentación y los productos farmacéuticos, que están en constante evolución y que exige soluciones innovadoras.

Para ello dispone de Centros de Investigación y Desarrollo, apoyados en las nuevas tecnologías, que están dedicados en exclusiva a la evolución de los envases de vidrio. Unos centros que cuentan con los mejores

profesionales especializados en ofrecer soluciones acordes con las necesidades de los mercados.

El vidrio, con sus posibilidades de colores, formas, texturas y opciones de decoración brinda múltiples posibilidades para que la marca adquiera una identidad única que sea fácilmente identificable por el consumidor. Es más, gracias a sus mejoras tecnológicas y al constante desarrollo de los productos, el envase de vidrio aporta un valor añadido al producto que contiene, proporcionándole innovación y diferenciación a través del color, la forma y la decoración.

El color mejora la identificación del producto, refuerza la imagen de marca y el posicionamiento del producto y le proporciona una personalidad más marcada, incrementando su capacidad de atracción en los lineales. Azules, verdes, ámbar, cristalinos... el color aporta personalidad y carácter al producto.

El grabado personaliza el envase de vidrio al integrar gráficos, texturas o imágenes en el diseño. Todos ellos son elementos que resaltan las características gráficas estratégicas, como logotipos o certificados de origen, incrementando el atractivo del producto y complementando el diseño integral del envase.

El Etiquetado

El etiquetado es un claro soporte para transmitir información sobre el producto. Sencillas o complejas, pequeñas o grandes, rectas o curvas, las posibilidades de diseño son muy amplias facilitando el reconocimiento del producto en el lineal.

El Cierre

El cierre es un elemento fundamental para garantizar la estanqueidad del envase y el de vidrio dispone de una amplia variedad que se adaptan a todas las necesidades:

- Tapones corona
- Rosca
- Pilferproof
- Corcho
- Eurocap
- Pry-off
- Twist off
- Press-twist

Factores a considerar en el diseño de un envase de vidrio

El vidrio es un material duro, frágil y transparente que ordinariamente se obtiene por fusión a unos 1,500 °C de arena de sílice (SiO_2), carbonato sódico (Na_2CO_3) y caliza (CaCO_3). Su manipulación sólo es posible mientras se encuentra fundido, caliente y maleable.

El proceso de fabricación de los envases de vidrio comienza cuando las materias primas (arena, sosa, caliza, componentes secundarios, entre otros) se funden a 1,500 °C. El vidrio obtenido, aún en estado fluido y a una temperatura de unos 900 °C, es distribuido a los moldes donde obtienen su forma definitiva. Posteriormente, se traslada a una arca de recocido en la que, mediante un tratamiento térmico, se eliminan tensiones internas y el envase de vidrio adquiere su grado definitivo de resistencia.

En el diseño de un envase de vidrio, existen factores que deben considerarse:

- Forma, estética, estabilidad y funcionalidad en sus líneas
- El tipo de corona o rosca que se usará, de acuerdo al uso
- La relación del envase con el contenido, debido a su resistencia a la compresión y estabilidad en la línea de llenado, se le puede dar cualquier forma en el diseño, teniendo cuidado en la calidad de los moldes y en el proceso de fabricación
- Tamaño y la forma de las etiquetas. La mejor superficie para las etiquetas es la cilíndrica, donde se puede alisar la etiqueta en el envase, ya que en una superficie esférica o cóncava, ésta se arrugaría
- Conocer las condiciones de uso para darle un diseño óptimo y funcional
- Las dimensiones y condiciones del lugar de almacenaje
- Para hacer que las botellas resistan, se acostumbra adornarlas con estrías o texturas, lo que evita roturas por impacto. Las formas esféricas son más resistentes, seguidas de las cilíndricas y las rectangulares.

Por sus características inertes es uno de los mejores materiales para el envasado de alimentos, bebidas u otro tipo de sustancias como las utilizadas en laboratorios químicos y desde el punto de vista ambiental resulta favorable porque es un material apto para ser reciclado.⁴

⁴ Factores a considerar en el diseño de un envase de vidrio
http://www.quiminet.com.mx/art/industrias_sector_env.php

El vidrio, procesos de moldeo y clasificación

El vidrio es extraordinariamente fuerte, incluso, el envase más débil puede soportar peso de más de 100 kg aunque tiene poca resistencia al impacto y se rompe con facilidad si se cae.

Posee propiedades muy importantes, ya que protege al producto de la contaminación, es incoloro e insaboro, así como resistir altas temperaturas.

Para fabricar el vidrio, los principales ingredientes (sosa, arena y piedra caliza) se mezclan con pedacería de vidrio, la cual ayuda al mezclado; introduciendo todo al horno a una temperatura entre 1480 y 1590 °C. En el interior del horno se forman corrientes de gases ascendentes desprendidas de las reacciones de formación del vidrio, las que mezcladas se expanden uniformemente en el horno. La mezcla, ya completamente fundida, se convierte en pequeñas masas llamadas velas o cargas, que tienen diferentes formas antes de introducirse en el molde, donde se le dará por fin la forma al envase por medio de cualquiera de los siguientes dos procesos:

Proceso Soplo-Soplo

Se usa para la fabricación de frascos de boca angosta, de la forma siguiente:

- La vela se deposita en el premolde para formar la corona
- Se empuja el vidrio, forzándolo a llenar el premolde con aire a presión

- Se alimenta la parte baja del premolde con aire a presión, para formar un hueco con la corona ya terminada. En este proceso, la vela pasa a llamarse parison o preforma
- Se toma el parison del cuello y se coloca en el molde final, formándose el cuerpo del envase; en este momento el vidrio aún muestra un color rojo. Se inyecta aire por la corona o boca, inflándolo hasta que el envase toma su forma final.

Proceso Prensa-soplo

Este proceso es usado para los envases de boca ancha, el cual consiste:

- La vela se deposita en el premolde o bombillo para formar la corona
- Se inyecta aire a presión por la parte alta del premolde empujando el vidrio hacia la cavidad que forma la corona
- Con un pistón que surge de parte baja del premolde, se ocupa el espacio de la corona, a la vez que se forma el parison o preforma
- Se coloca el parison en el molde final donde se inyecta aire por la base o corona inflando el parison y dando forma y cuerpo al envase.

Posterior al moldeo, el envase es guiado hacia una banda metálica, la cual es deseable que esté caliente en algunas plantas, para evitar fracturas en los envases por el choque térmico. A través de ella se inyecta aire para seguir enfriando el envase. Debe estar libre de grasa, ya que provoca choques térmicos. El fuego que se le aplica es, en algunos casos rico en combustible para que impregne con humo o carbón la superficie de la banda en contacto con el fondo del envase, lo que evita las fracturas por el choque térmico. De ahí se llevan a un horno para recocerlos; la cara interna deberá enfriarse a la misma velocidad que la cara exterior, para evitar tensiones moleculares que romperían el envase.

Los envases de vidrio pueden clasificarse de la siguiente manera:

Envases de primera elaboración

- Botellas o Garrafas
- Envases de boca angosta, y capacidad de entre 100 y 1500 ml
- Botellones de 1.5 a 20 litros o más
- Frascos
- De pocos ml a 100 ml, pueden ser de boca angosta o boca ancha
- Tarros: capacidad hasta un litro o más; tienen el diámetro de la boca igual al del cuerpo. Si la altura es menor que el diámetro se llaman potes
- Vasos
- Recipientes de forma cónica truncada e invertida

Envases de Segunda Elaboración

- Ampolletas de 1 a 50 ml para uso humano y hasta 200 ml para uso veterinario. La punta se sella por calor
- Frascos y frascos-ampollas
- Viales generalmente para productos sólidos, de 1 a 100 ml
- Cartuchos o ampolletas para anestesia de uso odontológico⁵

⁵ El vidrio, proceso d moldeo y clasificación. http://www.quiminet.com.mx/art/industrias_sector_env.php

Teniendo en cuenta que el presente estudio se oriente al envase para medicamentos tipo solución, adicionamos la siguiente literatura sobre soluciones farmacéuticas:

Soluciones farmacéuticas

Soluciones.- Forma farmacéutica que consiste en un preparado líquido, transparente y homogéneo, obtenido por disolución de él o los principios activos y aditivos en agua, y que se utiliza para el uso externo o interno. En el caso de soluciones inyectables, oftálmicas y óticas deben ser soluciones estériles. Usos: Oral, inyectable, ocular, tópico, enema u ótico.

