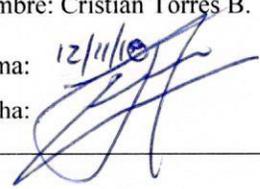
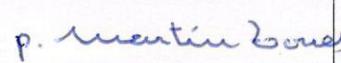


**INFORME DE CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE PRODUCTO
SOLUBAG®.**

PREPARADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
Cargo: Jefe de Investigación y Desarrollo	Cargo: Director Técnico CEQUC	Cargo: Director CEQUC
Nombre: Sebastián Cárdenas V.	Nombre: Cristián Torres B.	Nombre: Mauricio Brintrup H.
Firma: 	Firma:  Fecha: 12/11/18	Firma:  Fecha: 12/nov/2018

Índice

Contenido	Página
1. Objetivos y alcance	2
2. Definiciones y abreviaturas	2
3. Referencias y documentos relacionados	2
4. Equipos y materiales	2
5. Materiales de referencia	3
6. Reactivos y disoluciones	3
7. Descripción de actividades	3
8. Conclusiones	7
9. Anexos	8

1. Objetivos y alcance

El presente informe describe los resultados del análisis de la caracterización fisicoquímica para la muestra de producto Solubag®, solicitado por empresa SoluBag SpA (número de análisis CEQUC 90017). La caracterización fisicoquímica incluye: espectroscopía infrarroja, espectroscopía por RMN de protones y de carbono, solubilidad, pH, pérdida por secado, valor ácido, análisis por ICP-MS, residuo de ignición, sustancias insolubles en agua y solventes residuales.

2. Definiciones y abreviaturas

- 2.1. RMN: Resonancia Magnética Nuclear.
- 2.2. ICP-OES: Espectrometría de Plasma Acoplado Inductivamente.
- 2.3. DAD: Detector de Arreglo de Diodos.

3. Referencias y documentos relacionados. No aplica.

4. Equipos y materiales

- 4.1. Balanza analítica.
- 4.2. Micropipetas.
- 4.3. Matraces de aforo.
- 4.4. Equipo analizador ICP-OES.
- 4.5. Cromatógrafo de gases y HPLC acoplado a DAD.
- 4.6. Equipo pHmetro.
- 4.7. Horno Mufla.
- 4.8. Estufa.
- 4.9. Equipo de espectroscopía infrarroja.
- 4.10. Equipo de RMN.

5. Materiales de referencia.

- 5.1. Alcohol polivinílico USP lote F1H039 (código CEQUC 9228), potencia 100%, fecha de vencimiento 27/07/2023.

6. Reactivos y disoluciones

- 6.1. Agua Deuterada.
6.2. Ácido Nítrico.
6.3. Ácido Sulfúrico.
6.4. Agua Purificada.
6.5. Etanol.
6.6. Soluciones estándar 1000 ppm de metales para análisis por ICP-OES.
6.7. Reactivos para análisis de solventes residuales por cromatografía gaseosa.
6.8. Solución de Hidróxido de Sodio 0,05 N.

7. Descripción de actividades

- 7.1. Descripción de la muestra. La muestra recibida está constituida por fragmentos cortados en forma rectangular de color blanco, áspera al tacto y parcialmente translúcida. En su superficie se aprecian filamentos de color blanco dispuestas en forma aleatoria, conformando una apariencia característica en la muestra.
- 7.2. Solubilidad. Se toma una porción de muestra (5 mg) y se disuelve en 50 mL de Agua Purificada y Etanol a temperatura ambiente. La muestra es insoluble en ambos solventes. Se realiza otra prueba, tomando 30 mg de muestra para disolver en 50 mL de Agua Purificada elevando la temperatura a 75°C, observándose que la muestra se disgrega en trozos de fibra muy delgados. A medida que sube la temperatura, dichas fibras comienzan a

disolverse hasta que a los 90°C (incluso con temperaturas mayores) se aprecia una solución translúcida, libre de partículas visibles.

- 7.3. Espectroscopía infrarroja. En el equipo espectrómetro infrarrojo con transformada de Fourier Bruker modelo Vector 22, se disolvieron 500 mg en 50 mL de Agua a 80°C. Luego, se evapora la solución y se elabora un comprimido con KBr con el residuo seco para la lectura en el espectro infrarrojo desde 200 cm^{-1} hasta 4000 cm^{-1} . Los resultados de la identificación de grupos funcionales son los siguientes:

Frecuencia (cm^{-1})	Grupos funcionales
3500-3200	Estiramiento O-H (señal ancha)
~2800	Deformación enlace C-H grupos alquilo
1087,85	Estiramiento C-O-C
1458,18	Deformación CH_2

La muestra analizada no muestra señales coherentes con el estiramiento del enlace C=O, lo cual demuestra que el polímero en la muestra procesada no experimenta tautomerización ni otra reacción similar (acetilación del grupo hidroxilo). Además, no aparecen señales correspondientes a compuestos aromáticos ni tampoco se evidencia la presencia de aminas y otros compuestos similares.

Para confirmar la identificación de la muestra, se utiliza como referencia el análisis de identificación por IR sobre el estándar USP de Alcohol Polivinílico, masando 5 mg para elaborar el comprimido listo para la lectura en el espectrofotómetro. El resultado del espectro de referencia es comparable con el espectro obtenido para la muestra, confirmando que la muestra es positiva para Alcohol Polivinílico.

7.4. Espectroscopía de RMN-1H. El análisis se realizó en el equipo Bruker Avance III HD-400, disolviendo alrededor de 5 mg de muestra en 50 mL de Agua hasta disolver completamente. Luego, se toma una alícuota de 0,3 mL y se agrega 0,3 mL de Agua Deuterada y se realiza la lectura a 400 MHz a temperatura ambiente. Los espectros se muestran en el Anexo de este documento.

Las señales (multipletes) que aparecen en los 4,0 ppm y en 1,6 ppm son consistentes con los desplazamientos químicos de Alcohol Polivinílico informados en referencias bibliográficas (ejemplo, Thermoresponsive, Well-defined, Poly (Vinyl Alcohol) co-polymers; Congdon et al, 2015). No se logra evidenciar la presencia de señales características de compuestos aromáticos al revisar el espectro ampliado, no observándose otras impurezas presentes (ver Anexos).

7.5. Espectroscopía de RMN-13C. El análisis se realizó en el equipo Bruker Avance III HD-400, disolviendo alrededor de 5 mg de muestra en 50 mL Agua. Luego, se toma una alícuota de 0,3 mL y se agrega 0,3 mL de Agua Deuterada y se realiza la lectura a 100 MHz a temperatura ambiente. Los espectros se muestran en el Anexo de este documento.