Una solución es un sistema termodinámico estable, monofásico integrado por 2 o más componentes, uno de los cuales se disuelve totalmente en el otro. La solución es homogénea dado que el soluto (o componente dispersado) se dispersa a través del solvente en partículas de tamaño molecular o iónico. En su definición más amplia, una solución es una mezcla homogénea de sólidos, líquidos, y/o de gases. En lo sucesivo se restringirá nuestra definición de soluciones farmacéuticas a aquellas integradas por un sólido, un líquido, o un gas disuelto en un solvente líquido.

La asignación de los términos soluto y solvente es arbitraria. Generalmente, el soluto es el componente presente en cantidad más pequeña y el solvente es el componente mayor en cantidad y líquido. Los solutos farmacéuticos pueden incluir componentes de la droga, agentes saborizantes, colorantes, conservadores y estabilizadores o sales buffer (tampón). El agua es el solvente más común para las soluciones farmacéuticas, pero el etanol, la glicerina, el glicol del propileno, el alcohol isopropílico y otros líquidos también se pueden utilizar dependiendo de los requisitos del producto. Para ser un solvente apropiado, el líquido debe disolver totalmente la droga y otros ingredientes sólidos en la

concentración deseada, debe ser no tóxico y caja fuerte para la ingestión o el uso tópico, además de estéticamente aceptable al paciente en términos de aspecto, aroma, textura, y/o gusto.

Clasificación En Función De La Solubilidad

La solubilidad de una droga es la expresión de la cantidad de la misma que se pueda mantener en la solución en un solvente dado a una temperatura y presión dadas. Se expresa generalmente como el número de los mililitros del solvente requeridos para disolver 1 gramo de la droga. Entender la solubilidad de una droga es crítico en la formulación de soluciones. Este asunto será cubierto con más profundidad en un último ejercicio.

Una solución saturada es la que contiene la cantidad máxima de soluto que el solvente es capaz de acomodar a temperatura y presión ambientales. La solución sobresaturada es la que contiene una cantidad más grande de soluto que aquélla que el solvente puede acomodar normalmente a esa temperatura y presión, por lo que queda soluto sin disolver. Generalmente se le obtiene preparando una solución saturada a una temperatura más alta, filtrando el exceso de soluto y reduciendo la temperatura. Las soluciones saturadas y sobresaturadas son poco estables y tienden a precipitar exceso de soluto bajo condiciones menos que perfectas (por ejemplo cuando está refrigerado o sobre la adición de otros componentes).

Clasificación En Función Del Tamaño Molecular Del Soluta

En ocasiones las soluciones se clasifican en función del tamaño molecular del soluto. Las soluciones micromoleculares consisten de moléculas o iones dispersos con tamaño de 1-10 Å (peso molecular < 10.000). Las soluciones macromoleculares (peso molecular > 10,000) presentan solutos en verdadera solución, pero el tamaño de las partículas de soluto es tan grande, que no pueden ser esterilizadas por filtración. Las soluciones son también muy viscosas, y se pueden utilizar como agente

de espesamiento para otras formas de dosificación dispersas. Entre las soluciones macromoleculares más comunes se incluyen las que contienen acacia, metilcelulosa y otros derivados de la celulosa, y las que contienen proteínas tales como albúmina.

Tipos Generales De Soluciones Acuozas

Las soluciones acuozas son las más frecuentes de entre las soluciones orales. Las drogas se disuelven en agua junto con cualquier conservador, o sal necesarias para el "buffering". Al preparar soluciones farmacéuticas debe usarse siempre agua destilada o purificada.

Los siguientes son ejemplos de soluciones farmacéuticas acuozas:

- Jarabes: son soluciones concentradas, viscosas, azucaradas y acuozas que contienen menos de 10% de alcohol (por ejemplo el jarabe USP, jarabe de cereza silvestre USP.)
- Aguas aromáticas: son soluciones saturadas de aceites volátiles en agua y que se utilizan para proporcionar un sabor o un aroma agradable, (por ejemplo el agua de hierbabuena USP.)
- Mucílagos: son soluciones macromoleculares gruesas, viscosas producidas dispersando gomas vegetales en agua. Se utilizan comúnmente como agentes de suspensión o espesamiento (por ejemplo el mucílago del acacia o el de tragacanto).
- Ácidos acuozos: son soluciones acuozas diluídas de ácidos (generalmente < 10%), (por ejemplo HCl diluido USP.)

Uso Farmacéutico De Soluciones

Las soluciones tienen una amplia variedad de aplicaciones en la industria farmacéutica para uso terapéutico, como vehículos para los productos orales, parenterales, tópicos,óticos, oftálmicos, y nasales. También se utilizan como excipientes, buffers, conservadores y como agentes de suspensión para una variedad de formas de dosificación líquida. Las soluciones concentradas en inventario sirven a menudo como componentes de productos preparados extemporáneamente. Las soluciones de prueba también desempeñan un papel importante en el análisis de productos farmacéuticos de todo tipo.⁶

Es de igual importancia conocer las definiciones relacionadas con la estabilidad de los productos farmacéuticos:

Estabilidad De Productos Farmacéuticos

Definición

Es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados.

⁶ Soluciones farmacéuticas.http://www.quiminet.com.mx/art/industrias_sector_env.php

La estabilidad de los medicamentos depende en buena parte de las condiciones de almacenamiento. Exposición a la luz, así como cambios importantes de temperatura y humedad son factores que conspiran contra una estabilidad óptima.

Los estudios de estabilidad fue desarrollada pensando en la comercialización y, por tanto, conservación de medicamentos en la Unión Europea, Japón y Estados Unidos, que están incluidos en las zonas climáticas I y II. A la hora de proponer un período de validez se consideran como condiciones de conservación las más extremas (las de la zona climática II), y las condiciones de almacenamiento de las muestras de los estudios de estabilidad a largo plazo se establecen de acuerdo a estas condiciones de conservación, esto es, una temperatura constante de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa ambiental constante del 60 %, $\pm 5\%$

Zona I: templada.

Zona II: subtropical, posiblemente con humedad elevada.

Zona III: cálida/seca

Zona IV: cálida / húmeda

Relación con las buenas practicas de fabricación

Durante el diseño de una forma farmacéutica deben realizarse los siguientes estudios de calidad: en primer lugar es necesario lograr una composición cuidadosamente balanceada, cualitativa y cuantitativamente, a fin de mantener las propiedades terapéuticas deseadas durante toda la vida útil del producto. Pequeñas variaciones en la pureza, contenido del principio activo u otros ingredientes o en el proceso de elaboración,

pueden alterar significativamente el efecto del producto final. Una vez completado el desarrollo de la forma farmacéutica se procede a estandarizar la calidad de la droga activa y de los otros componentes auxiliares de fabricación, así como los procesos de elaboración. Sólo así es posible garantizar la reproducción de la calidad del diseño. Concomitantemente se realiza la selección y desarrollo de métodos químicos, físicos y biológicos adecuados que posean una buena correlación con el efecto biológico en humanos, y que puedan ser utilizados para determinar la calidad del producto lote a lote y asegurar la reproducibilidad de las características fundamentales del mismo.

El control sobre el producto final es insuficiente para garantizar la calidad del medicamento. Para asegurar que el proceso de elaboración se encuentra bajo control, actualmente se emplean controles durante el proceso. La fabricación de un producto farmacéutico comprende varias etapas, algunas de las cuales, por su complejidad, requieren personal altamente calificado y estricto cuidado en las condiciones de tiempos, temperatura, humedad, etc. Dado que los métodos utilizados para analizar la calidad del producto sobre todas y cada una de las etapas de la elaboración casi siempre implican la destrucción de las muestras, lo cual limita la cantidad de muestras a ensayar debido al alto costo que esto representa, se acepta la aplicación de métodos estadísticos, haciendo la extracción de muestras en puntos críticos del proceso. Estas muestras son sometidas a ensayos, generalmente rápidos y sencillos, que permiten comprobar si el producto cumple con las especificaciones correspondientes a la etapa que se está llevando a cabo.

Fecha de caducidad

Fecha que se indica en el material de envase primario y/o secundario y que determina el periodo de vida útil del medicamento. Se calcula a partir de la fecha de fabricación, y se toma en cuenta el periodo de caducidad.

Periodo de caducidad. Es el tiempo estimado durante el cual el lote de producto permanece dentro de las especificaciones si se conserva bajo condiciones de almacenamientos normales o particulares. Este periodo no debe exceder de 5 años.

Pruebas que se realizan

Son las pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas permanecen dentro de límites especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz.

Estabilidad acelerada. Estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento. Para registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro. Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de envase sometidos a registro, de acuerdo al siguiente cuadro:

A.- Medicamentos con fármacos nuevos:

Tabla No. 1 Tiempo: 180 días

Condiciones de almacenamiento:	Análisis:
40C + 2C con 75 por ciento de humedad relativa + 5 por ciento para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60, 90 y 180 días.
40C + 2C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60, 90 y 180 días.
30C + 2C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial, 90 y 180 días.

B.- Medicamentos con fármacos conocidos:

Tabla No. 2 Tiempo: 90 días

Condiciones de almacenamiento:	Análisis:
40C + 2C con 75 por ciento de humedad relativa + 5 por ciento para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60 y 90 días.
40C + 2C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60 y 90 días.
30C + 2C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial y 90 días.

En los estudios acelerados habitualmente se trabaja a una temperatura al menos 15 grados por encima de la temperatura del estudio a largo plazo, y a una humedad relativa mayor.

El poder predictivo de los datos de estabilidad química procedentes de este estudio acelerado se fundamenta en la ecuación de Arrhenius. Asumiendo una energía de activación de 83 kJ/mol, una pérdida de potencia del x % a los seis meses de almacenamiento a 40° C se correspondería con 30 meses (6 × 5) de almacenamiento a 25° C.

$$K_{40} = e^{-E_a/r \times 1/313} = 4,98 \times 10^{-5}$$

$$K_{25} = e^{-E_a/r \times 1/298}$$

ECUACIÓN 1. Ecuación de Arrhenius para dos temperaturas de almacenamiento

$$(R = 8,3 \times 10^{-3} \text{ KJ } ^\circ\text{K/mol y } E_a = 83 \text{ KJ/mol})$$

En realidad, por supuesto, no en todos los medicamentos la energía de activación es de 83 kJ/mol. Este es un valor promedio, y lo correcto sería

utilizar en este cálculo el valor de energía de activación obtenido experimentalmente para cada producto. Entre las diferentes formas farmacéuticas, la energía de activación puede variar entre 5 y 240 kJ/mol, de manera que el factor de predicción de estabilidad a 25° C oscilaría entre 1,1 y 100. En el caso de las disoluciones, con valores de energía de activación entre 40 y 125 KJ/mol, la oscilación del factor de predicción a 25° C sería más estrecha: de 2,2 a 11.

Cuando durante los seis meses de almacenamiento bajo condiciones aceleradas, se detecta un «cambio significativo» en el medicamento,

se ha de realizar un estudio adicional en condiciones intermedias. En este estudio las muestras se almacenan a una temperatura constante de 30° C $\pm$ 2° C y a una humedad relativa ambiental constante del 65 % $\pm$ 5 %.

Estudios de estabilidad a largo plazo (tiempo real). Son aquellos en los que se evalúan las características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el periodo de caducidad bajo condiciones de almacenamiento normal o particular.

Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción a 30C + 2C o a las condiciones particulares, por un periodo mínimo igual al periodo de caducidad tentativo, para confirmarlo. Analizar cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y después anualmente.⁷

⁷ Estabilidad de productos farmacéuticos. http://www.quiminet.com.mx/art/industrias_sector_env.php

¿Qué es Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC)?

La cromatografía es un método físico de separación basado en la distribución de los componentes de una mezcla entre dos fases inmiscibles, una fija o estacionaria y otra móvil. En la cromatografía líquida, la fase móvil es un líquido que fluye a través de una columna que contiene a la fase fija.

La cromatografía líquida “clásica” se lleva a cabo en una columna generalmente de vidrio, la cual está rellena con la fase fija. Luego de sembrar la muestra en la parte superior, se hace fluir la fase móvil a través de la columna por efecto de la gravedad.

Con el objeto de aumentar la eficiencia en las separaciones, el tamaño de las partículas de fase fija se fue disminuyendo hasta el tamaño de los micrones, lo cual generó la necesidad de utilizar altas presiones para lograr que fluya la fase móvil. De esta manera, nació la técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), que requiere de instrumental especial que permita trabajar con las altas presiones requeridas.

Dependiendo del tipo de fase fija y del tipo de fenómeno físico que provoca la separación, la cromatografía líquida de alta resolución puede ser:

1. Cromatografía de adsorción.

La fase fija es un sólido y se utiliza casi exclusivamente sílice (sílica) y en mucha menor medida alúmina.

2. Cromatografía de reparto.

En casi todos los casos, como fase estacionaria se utilizan compuestos unidos químicamente a un soporte sólido de sílica. Se la subdivide en cromatografía en fase normal y fase reversa. En la cromatografía en fase normal, la fase fija es polar (como por ejemplo agua o trietilenglicol) y los compuestos menos polares eluyen primero. En la cromatografía en fase reversa, el compuesto unido químicamente es un hidrocarburo alifático y se emplean fases móviles polares. En este caso, las sustancias más polares fluyen primero.

3. Cromatografía iónica.

Se utilizan columnas rellenas con resinas de intercambio iónico para separar y determinar iones.

4. Cromatografía de exclusión por tamaño.

La fase fija está formada por partículas poliméricas o de sílice que contienen una red uniforme de poros y llevan a cabo un fraccionamiento relacionado con el tamaño molecular.

Las moléculas de tamaño mayor son excluidas y eluyen primero, mientras que las más pequeñas que penetran en los poros son retenidas más tiempo.

El HPLC es una de las técnicas de laboratorio más utilizada como herramienta analítica para separar y detectar compuestos químicos.

Una parte fundamental de los cromatógrafos de HPLC es la bomba.

Las bombas para HPLC deben cumplir ciertos requisitos fundamentales:

- Deben producir presiones estables hasta 6000 psi.
- Deben mantener el flujo libre de pulsaciones
- Deben generar intervalos de caudales de flujo (0,1 a 10 ml/min)
- Deben permitir un control y reproducibilidad del flujo de solvente

- Sus componentes deben ser resistentes a la corrosión ⁸

Tipos de Envases para las soluciones farmacéuticas:

Envase primario. Recipiente o material que está en contacto con el medicamento.

El material del envase primario de un medicamento con un fármaco fotosensible, debe proporcionar protección a la luz y para demostrar que el producto es estable: Evaluar un lote conservado bajo condiciones de luz natural o de luz artificial que semejen las condiciones naturales, durante un periodo de tres meses con análisis inicial y final

Envase secundario. Material de empaque dentro del cual se coloca el envase primario.

El acondicionamiento de los medicamentos reviste tanta importancia como otros pasos de la producción y la firma productora se auto obliga a que en todas circunstancias, lleguen los mismos al consumidor en las mejores condiciones de conservación y estabilidad.

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

El vidrio es el material más importante para la dispensación de medicamentos.

⁸ ¿Qué es Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC)?
http://www.quiminet.com.mx/art/industrias_sector_env.php

El mismo responde plenamente a las necesidades de conservación de todas las características del producto medicinal, ya sea en estado sólido o líquido.

Estas cualidades derivan de sus propiedades intrínsecas, además existe la posibilidad de modificar sus características según las aplicaciones, lo que pone a disposición una vasta gama de soluciones, es decir, variando su composición es posible ajustar su conducta química, disminuir la transmisión de radiaciones, atenuar la liberación de álcali reemplazando por ejemplo, el óxido de sodio por otros óxidos, etc.

La resistencia de los vidrios a las soluciones acuosas depende de diferentes factores, entre ellos:

- La naturaleza de la solución que se halla en contacto con el vidrio y en especial su pH.
- La composición del vidrio y los tratamientos a los que halla sido sometido.

Se ha comprobado que las soluciones alcalinas poseen un efecto agresor considerablemente mayor que las ácidas. Vale recordar que las soluciones hidroalcohólicas poseen un pH ligeramente ácido.