Aparecen señales muy débiles alrededor de 66 ppm y 44 ppm, compatibles con lo informado en bibliografía para Alcohol Polivinílico (Assignment of finely resolved 13C NMR spectra of poly (vinyl alcohol); Katsuraya et al, 2001).

7.6. Solventes residuales. El análisis se realizó en el equipo cromatógrafo de gases con detector de ionización de llama código GC-4, trabajando basado en la técnica USP.

Se disuelven 150 mg de muestra en 50 mL de Agua Purificada, se agita con barra magnética y se aumenta la temperatura de la solución hasta que se torne traslúcida (sobre los 90°C). De esta solución transparente se toma una alícuota de 5 mL y se coloca en matraz de aforo de 10 mL. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se lleva a volumen con Agua Purificada.

Luego, de esta solución se toma 5 mL y se lleva nuevamente a 10 mL con Agua Purificada en vial para headspace.

En este análisis se utilizaron los siguientes solventes de referencia: Acetonitrilo, Cloroformo, Diclorometano, 1,4-Dioxano, Tricloroetileno, Metanol, Acetona, Etanol, Isopropanol, Ciclohexano, Xilenos, Acetato de Etilo y Tetrahidrofurano.

Se analizaron dos muestras, una de las cuales muestra un *peak* de área muy pequeña correspondiente a Acetona y para la segunda muestra se detecta un *peak* también pequeño (pero de mayor área que en la muestra anterior) correspondiente a Acetato de Etilo (ver Anexo).

- 7.7. Análisis de muestra por ICP-OES. El análisis de metales solicitado se realizó en el equipo código ICP-1, masando 0,5 g de muestra y disolviendo con 10 mL de Ácido Nítrico y 2 mL de Ácido Sulfúrico para llevar a volumen con 10 mL de Agua Purificada en matraz aforado. Los resultados son los siguientes:

Elemento	Resultado (mg/kg)
Arsénico	< 1
Cadmio	< 1
Mercurio	< 1
Plomo	< 1

- 7.8. Análisis fisicoquímicos. Se informa el resumen de los resultados de estos análisis en la siguiente tabla:

Parámetro	Resultado
Pérdida por secado *	3,3%
pH *	6,78

Residuo de incineración *	0,5%
Índice de acidez (valor ácido) *	0,11
Sustancias insolubles en Agua	< 0,5%

Nota (*): Resultados cumplen tomando como referencia límites expresados en la monografía USP de Alcohol Polivinílico (materia prima).

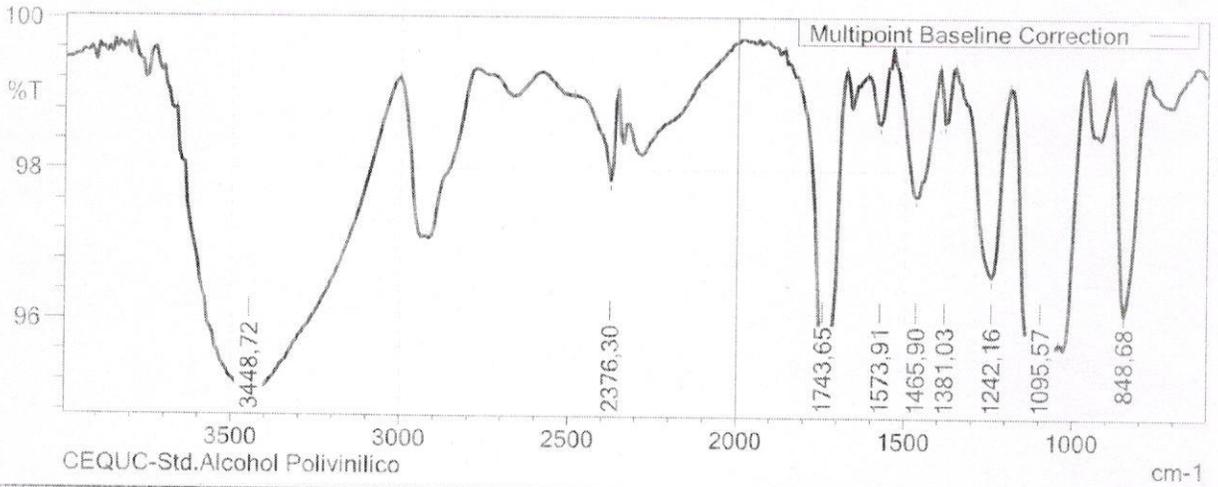
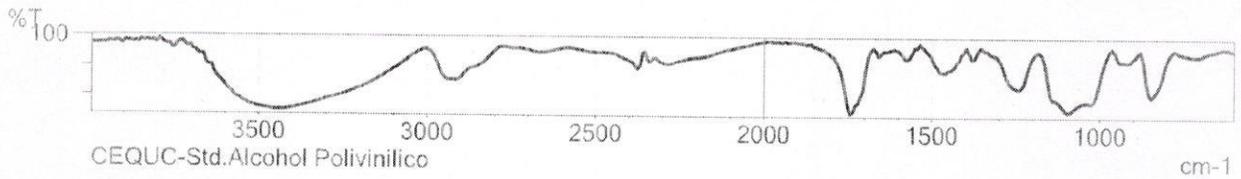
8. Conclusiones.

- 8.1. En el análisis de solventes residuales por cromatografía gaseosa, se detectaron 2 solventes residuales en la muestra analizada, por lo que es posible que se requiera la confirmación de su presencia y posterior cuantificación de éstos para así demostrar su contenido real en el producto. Aun así, las cantidades detectadas son menores al 0,1%, lo cual no constituiría riesgo importante en el momento de uso del producto.
- 8.2. La identidad positiva de la materia prima en la muestra junto con los análisis fisicoquímicos realizados a ésta demostraron cumplir con los límites indicados en la monografía farmacopeica del Alcohol Polivinílico, por tanto la materia prima empleada en el producto cumple con los requerimientos de calidad para una materia prima farmacéutica.

9. **Anexos.** En las siguientes páginas se incluyen los siguientes registros:

- 9.1. Espectros infrarrojos.
- 9.2. Espectros de RMN-1H (caracterización).
- 9.3. Espectros de RMN-13C (caracterización).
- 9.4. Cromatogramas HPLC.
- 9.5. Cromatogramas GC.