□ Condiciones de almacenamiento

El tiempo de conservación se determina siempre en relación con la temperatura de almacenamiento. Si los lotes de un producto tienen diferentes características de estabilidad, el tiempo de conservación propuesto deberá basarse en la estabilidad del menos estable, a menos que haya razones de peso para hacerlo de otra manera.



Los resultados de los estudios de estabilidad, incluidas las características físicas, químicas, microbiológicas y biofarmacéuticas del medicamento, según sea necesario se evalúan con vistas a establecer un tiempo de conservación preliminar.

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

- Manténgase en condiciones normales de almacenamiento: locales secos, bien ventilados a temperatura de 15 a 25 °C en determinadas condiciones climáticas hasta 30 °
- 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 congelación).
- Manténgase por debajo de -18 °C (congelación potente).

Los estudios predictivos de estabilidad se hacen manejando generalmente la temperatura como variable generadora de la degradación del principio activo. Otros factores cotidianos y contextuales que técnicamente podrían asociarse para aumentar o reducir este proceso no se pueden considerar por su carácter azaroso. El único aspecto más o menos predictor son las temperaturas en las zonas geográficas y las condiciones de almacenamiento; ambas, desafortunadamente en muchas ocasiones, fuera del control humano, una por su carácter caótico y las otras por las difíciles condiciones tecnológicas y financieras que prevalecen en muchos de los mal llamados "países en vías de desarrollo".

- Freezer: es cualquier temperatura mantenida termostáticamente entre -25 °C y -10 °C.
- Frío: es cualquier temperatura que no exceda 8 °C.
- Heladera o refrigerador: es un lugar fresco donde la temperatura se mantiene termostáticamente entre 2 °C y 8 °C.
- Fresco: se define como cualquier temperatura entre 8 °C y 15 °C.
- Temperatura ambiente: es la temperatura del área de trabajo.
- Temperatura ambiente controlada: es la temperatura mantenida termostáticamente entre 20 °C y 25 °C (rango 15 °C y 30 °C).
- Cálido: es cualquier temperatura entre 30 °C y 40 °C.
- Calor excesivo: es cualquier temperatura por encima de 40°C⁹

⁹ Estabilidad de productos farmacéuticos

<http://www.ranf.com/pdf/anales/2005/0105.pdf#search=%22estabilidad%20de%20medicamentos%22>

El proceso de selección de la muestra para el estudio es de singular importancia. Para esto se tienen en cuenta los siguientes conceptos de muestreo:

Métodos De Muestreo

Es el proceso por el cual se seleccionan los individuos que formarán una muestra.

Para que se puedan obtener conclusiones fiables para la población a partir de la muestra, es importante tanto su tamaño como el modo en que han sido seleccionados los individuos que la componen.

El tamaño de la muestra depende de la precisión que se quiera conseguir en la estimación que se realice a partir de ella. Para su determinación se requieren técnicas estadísticas superiores, pero resulta sorprendente cómo, con muestras notablemente pequeñas, se pueden conseguir resultados suficientemente precisos. Por ejemplo, con muestras de unos pocos miles de personas se pueden estimar con muchísima precisión los resultados de unas votaciones en las que participarán decenas de millones de votantes.

Para seleccionar los individuos de la muestra es fundamental proceder aleatoriamente, es decir, decidir al azar qué individuos de entre toda la población forman parte de la muestra.

Si se procede como si de un sorteo se tratara, eligiendo directamente de la población sin ningún otro condicionante, el muestreo se llama aleatorio simple o irrestrictamente aleatorio.

Cuando la población se puede subdividir en clases (estratos) con características especiales, se puede muestrear de modo que el número

de individuos de cada estrato en la muestra mantenga la proporción que existía en la población. Una vez fijado el número que corresponde a cada estrato, los individuos se designan aleatoriamente. Este tipo de muestreo se denomina aleatorio estratificado con asignación proporcional.

Las inferencias realizadas mediante muestras seleccionadas aleatoriamente están sujetas a errores, llamados errores de muestreo, que están controlados. Si la muestra está mal elegida —no es significativa— se producen errores sistemáticos no controlados.

Muestreo

El diseño de muestra o diseño de encuesta especifica el método de obtención de la muestra.

El diseño no especifica la forma de recolectar o medir los datos reales. Especifica únicamente el método de recolección de los objetos que contienen la información requerida. Estos objetos se llaman elementos.

Un elemento es un objeto del cual se toma una medición.

Los elementos pueden ocurrir individualmente o en grupos en la población. Un grupo de elementos, como una familia o una caja de cerillos se llama unidad de muestreo.

Las unidades de muestreo son colecciones disjuntas de elementos de la población. En algunos casos una unidad muestral esta constituida por un solo elemento.

Para seleccionar una muestra aleatoria de unidades de elementos muestrales, es necesaria una lista de todas las unidades muestrales contenidas en la población. Esta lista se le denomina marco muestral.

Un marco muestral es una lista de unidades muestrales.

Como Seleccionar Una Muestra Aleatoria

Al seleccionar una muestra aleatoria de n mediciones de una población infinita de N mediciones, si el muestreo se lleva a cabo de forma que todas las muestras posibles de tamaño n tenga la misma probabilidad de ser seleccionadas, el muestreo se llama aleatorio y el resultado es una muestra aleatoria simple¹⁰.

¹⁰ Muestreo Aleatorio simple. <http://html.rincondelvago.com/metodos-de-muestreo.html>

5.3. MARCO GEOGRAFICO

El presente Proyecto se encuentra ubicada en el **marco geográfico** de la Costa Caribe Colombiana, Distrito de **Barranquilla**, departamento de Atlántico para la empresa manufacturera de medicamentos PROCAPS S.A. Ubicada en la zona Industrial de la Vía 40, su dirección exacta es: Calle 80 N° 78 B – 201, Barrio Paraíso.

Barranquilla situada sobre el mar Caribe, es la puerta de salida al exterior de los productos de mayor explotación del departamento. La población alcanza su mayor densidad en los municipios de Barranquilla, Soledad y Malambo, donde está concentrada la mayor parte de las actividades económicas. El departamento del Atlántico es un dinámico centro industrial, comercial y de servicios de Colombia; territorio cuna de compañías, tales como: de aviación, teléfonos y correo, representativas de la economía nacional, algunas de las cuales son líderes en Colombia. Zona Franca de Barranquilla cuenta actualmente con un área desarrollada de 1'000.000 m² al lado del Terminal marítimo y fluvial, goza de la ventaja de estar ubicada a sólo 30 metros del puerto y muelle de embarque de la ciudad. Con el interior del país, Barranquilla esta por la troncal del Caribe, a una hora 25 minutos de la ciudad de Santa Marta y de Cartagena, por la Autopista al Mar, a una hora y 25 minutos o por la carretera de La Cordialidad, a una hora y 50 minutos.

5.4. MARCO CONCEPTUAL

- **ENVASE:** Recipiente que se utiliza en la Industria de medicamentos para envasar la medicina fabricada, Acción y efecto de envasar, todo lo que envuelve o contiene artículos de comercio para conservarlos y/o transportarlos.
- **MEDICAMENTO:** Sustancia que se administra con fines curativos o preventivos de una enfermedad, pueden ser líquidos o sólidos.
- **FRASCO AMBAR:** Frascos o envases de color amarillo o marrón para evitar cambios en los medicamentos o en lo que aquí se envase.
- **ADHERENCIA:** Es la utilización de goma especial para adherir las etiquetas al envase.
- **ENVASE PRIMARIO:** Todo envase diseñado para constituir el punto de venta unidad de venta destinada al consumidor final.
- **ENVASE SECUDARIO:** Todo envase diseñado para constituir el punto de venta de una agrupación de venta a un número determinado de unidades.
- **EMBALAJE:** Es el objeto destinado a envolver o a contener temporalmente, un producto o conjunto de productos durante su manipulación.

5.5. MARCO LEGAL

Todo envase diseñado para constituir el punto de venta de una unidad de venta determinada al consumidor o usuario final debe cumplir con los reglamentos y decretos establecidos por los entes encargados de las Salud, Medicamentos y alimentos.

Laboratorios Procaps en cumplimiento con estas normas tiene presente.

El decreto 677 de 1995 rige las normas para la fabricación, envase, comercialización, etc., de productos farmacéuticos, naturales, alimenticios, para el hogar, etc.; el cual cuenta con un ente regulador denominado Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). También existe otro ente regulador muy importante, que es el de DISTRISALUD quienes hacen que se cumplan las normas establecidas por decreto.