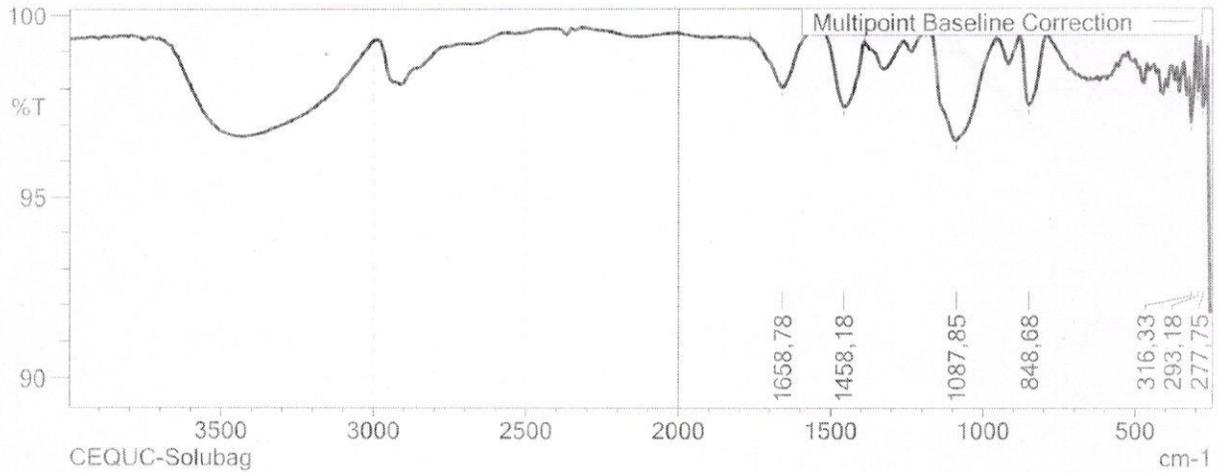
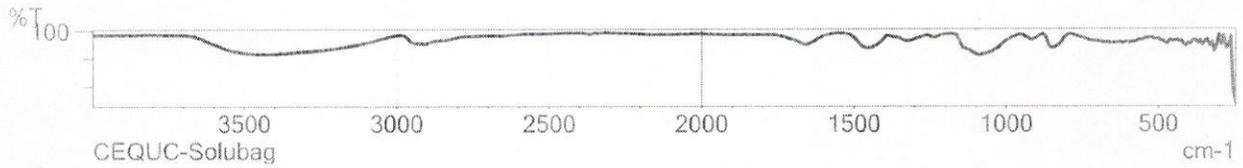
INFORME FT-IR
UCIPUC



Peak	Intensity	Corr. Intensity	Base (H)	Base (L)	Area	Corr. Area	Comment	
1	848.68	96.10	3.13	879.54	779.24	239.678	163.529	
2	1095.57	95.08	0.75	1134.14	1041.56	419.624	32.038	
3	1242.16	96.61	2.59	1350.17	1188.15	322.629	201.182	
4	1381.03	98.65	0.72	1396.46	1350.17	44.761	15.921	
5	1465.90	97.69	1.81	1535.34	1396.46	209.880	140.334	
6	1573.91	98.63	0.82	1612.49	1535.34	72.463	30.165	
7	1743.65	94.97	4.47	1859.38	1674.21	408.861	310.708	
8	2376.30	97.87	1.19	2484.32	2353.16	177.778	52.162	
9	3448.72	95.02	3.92	3664.75	3001.24	2335.309	1679.578	

Item	Value
Acquired Date&Time	31-10-2018 16:02:16
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\pucrom\Desktop\UCIPUC\CEQUC-12288\Std Alcohol Polivinilico\Std.Alcohol Polivinilico1.ispd
Spectrum name	Multipoint Baseline Correction
Sample name	
Sample ID	
Option	
Comment	CEQUC-Std.Alcohol Polivinilico

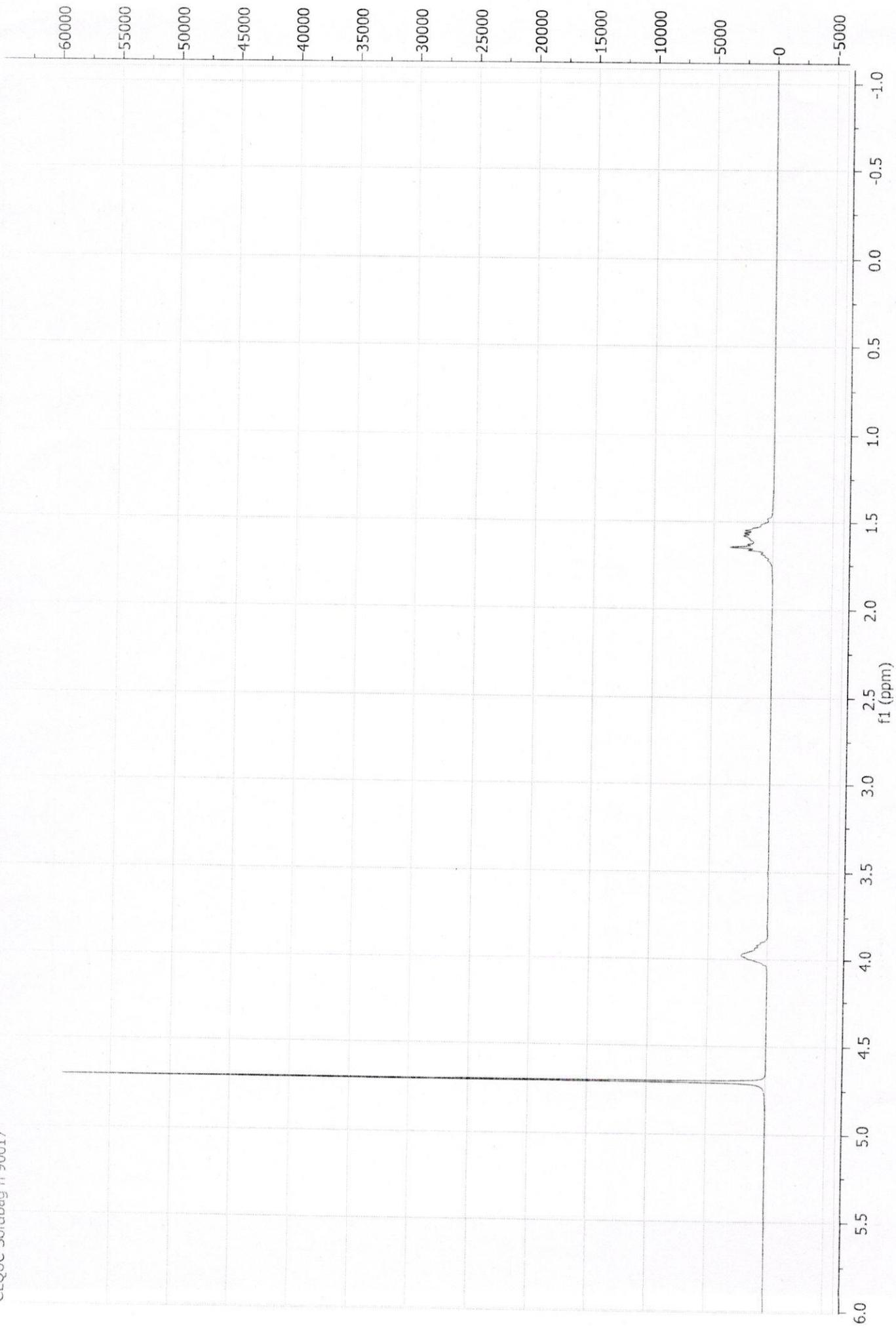
INFORME FT-IR
UCIPUC



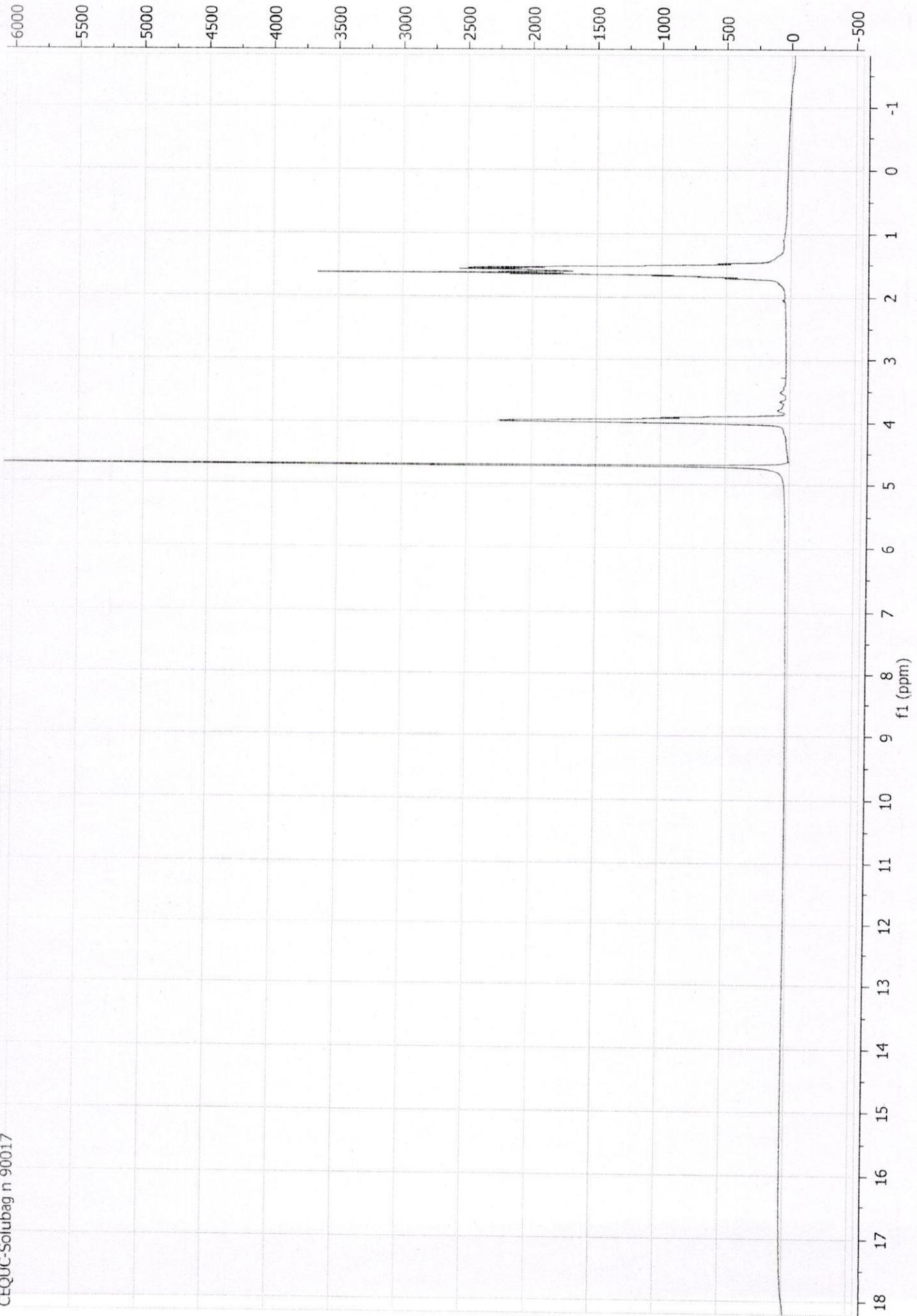
	Peak	Intensity	Corr. Intensity	Base (H)	Base (L)	Area	Corr. Area	Comment
1	277.75	97.45	1.75	285.46	262.32	42.622	23.560	
2	293.18	97.91	1.42	300.90	285.46	21.221	10.957	
3	316.33	97.05	1.60	324.04	300.90	48.800	21.950	
4	848.68	97.52	1.95	879.54	786.96	145.473	96.829	
5	1087.85	96.52	2.91	1188.15	956.69	492.304	359.155	
6	1458.18	97.48	1.94	1535.34	1388.75	229.508	146.565	
7	1658.78	98.02	1.49	1766.80	1550.77	242.727	135.354	