De manera opcional PROCAPS, cuenta y cumple a cabalidad con otros entes reguladores como son:

Normas ICONTEC (Instituto Colombiano de Normas técnicas) Es la entidad encargada de certificar las normas de calidad y certificación de Empresas y trabajos, también se encarga de ciertas normas de presentación a trabajos y cartas hechos en computador o cualquier otro medio.

Normas ISO (Organización Internacional y Estandarización) Desarrolla, coordina y promueve estándares de parte del sector empresarial. Los estándares de ISO incluyen las especificaciones técnicas del producto, los procedimientos y las pautas en los servicios, el personal y los estándares para el sistema de Calidad.

Norma OSHA: Esta norma fue creada para prevenir pérdida de productividad, sueldos, salarios, gastos médicos y compensaciones por lesiones.

Una de las responsabilidades de la OSHA es desarrollar y hacer cumplir de manera obligatoria las Normas de Seguridad e Higiene, estas Normas caen en 4 categorías principales:

- Industria
- Marítima
- Construcción
- Agricultura

Estas Normas cubren el lugar de trabajo, el equipo y la maquinaria, el material de las fuentes de poder, los procesos, la ropa de protección, los primeros auxilios y los requerimientos administrativos.

Norma ISO 14000, que es un sistema de estándares ambientales administrativos. Los estándares pueden ser aplicados o implementados en toda la organización o sólo en partes específicas de la misma (producción, ventas, administración, transporte, desarrollo, etc.). No hay una actividad industrial o de servicios específicos a la que aplicar esas normas.

Lo primero que se debe conocer para optar a la calificación de ISO 14000 es en qué fallos incurre la empresa para saber dónde se puede mejorar. Es decir, se hace casi imprescindible que la empresa se someta a una auditoria ambiental que caracterice adecuadamente los efluentes.

6. DISEÑO METODOLOGICO

6.1 TIPO DE ESTUDIO

El tipo de estudio utilizado para este Proyecto es “Explicativo”. Tercer nivel de conocimiento, orientada a la comprobación de hipótesis causales.¹¹ Los estudios a la comprobación de hipótesis causales pueden definirse en el nivel explicativo y su realización supone el ánimo de contribuir al desarrollo del conocimiento investigativo, razón por la cual el rigor científico se constituye en pilar fundamental para su elaboración.

El estudio explicativo se orienta a comprobar hipótesis de tercer grado; esto es, identificación y análisis de las causales (variables independientes) y sus resultados, los que expresan en hechos verificables (variables dependientes). Por ello, se hace importante el establecimiento de variables en las cuales exista un grado de complejidad cuya ocurrencia y sus resultados determinen explicaciones que contribuyan al conocimiento científico.

Los estudios de este tipo implican esfuerzos del investigador y una gran capacidad de análisis, síntesis e interpretación.¹²

¹¹ Méndez, Carlos E., Metodología 2da Edición, Mc Graw Hill, Colombia, 1999 P.122.

¹² Méndez, Carlos E., Metodología 2da Edición, Mc Graw Hill, Colombia, 1999 P.127-128.

6.2 METODO DE INVESTIGACION

El método de investigación empleado para el presente estudio es la Observación. El método de Observación es el proceso de conocimiento mediante el cual se percibe deliberadamente ciertos rasgos existentes en el objeto de conocimiento.

La Observación es un procedimiento importante en la investigación científica, puede entenderse como “el proceso mediante el cual se perciben deliberadamente ciertos rasgos existentes en la realidad por medio de un esquema conceptual previo y con base en ciertos propósitos definidos generalmente por una conjetura que se quiere investigar”.

Observar es advertir los hechos como se presentan de una manera espontánea y consignarlos por escrito. La observación como procedimiento de investigación puede entenderse como: “ El proceso mediante el cual se perciben deliberadamente ciertos rasgos existentes en la realidad por medio de un esquema conceptual previo y con base en ciertos propósitos definidos generalmente por una conjetura que se quiere investigar”.¹³

La observación supone unas condiciones en su empleo. Estas son:

1. Debe servir para lograr los resultados de los objetivos planteados en la investigación.

¹³ A.L. Cervo y P. A. Bervian, Op. Cit., P.19

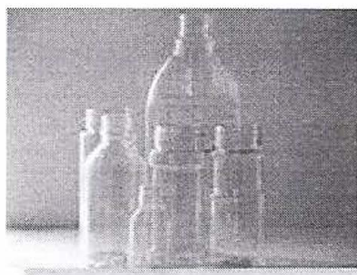
2. Debe ser planteada de una manera sistemática. El investigador debe definir qué quiere observar y cuáles son sus posibles resultados.
3. Debe ser controlada sistemáticamente por el investigador y está relacionada con proposiciones teóricas referidas al objeto de investigación.¹⁴

¹⁴ Méndez, Carlos E., Metodología 2da Edición, Mc Graw Hill, Colombia, 1999 P.131, 133, 134.

CAPITULAJES DE LOS OBJETIVOS

- Definir cuáles son las incidencias del envase de vidrio transparente utilizado anteriormente en los cambios en el principio activo de los medicamentos, las variaciones en sus características físico-químicas y el desprendimiento de la etiqueta.

Para realizar las mejoras al diseño del envase de los productos líquidos que se fabrican en Procaps S.A., se requiere definir en primer a instancia qué características del envase actual están ocasionando los cambios en el principio activo de los medicamentos, las variaciones en sus características físico-químicas y el desprendimiento de la etiqueta.



El envase actual empleado para las presentaciones líquidas de 10ml, 20 ml, 60 ml, 100 ml y 120 ml es un frasco de vidrio, material duro, frágil y transparente que ordinariamente se obtiene por fusión a unos 1,500 °C de arena de sílice (SiO_2), carbonato sódico (Na_2CO_3) y caliza (CaCO_3), incoloro.

De igual forma debe tenerse en consideración las características fundamentales de la medicina que se va a envasar, estableciendo si estas contienen componentes que puedan reaccionar con la luz y la temperatura, características químicas de PH, solubilidad y el tipo de envasado que requiera (en frío, caliente o a temperatura ambiente), es

decir todas las características que permitan definir claramente el medicamento a envasar.

Para analizar la incidencia de este envase en el estado del producto terminado se partirá de la observación de frascos de medicamentos cuyos envases presentaron problemas y cambios en su aspecto físico. Los frascos que se someten al estudio son recolectados en forma aleatoria teniendo en cuenta los criterios definidos por las tablas de Aceptación y Rechazo Military Standard que utilizan los inspectores de calidad de Procaps S.A. para selección una muestra aleatoria.

El tamaño de la muestra aleatoria se establece de acuerdo al tamaño del lote almacenado en la bodega de productos listos para comercialización. Para el lote escogido de 2000 unidades la muestra a seleccionar es 315 unidades, para aceptar o rechazar el lote se tiene en cuenta las tablas de muestreo (Tablas Military Estandard) internas de la empresa como son:

El lote para defectos Críticos: Se aceptan con 0 unidades y se rechazan con 1 unidad encontrada en el muestreo.

El lote para defecto Mayor: Se el acepta el lote con 1 unidades defectuosas y se rechaza con 2 unidad defectuosa encontrada en la inspección.

Para defecto Menor: se acepta con 5 unidades defectuosas encontradas y se rechaza con 6 unidades encontradas en la inspección del lote.

Para defectos Leves: Se rechaza con 21 unidades defectuosas encontradas en la inspección y se rechaza con 22 unidades defectuosas encontradas en la inspección del lote.

Estas muestreos son con un tipo de inspección normal y se utiliza la letra K para el tamaño de el lote.

Para mayor claridad y mejor explicación favor ver anexo # 4.

La inspección de los frascos seleccionados es realizada por funcionarios entrenados del Departamento de Control de Calidad de la empresa. Los Inspectores de Procesos realizaron un proceso detallado de observación y clasificación de las unidades de la muestra. Los datos se ordenaron de acuerdo a su estado con los criterios establecidos por Control de Calidad de la siguiente manera:

- Defecto Critico: Es el defecto de mayor gravedad por que afecta e impide la utilización del producto envasado o almacenado. Estos defectos son: Alteración en la composición del medicamento.
- Defecto Mayor: Este defecto es el que es muy notorio pero no impide la utilización del producto.
- Defecto Menor: Es un defecto que es perceptible pero que no afecta su utilización o consumo, en este caso el defecto es físico. Cambio en sus características físicas, como granulación y sedimentación, y cambios leves de color.
- Defecto Leve: es un defecto que es poco perceptible y por supuesto no impide la utilización o consumo en lo mas mínimo. Imperfecciones del frasco.