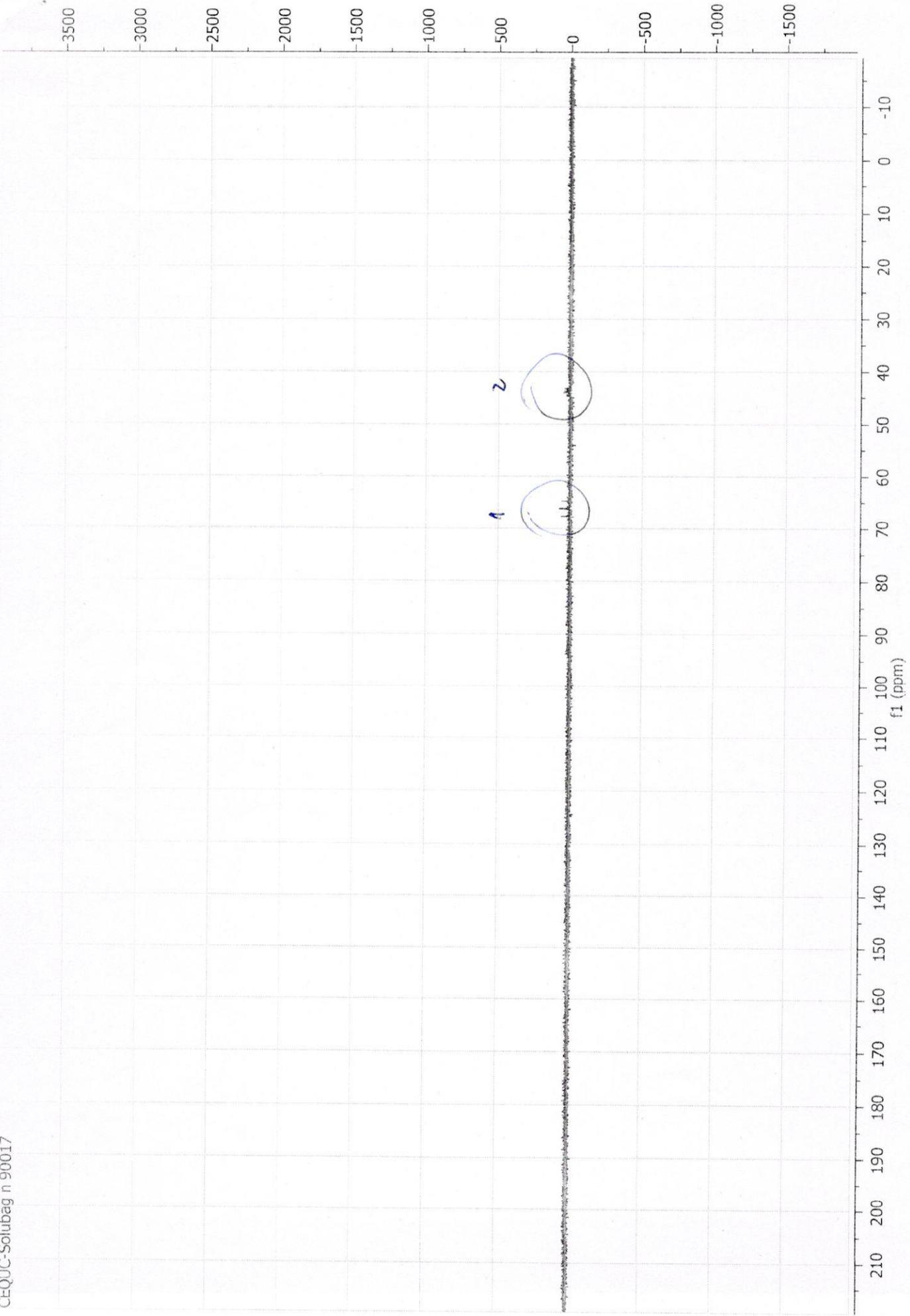
Item	Value
Acquired Date&Time	25-10-2018 13:52:25
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\pucrom\Desktop\UCIPUC\CEQUC-12201\Solubag\Solubag1.ispd
Spectrum name	Multipoint Baseline Correction
Sample name	
Sample ID	
Option	
Comment	CEQUC-Solubag

CEQUC-Solubag n 90017

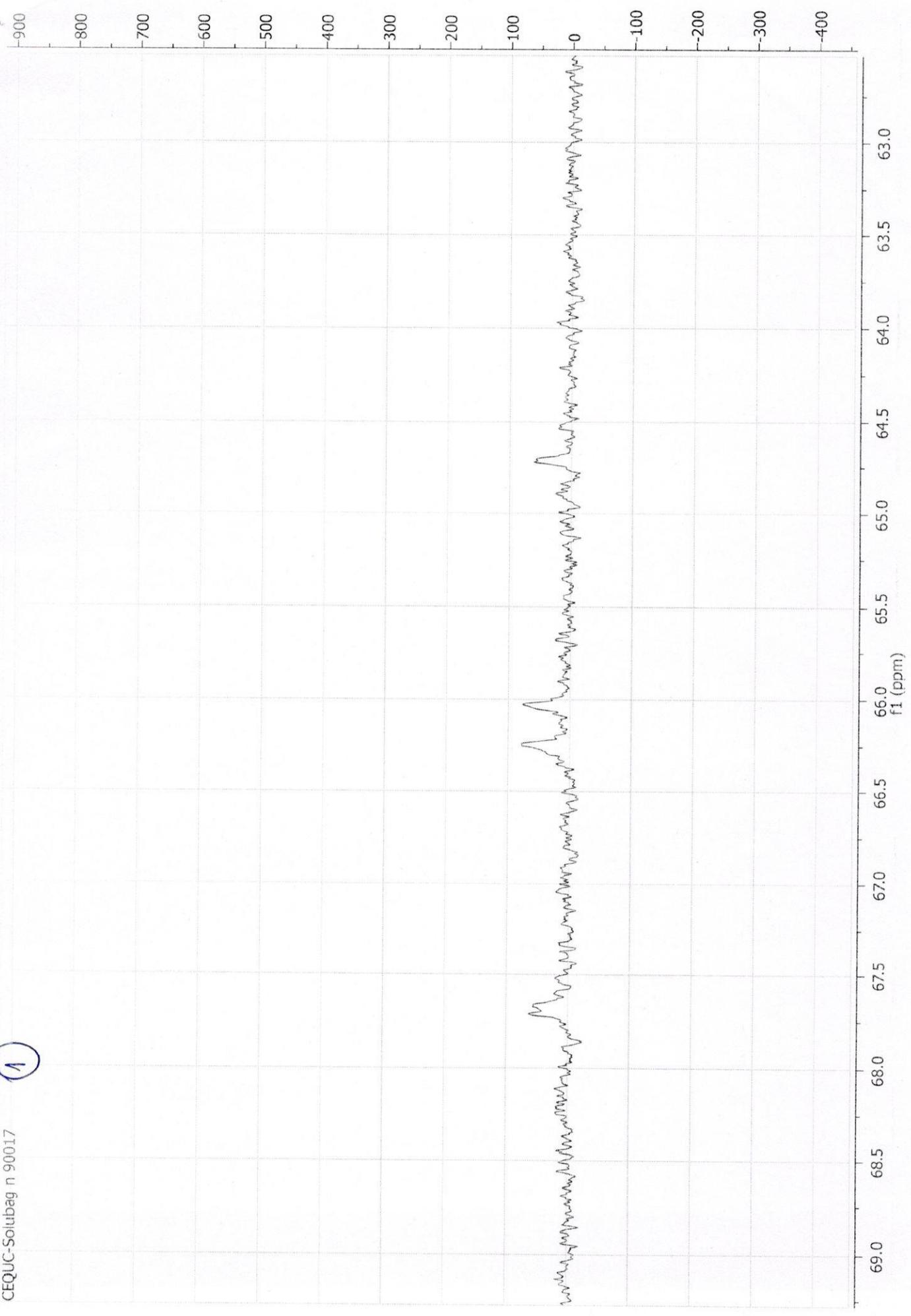


CEQUC-Solubag n 90017





1



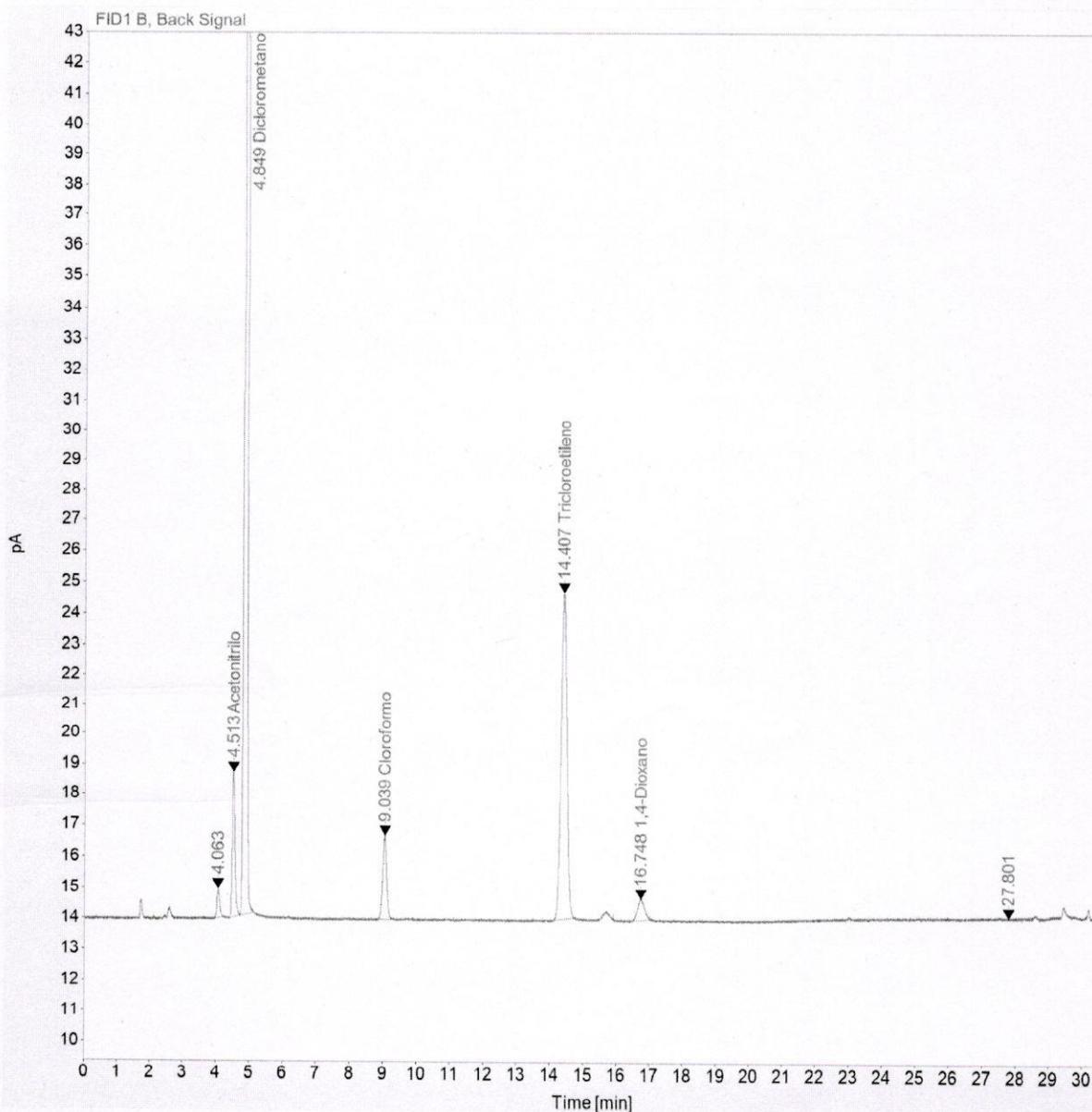
2



Area Percent Report



Data file: C:\Chem32\1\Data\SolventeResidual\S.R.USP40 2018-10-30 13-23-51\30-10-2018-0001.D
Sample name: Estandar 1
Description:
Sample amount: 0.000
Sample type: Calibration
Instrument: GC-4
Injection date: 10/30/2018 2:12:11 PM
Location: 202
Acq. method: S.R.USP40.M
Injection: 1 of 1
Analysis method: S.R.USP40.M
Injection volume: 1000.000
Last changed: 10/30/2018 4:35:09 PM
Acq. operator: SYSTEM
(modified after loading)



Area Percent Report



Agilent Technologies

Signal: FID1 B, Back Signal

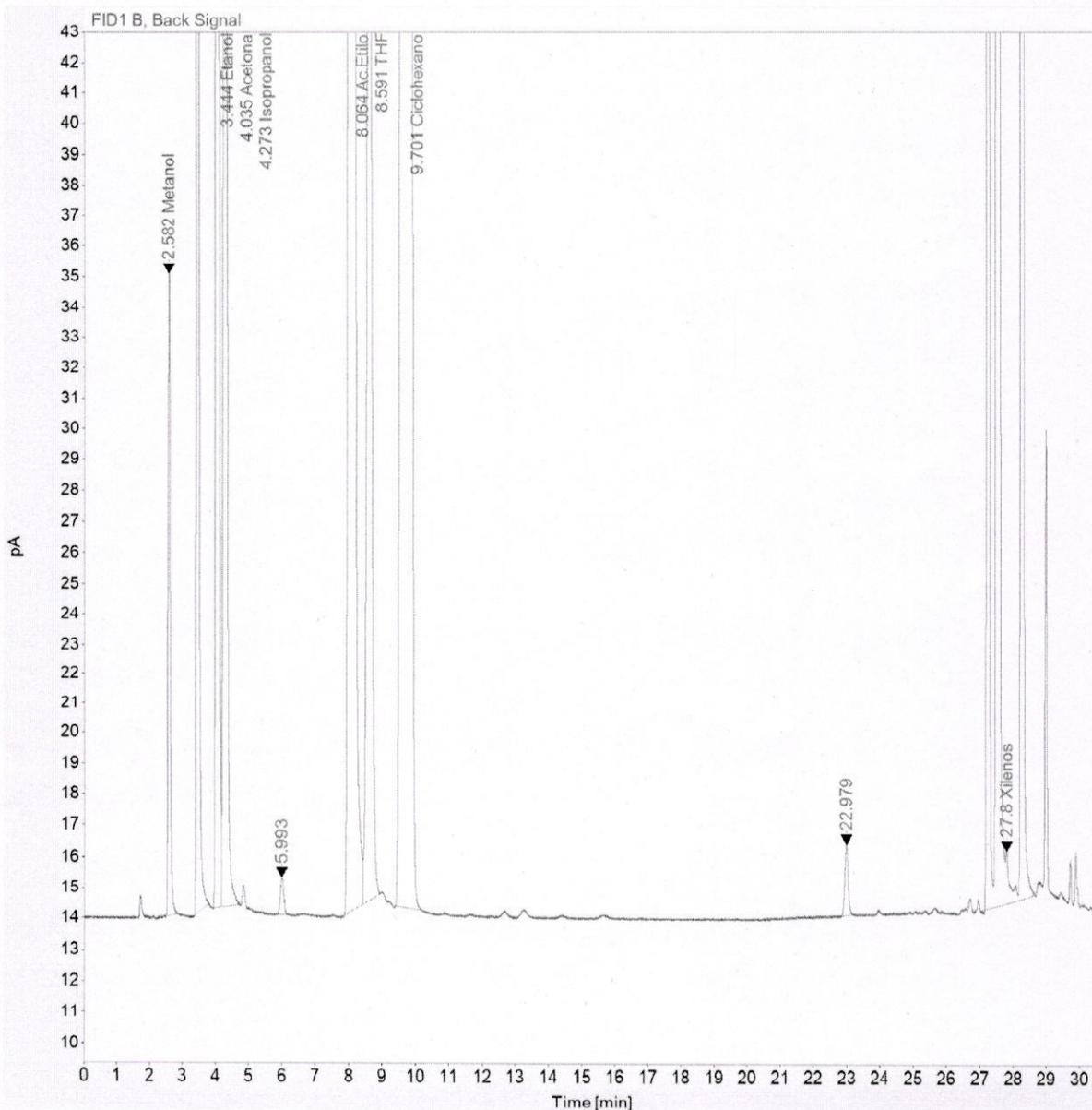
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
4.063	BB	0.0711	5.3507	0.9526	0.9336	
4.513	BB	0.0804	25.6780	4.7113	4.4802	Acetonitrilo
4.849	BB	0.0844	378.2088	70.2128	65.9889	Diclorometano
9.039	BB	0.1343	23.6256	2.6729	4.1221	Cloroformo
14.407	BB	0.1876	129.6617	10.6502	22.6231	Tricloroetileno
16.748	BB	0.1833	10.3757	0.6721	1.8103	1,4-Dioxano
27.801	VV +	0.0543	0.2391	0.0734	0.0417	
		Sum	573.1397			