Los resultados obtenidos luego de la inspección de los frascos permitieron clasificarlos, para su contabilización y ordenamiento, según los siguientes defectos que presentaban:

- Cambios en el principio activo

- Precipitación que alcanza la tercera parte del contenido total del frasco.
- Variación en la coloración de la medicina.
- Presencia de grumos.

Los resultados son los que se muestran en la siguiente tabla:

Tabla de Resultado No. 3 Clasificación y conteo de frascos		
Defectos del producto	Cantidad	% Porcentaje
Cambios en el principio activo	41	15.16
Precipitación $\geq 1/3$ contenido del frasco	141	49.35
Variación en la coloración	98	26.47
Grumos	35	8.99
Total	315	100%

Del total de 315 que fue el tamaño de la muestra seleccionada, el 63%, es decir 315 presentaban desprendimiento total o parcial de la etiqueta.

Se realizaron estudios preliminares utilizando envases de vidrio color ámbar tipo rosca, pero conservado el mismo diseño anatómico. Los ensayos de sometimiento del envase a envejecimiento acelerado, consistieron en la utilización de Incubadoras con temperaturas de 37 °C para los productos que se les acelera el envejecimiento a 1 mes; de 45 °C para los envejecimientos acelerados a 3 meses; 50 °C para los envejecimientos acelerados a 6 meses y 65 °C a los ensayos que representan 1 año. Este proceso se efectuó en tiempos aproximados a la realidad de un envejecimiento natural que requiera cada principio activo de los medicamentos. El envejecimiento en forma Natural consiste en

colocar los medicamentos en los correspondientes envases, asignarlos en unas cabinas a temperatura ambiente y esperar el tiempo real para observar el comportamiento de los principios activos en los tiempos estipulados de 1, 3,6, y 1 año.

Estos datos y muestras fueron presentados al Departamento de Investigación y Desarrollo, así como al Departamento de Estabilidad para que el personal de estos departamentos realizaran los estudios y ensayos que determinaran la influencia del material del envase en los defectos presentados.

El Departamento de Investigación y Desarrollo realizó pruebas de formulación a las medicina para establecer las variaciones que se presentaron en el principio activo y a qué factor obedecieron. Las pruebas realizadas son: Cromatografía líquida, Espectrofotometría, Pruebas de Densidad y PH. Estas pruebas permitieron concluir que:

- La medicina sufrió variaciones por ser fotosensible, sufriendo cambios en su principio activo que ocasiona Defecto Grave en el producto terminado.
- El producto sufrió precipitación en algunos casos de la tercera parte del total del producto, debido al aumento de la temperatura ocasionada por los efectos de la luz.
- Los gránulos y la variación de la coloración obedeció al envejecimiento prematuro del producto por su exposición directa a cambios de temperatura y luz.

- El desprendimiento de la etiqueta no obedece a ninguna característica inherente al recipiente que contiene al medicamento, sino por deficiencia en la eficacia del pegamento utilizado para adherir las rotulaciones.

Los resultados emitidos por las pruebas aplicadas por el Departamento de Investigación y Desarrollo, permitieron confirmar que el envase estaba permitiendo la exposición directa a la luz, el aumento de la temperatura del medicamento y el consiguiente deterioro de las características originales del producto.

- Establecer las mejoras que debe tener el nuevo diseño del envase para garantizar la conservación original de los medicamentos.

Para determinar cual es el envase mas apropiado para almacenar los medicamentos en forma liquida que se fabrican en Procaps S.A., se solicitó la asesorías sobre envases, empaques y embalajes de medicamentos al personal especializado de la empresa, quienes a su vez contrataron los servicios del Ingeniero Carlos Castellano A., quien es el Jefe de el Fondo de Promoción de Exportaciones y cuenta con especializaciones en envases y embalajes de todo tipo.

La información recopilada y las asesorías antes mencionadas permitieron definir que la transparencia del frasco era el causante principal de los defectos que venían presentando y que la forma y método de rosca utilizados para el cierre del frasco cumplían con los requisitos.

Teniendo en cuenta lo anterior se observó que el vidrio coloreado podría ofrecer protección de la luz al contenido de un envase en diferentes grados dependiendo del color. En la región crítica de los rayos ultravioleta (250 a 490 n.m.) solo el ámbar y el rojo son realmente efectivos. En la industria farmacéutica, la luz ultravioleta puede activar ciertos ingredientes o causar la degradación o pérdida de potencia de productos fotosensitivos.



Se selecciona entonces el envase de vidrio Tipo I, de color ámbar ya que esta clase de material ofrecen mayor protección contra la luz y la temperatura.

Se conservará el diseño original debido a que este es muy practico y fácil de manipular, por otra parte las máquinas envasadoras y las maquinas etiquetadoras están diseñadas para este tipo de frascos de forma tubular con boca tipo rosca.

La empresa que cuenta con mayor experiencia en la fabricación de frascos y envases de este tipo se conoce con el Nombre de PELDAR S.A.

Una vez contactada esta empresa por el Departamento de compras, se hizo la requisición y compra de los materiales bajo las especificaciones establecidas.

La principal función del envase seleccionado y comprado en Peldar S.A. es la de “conservar el producto”, a demás este frasco cumple con las características que debe tener un buen envase como son:

- Amplia posibilidad de contener el producto, en este caso el medicamento.
- Permite su Identificación.
- Es adecuado a las necesidades del consumidor en términos de Tamaño, Ergonomía, Calidad, Reciclabilidad, etc.
- Se ajusta a las unidades de carga y distribución del producto.
- Se adapta a las líneas de fabricación y envasado de medicamentos y en particular se adapta con las líneas de envasado automático.
- Cumple con las legislaciones vigentes.
- Su precio es adecuado a la oferta comercial que se realiza del producto.

- Es resistente a las manipulaciones, transporte y distribución comercial.

Con los datos que se obtengan de los Departamentos de Investigación y Desarrollo junto con el de Estabilidad son favorables y teniendo en cuenta esta información y la gama de características positivas que presenta los envases que tomamos como referencia, se observa que se realizaron exitosamente las mejoras al diseño que garantizaron la conservación de los productos.

3

- Garantizar las principales funciones del envase, como son las de conservar el producto, que cumplan con las legislaciones vigentes, que sea resistente a las manipulaciones, transporte y distribución comercial.

Una vez que el Departamento de Compras de Procaps S.A. suministró los envases con las nuevas especificaciones, se procedió a utilizarlos para envasar la medicina fabricada con las mismas características y especificaciones con las que se trabajó en la anterior producción, la cual presentó los problemas antes mencionados.

La medicina se envasará en frascos de diferente referencia así:

- 50 Frascos con volumen de 10 ml
- 50 Frascos con volumen de 20 ml
- 50 Frascos con volumen de 60 ml
- 50 Frascos con volumen de 100 ml
- 50 Frascos con volumen de 120 ml

De esta producción se tomarán 25 unidades por cada referencia y se entregarán al Departamento de Investigación y Desarrollo, esto con la finalidad que se le realicen las diferentes pruebas, ensayos y análisis para corroborar que estos envases son los adecuados para el almacenamiento de medicina en forma líquida.

La parte restante de la producción se entregará al Departamento de Estabilidad para que se le realice las pruebas de envejecimiento clasificadas de la siguiente manera:

- Envejecimiento Acelerado con periodos de tiempo de 3, 6, y 12 meses.
- Envejecimiento Natural con periodos de tiempo iguales a los de el envejecimiento acelerado. (Ver anexos 1, 2 y 3).

Estas son las pruebas de mayor confianza para determinar que los materiales utilizados para el proceso de almacenamiento de medicamentos es el adecuado.

- Departamento de Investigación y Desarrollo:

Desarrollar productos farmacéuticos eficaces, seguros y puros cumpliendo con las mas estrictas normas de calidad (BPM , ISO 9000/2000) requeridos por nuestros clientes Internos (Áreas comerciales y NN) para que ellos puedan satisfacer y superar las expectativas de nuestros clientes externos, manteniendo una gestión de protección ambiental y el enfoque de prevención de la contaminación de los componentes ambientales

- Departamento de Estabilidad:

- Estudios acelerados de estabilidad:

El proceso de estabildades se realiza sometiendo el producto a condiciones anormales de almacenamiento (40°C/75% HR), o condiciones de stress, para en corto tiempo (3 o 6 meses) tener información sobre el comportamiento físico-químico del producto y predecir lo que sucedería en condiciones normales de almacenamiento y así establecer su periodo de vida útil.

- Estudios a largo plazo o naturales de estabilidad:

Son estudios que se realizan en condiciones normales de almacenamiento (40°C / 75% HR) en las que realmente se almacenara el producto. Se conducen hasta el tiempo que se desee demostrar que el producto mantendrá todas sus características dentro de especificaciones.

En lo que compete a nuestra investigación estos Departamentos fueron nuestro principal apoyo para poder demostrar que el envase que se escogió para el desarrollo del proyecto es el ideal para el almacenamiento de las medicinas líquidas que se fabrican en PROCAPS S.A.

- Establecer las mejoras que debe tener el nuevo diseño del envase para evitar el desprendimiento de las etiquetas y la consecuente confusión de los productos.

Como las pruebas demostraron que el desprendimiento de la etiqueta no obedece a ninguna característica inherente al recipiente que contiene al medicamento, sino por deficiencia en la eficacia del pegamento utilizado para adherir las rotulaciones, así como el material mismo de las etiquetas, se procede a selección de nuevos proveedores.

Para el desprendimiento de las etiquetas se realizaron diferentes pruebas con pegantes de diferentes características. Los pegantes con los ensayos de envejecimiento aplicados se cristalizaron desprendiéndose todas las etiquetas. Se compró la goma recomendada por esta empresa, se ensayó en diferentes envases, los envases en los que se ensayó el pegante fueron en envases de 10 ml, 20 ml, 60 ml, 100 ml y 120 ml, que son los que mas se comercializan en Procaps. A estos frascos se les realizó pruebas de desprendimiento de etiqueta y salieron con una buena aceptación pero se necesita mejorar mas la adherencia de las etiquetas en los frascos.

La empresa que garantizó excelente Calidad para la elaboración de etiquetas se conoce con el Nombre de Industrias FABRIMAR, la cual cuenta con las maquinarias especializadas para la fabricación y diseño de todo tipo de etiquetas.

Una vez contactada esta empresas, se les solicita el pedido y compra de los materiales bajo las especificaciones establecidas.

La medicina se envasará y se etiquetaran utilizando pegante llamado Cascol en frascos de diferente referencia, para someterlos a las mismas pruebas de envejecimiento y estabilidad a que se habían sometido las muestras anteriores.

7. PARTICIPANTES DE ESTE PROYECTO

Laboratorios Procaps solicitó y contrató personal con amplios conocimientos en envases, etiquetas, materiales y todo lo que se relacionara con lo que es envase de medicamentos.

A continuación relacionamos por departamentos las personas que hacen parte del proyecto.

DEPARTAMENTO DE PRODUCCION:

- Supervisor de Producción: Dra. Roció Utria.
- Operarios: José García, Álvaro Alguarín. Rafael Ramos y Andrés Rebolledo.
- Fabricación de Medicina: Julio Bermejo y Enrique Miranda.
- Operarios de máquinas: Juan García, Jorge Ochoa Y Álvaro Pérez.
- Empacadoras: Ana Contreras, Rosa Parejo, Mónica Jaramillo.

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION Y DESARROLLO:

- Jefe del Departamento: Ingeniero Raúl Bello
- Coordinador: Jorge Gómez
- Analistas: Javier Jiménez, Martha Barrios, Janeth Torres.
- Auxiliares: Nelly Ospino, Omar Castellanos.

DEPARTAMENTO DE VALIDACIÓN:

- Jefe del Departamento : José Acosta
- Analistas: Efraín Santiago, Roberto Pertuz
- Auxiliares: Miriam Martínez, Pablo Escalante

CONTRATISTAS Y AUXILIARES:

- Ingenieros: Nancy Torres, Dainer Vásquez Y Jennifer Quintero.
- Auxiliares: José Jinete, Maribel Patiblanco, Ricardo Alean.

PROVEEDORES:

- Industrial Peldar Limitada.
- Tapas la Libertad.
- Industria Disprogomil.
- Industrias Goma gomil.
- Escala Impresores.
- Visión Impresores.

8. RECURSOS DISPONIBLES

Contamos con el respaldo de las directivas, así como del personal técnico y especializado de Procaps S.A., para desarrollar este Proyecto.

A continuación presentamos un esquema de los materiales utilizados para llevar a cabo el desarrollo del programa de envase y etiquetado de los productos medicinales en forma líquida.

Tabla No. 4

ENVASE TIPO VIDRIO COLOR AMBAR			
CLASE	REFERNCIA	CANTIDAD SOLITADA	COSTO UNIDAD
ENVASE	10 ml	5000 UND	\$ 240. 00
ENVASE	20 ml	2000 UND	\$ 193.89
ENVASE	60 ml	5000 UND	\$ 176.55
ENVASE	100 ml	10000 UND	\$ 224.36
ENVASE	120 ml	20000 UND	\$ 336.58

Tabla No. 5

ETIQUETA PARA IDENTIFICAR LOS PRODUCTOS			
CLASE	REFERNCIA	CANTIDAD SOLITADA	COSTO UNIDAD
ETIQUETA	10 ml	5000 UND	\$99.00
ETIQUETA	20 ml	2000 UND	\$125.20
ETIQUETA	60 ml	5000 UND	\$165.33
ETIQUETA	100 ml	10000 UND	\$180.50
ETIQUETA	120 ml	20000 UND	\$ 189.36

Tabla No. 6

PEGANTE CASCOL PARA ETIQUETAS	
REFERENCIA	COSTO POR KILO
TANQUE POR LITRO	\$ 132.500

9. CRONOGRAMA

PROGRAMA DE VALIDACIÓN DE PROCESOS DE ENVASE Y ETIQUETADO AÑO 2007

PROGRAMA DE ANALISIS DE ENVASE Y ETIQUETADO AÑO 2007													
Nº	DESCRIPCIÓN	CRONOGRAMA											
		Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
1	Alistamiento de la maquina para envase y etiquetado de la medicina liquida												
2	Envase y etiquetado de de medicamentos líquidos (Dimetapp,Acetaminofen, Metronidazol, Pamox)												
3	Inspecciones de Medicina envasada y etiquetada												
4	Seguimiento y toma de muestras en forma aleatoria para estudios de Estabilidad												
5	Validación de los productos envasados y etiquetados												
6	Validación de el producto Dimetapp (gotas pediátricas, liquido y junior)												
7	Validación de el producto Trimetoprin-Sulfametaxol suspensión												
8	Entrega de resultados de los análisis de Validación de los productos envasados												
9	Entrega de datos estadísticos de las inspecciones realizadas en forma aleatoria												
10	Determinación de envases a utilizar en forma definitiva para el almacenamiento de la medicina												
11	Disposición final de la implementación del proceso de envase y etiquetado en PROCAPS												

10. CONCLUSIONES

Podemos concluir que en la elaboración de este proyecto ampliamos nuestros conocimientos en cuanto a lo que es la rama Industrial y Farmacéutica, manejo del empaque, embalaje, manejo del producto, aprendimos también varias de las técnicas que se deben utilizar en control de calidad para aceptar o rechazar un producto cuando no cumple con las especificaciones adecuadas; como también, adquirimos conocimientos en la fabricación de un producto medicinal.

Aprendimos la forma como se toman muestras para ser analizadas en los departamentos de Aseguramiento de la Calidad.

Gracias a la colaboración que recibimos por parte de los departamentos de Investigación y Desarrollo y de Validación, pudimos comprobar la importancia de tener estos grupos al interior de una empresa, puesto que facilitan el estudio y la toma de decisiones.

La realización de la investigación valida los conocimientos aprendidos en el transcurso de los semestres en el área de Investigación, así mismo ampliar la capacidad investigativa, y en la adquisición de nuevas experiencias que proponen estimular la vocación profesional y emprendedora en el distrito de Barranquilla.