Area Percent Report



Agilent Technologies

Data file: C:\Chem32\1\Data\SolventeResidual\S.R.USP40 2018-10-30 13-23-51\30-10-2018-0002.D
Sample name: Estandar 2
Description:
Sample amount: 0.000 Sample type: Calibration
Instrument: GC-4 Location: 203
Injection date: 10/30/2018 3:16:35 PM Injection: 1 of 1
Acq. method: S.R.USP40.M Injection volume: 1000.000
Analysis method: S.R.USP40.M Acq. operator: SYSTEM
Last changed: 10/30/2018 4:35:09 PM
(modified after loading)



Area Percent Report



Agilent Technologies

Signal: FID1 B, Back Signal

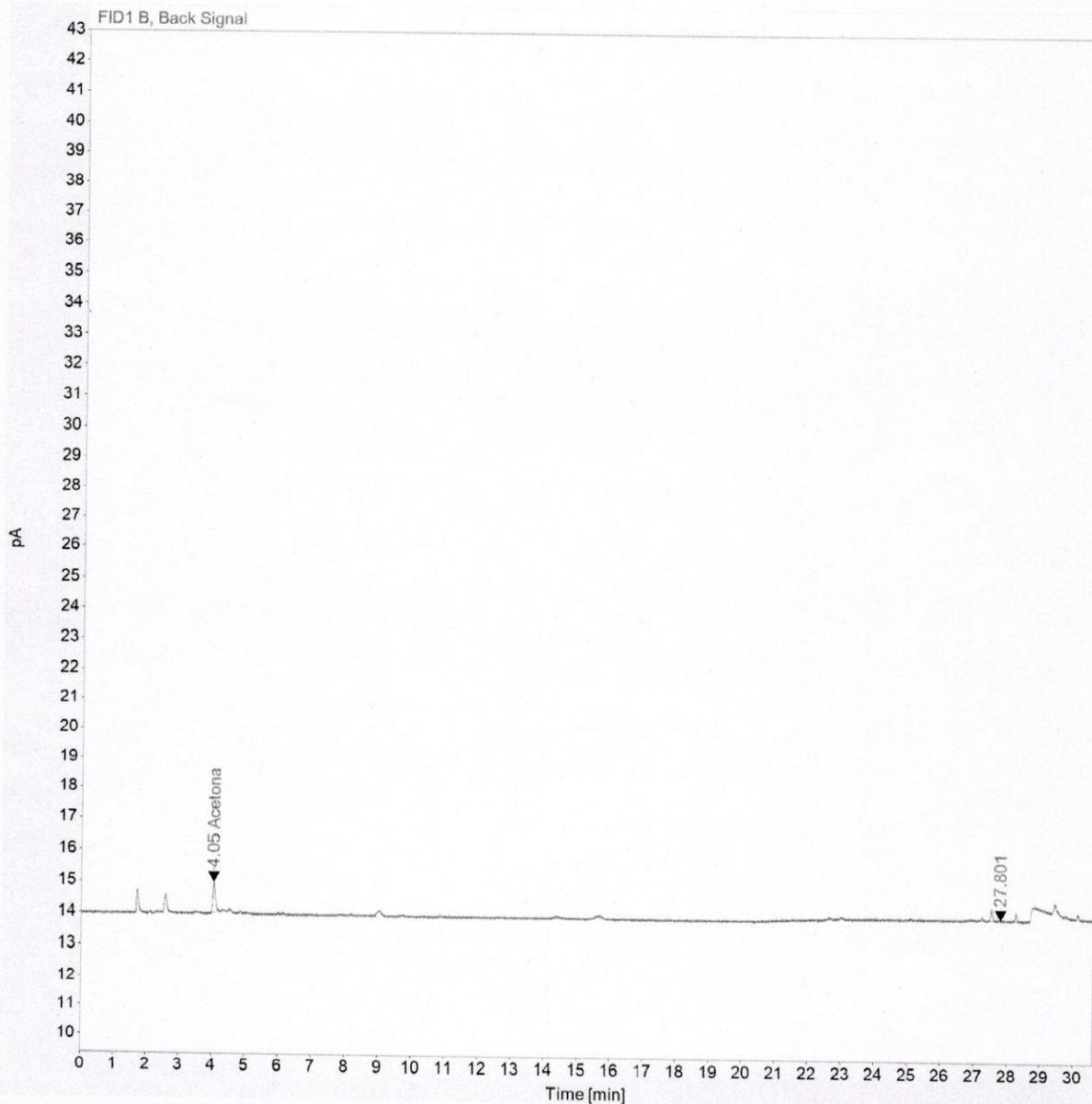
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
2.582	BB	0.0728	96.5859	21.0269	0.3216	Metanol
3.444	BB	0.0740	332.9994	69.9305	1.1088	Etanol
4.035	BV	0.0807	749.7277	145.9355	2.4965	Acetona
4.273	VB	0.0868	752.0769	134.5894	2.5043	Isopropanol
5.993	BB	0.1051	8.8715	1.2639	0.0295	
8.064	BV	0.1288	3350.0278	410.4456	11.1550	Ac.Etilo
8.591	VB	0.1383	476.9950	53.5532	1.5883	THF
9.701	BB	0.1699	14562.6533	1357.8208	48.4911	Ciclohexano
22.979	BB	0.1073	16.0773	2.2970	0.0535	
27.800	VV +	0.1205	9685.5840	1340.1925	32.2513	Xilenos
		Sum	30031.5988			

Area Percent Report



Agilent Technologies

Data file: C:\Chem32\11\Data\SolventeResidual\S.R.USP40 2018-10-30 13-23-51\30-10-2018-0003.D
Sample name: Mtra 1 (Desarrollo)
Description:
Sample amount: 0.000
Sample type: Sample
Instrument: GC-4
Injection date: 10/30/2018 4:20:57 PM
Acq. method: S.R.USP40.M
Analysis method: S.R.USP40.M
Last changed: 10/30/2018 5:11:18 PM
Location: 204
Injection: 1 of 1
Injection volume: 1000.000
Acq. operator: SYSTEM



Area Percent Report



Agilent Technologies

Signal: FID1 B, Back Signal

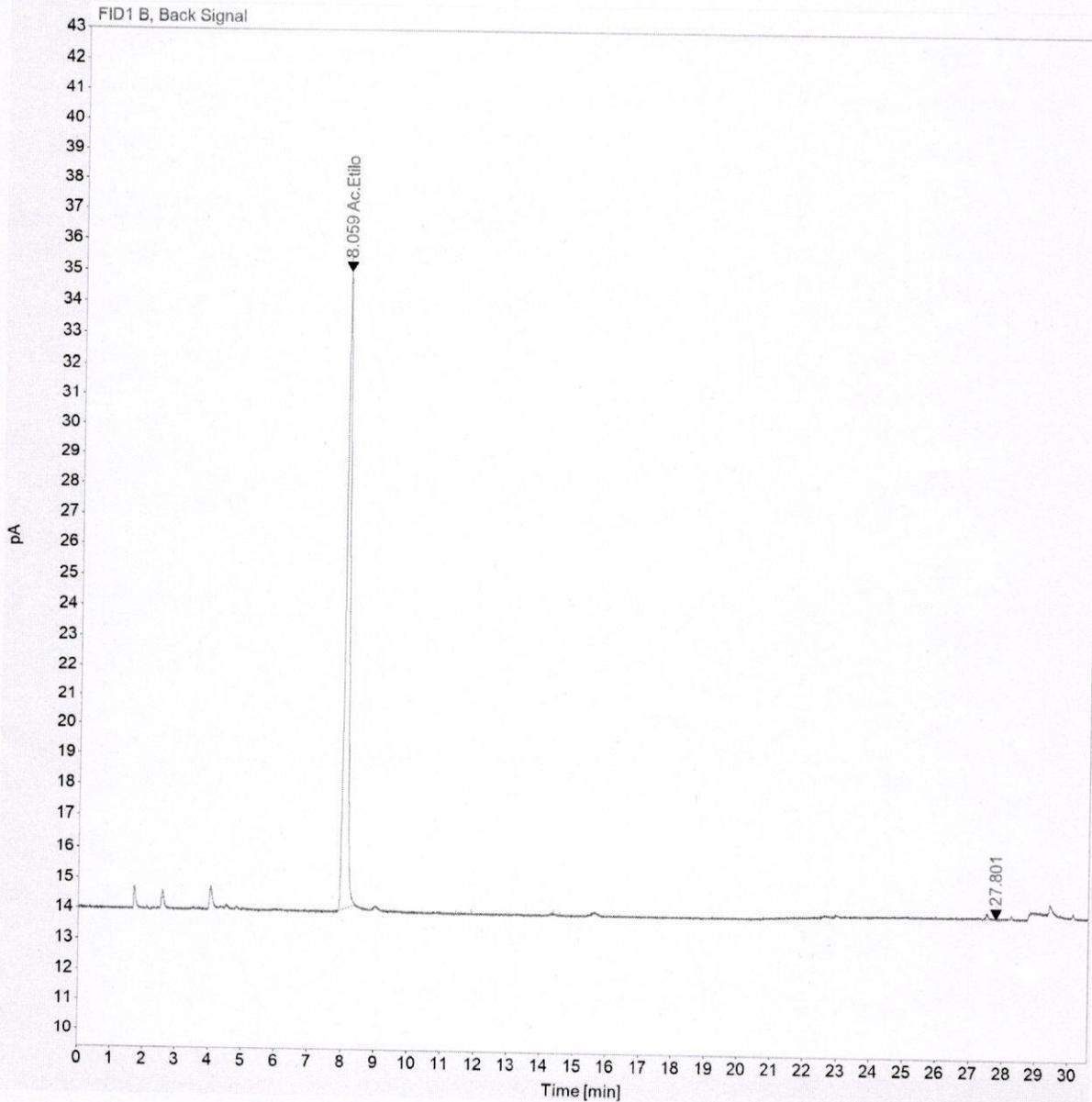
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
4.050	BB	0.0656	5.1668	0.9534	61.1632	Acetona
27.801	VV +	0.1496	3.2808	0.3655	38.8368	
		Sum	8.4476			

Area Percent Report



Agilent Technologies

Data file:	C:\Chem32\11\Data\SolventeResidual\S.R.USP40 2018-10-30 13-23-51\30-10-2018-0004.D		
Sample name:	Mtra 2 (Desarrollo)		
Description:			
Sample amount:	0.000	Sample type:	Sample
Instrument:	GC-4	Location:	205
Injection date:	10/30/2018 5:25:19 PM	Injection:	1 of 1
Acq. method:	S.R.USP40.M	Injection volume:	1000.000
Analysis method:	S.R.USP40.M	Acq. operator:	SYSTEM
Last changed:	10/30/2018 5:11:18 PM		



Area Percent Report



Agilent Technologies

Signal: FID1 B, Back Signal

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
8.059	BB	0.1250	172.5998	20.9385	98.5392	Ac.Etilo
27.801	VV +	0.2293	2.5588	0.1860	1.4608	
		Sum	175.1586			