Una vez realizados todos estos estudios se llegó a la conclusión que el envase que se estaba utilizando no era el apropiado, se comenzó a utilizar entonces el envase tipo botella de vidrio, color ámbar, dando resultados muy positivos para los medicamentos.

Es de vital relevancia para toda persona que profesionalmente se esta formando, la satisfacción de los logros obtenidos a lo largo del proceso de investigación, por lo cual todo conocimiento adquirido obliga a cada uno de nosotros ha demostrar con hechos que lo aprendido tiene valor incalculable, puesto que la educación que recibimos representa el enlace hacia el desarrollo como personas integras, para vencer el camino que viene en el futuro.

Dentro de este proyecto en cada punto desarrollado por cada uno de sus integrantes encontramos que la pauta que marca un hito en el estudio se fundamenta en el planteamiento del problema, por que allí surgen los interrogantes que se determinan como punto de partida para la que se debe tener una basta información, ya sea de tipo primaria o secundaria que respalde el contenido intrínseco del proyecto. De aquí surge también el desarrollo de las actividades e investigaciones por ser quienes definen la finalidad principal del planteamiento del problema.

11. RECOMENDACIONES

- Todo el material que se emplee para el envasado deberá almacenarse en condiciones de limpieza. El material deberá ser apropiado para el producto y las condiciones previstas de almacenamiento, y no transmitir al producto sustancias objetables que lo alteren y lo hagan riesgoso, en cantidades que excedan los límites aceptados por la Secretaría de Salud. El material de envasado deberá conferir una protección apropiada contra la contaminación.
- Los recipientes no deberán haber sido utilizados para ningún fin previo al envasado, que pueda dar lugar a contaminación del producto. Siempre que sea posible, los recipientes deberán inspeccionarse inmediatamente antes de su uso a fin de tener la seguridad de que se encuentran en buen estado y, en casos necesarios limpios y saneados. Cuando se laven, deberán escurrirse bien antes del llenado. En el área de envasado sólo deberá manejarse el material de envase necesario para uso inmediato.
- El envasado deberá hacerse en condiciones que no permitan la contaminación del producto.
- Identificación de lotes. Cada recipiente deberá estar permanentemente codificado para identificar la fábrica productora y el lote. Se entiende por lote una cantidad definida de productos producida en condiciones esencialmente idénticas.
- Registros de elaboración y producción. De cada lote deberá llevarse un registro continuo, legible y con la fecha de los detalles pertinentes de elaboración. Estos registros deberán conservarse

por lo menos durante un período que no exceda la duración que se tenga señalada como vida de anaquel, en caso de necesidad específica, se llevarán los registros por dos años.

- El embalaje de los productos, deberá de llevar una codificación con el objeto de garantizar la identificación de los mismos en el mercado.

12. BIBLIOGRAFÍA

- Documento de Proexpor
Fondo de Promoción de Exportaciones
Autor: Carlos Castellano A.
Páginas: Desde la N° 7 hasta la N° 10

 - Envases y Embalajes de Vidrio
Autor: Gunter Kuhne
Páginas: Desde la N° 11 hasta la N° 18

 - El proceso de la Investigación
Autor: Mario Tamayo y Tamayo
Páginas: Desde la N° 72 hasta la N° 130

 - Internet Microsoft Explorer:

 - http://www.monografias.com/trabajos_7/inci/inci.shtml

 - <http://www.lafacu.com/apuntes/educacion/metodologiaedinvestigacion>

 - <http://www.eswikipedia.org/wiki/envase>.

 - <http://www.informaciontecnica y editorial>.
-

- Factores a considerar en el diseño de un envase de vidrio
http://www.quiminet.com.mx/art/industrias_sector_env.php
 - <http://www.ranf.com/pdf/anales/2005/0105.pdf#search=%22estabilidad%20de%20medicamentos%2>
 - http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S002576802003000500014&script=sci_arttext
 - <http://www.acfah.org/farmacotecnia/envases1.php#caract>
 - <http://www.elergonomista.com/galenica/ensavos.htm>
 - http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol38_3_04/far10304.htm
-

ANEXOS

ANEXO 1

RESULTADOS DE PRUEBA DE VALIDACIONES

Tabla #3: Estabilidad a Temperatura ambiente 3 Lotes				
No. Lote.	Análisis	Tiempo(meses)		
		T=3	T=6	T=12
0183	Valoración de medicina (%)	97.8	97.3	94.7
	Contenido de humedad(%)	12.8	13.7	13.0
	Ensayo de disolución	Cumple	Cumple	Cumple
0184	Valoración yodométrica	97.4	95.7	94.1
	Contenido de humedad(%)	12.5	14.0	13.0
	Ensayo de disolución	Cumple	Cumple	Cumple
0185	Valoración yodo métrica	98.7	96.5	94.4
	Contenido de humedad(%)	13.3	13.8	12.6
	Ensayo de disolución	Cumple	Cumple	Cumple

ANEXO 2

RESULTADOS DE PRUEBA DE VALIDACIONES

Tabla #2: Estabilidad acelerada y Temperatura ambiente.									
Temperatura oC.	Análisis	Tiempo(meses)							
		Inicial	T=1	T=2	T=3	T=4	T=5	T=6	T=22
40	Valoración yodométrica(%)	99.11	98.05	--	--	97.95	--	96.82	--
	Contenido de humedad(%)	13.9	13.4	--	--	13.8	--	13.45	--
75	Valoración yodométrica(%)	99.11	93.39	94.53	93.74	93.2	93.78	--	--
	Contenido de humedad(%)	13.9	13.02	13.7	12.84	13.5	13.53	--	--
Temperatura ambiente	Valoración yodométrica(%)	99.11	--	--	--	--	--	--	92.8
	Contenido de humedad(%)	13.9	--	--	--	--	--	--	13.7

ANEXO 3

RESULTADOS DE PRUEBA DE VALIDACIONES

Tabla #3: Estabilidad a Temperatura ambiente 3

No. Lote.	Análisis	Tiempo(meses)		
		T=3	T=6	T=12
0183	Valoración yodométrica(%)	97.8	97.3	94.7
	Contenido de humedad(%)	12.8	13.7	13.0
	Ensayo de disolución	Cumple	Cumple	Cumple
0184	Valoración yodométrica	97.4	95.7	94.1
	Contenido de humedad(%)	12.5	14.0	13.0
	Ensayo de disolución	Cumple	Cumple	Cumple
0185	Valoración yodométrica	98.7	96.5	94.4
	Contenido de humedad(%)	13.3	13.8	12.6
	Ensayo de disolución	Cumple	Cumple	Cumple



ANEXO 4
TABLA PARA INSPECCION NORMAL

NIVEL DE INSPECCIÓN II				NIVEL ACEPTABLE DE CALIDAD							
				0.01% DEFECTO CRÍTICO		0.25% DEFECTO MAYOR		2.5% DEFECTO MENOR		6.5% DEFECTO LEVE	
CAJAS, CANASTAS, POR TAMAÑO DE LOTE	LETRA CLAVE PARA # MUESTRA	Nº DE CAJAS, CANASTAS A MUESTREAR	UNIDADES A ANALIZAR	AC	RE	AC	RE	AC	RE	AC	RE
2-8	A	2	*	0	1	0	1	0	1	0	1
9-15	B	3	*	0	1	0	1	0	1	0	1
16-25	C	5	*	0	1	0	1	0	1	1	2
26-50	D	8	*	0	1	0	1	0	1	1	2
51-90	E	13	*	0	1	0	1	1	2	2	3
91-150	F	20	*	0	1	0	1	1	2	3	4
151-280	G	32	*	0	1	0	1	2	3	5	6
281-500	H	50	*	0	1	0	1	3	4	7	8
501-1200	J	80	315	0	1	0	1	5	6	10	11
1201-3200	K	125	315	0	1	1	2	7	8	14	15
3201-10000	L	200	315	0	1	1	2	10	11	21	22
10001-35000	M	315	315	0	1	2	3	14	15	21	22
35001-150000	N	500	500	0	1	3	4	21	22	21	22
150001-500000	P	800	1250	0	1	5	6	21	22	21	22
Más de 500000	Q	1250	1250	0	1	7	8	21	22	21	22

*Si las unidades recibidas son menores a 315, revisar el total de unidades.