

37  
24.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN**

**“ CARACTERIZACION FISICA , QUIMICA Y  
REOLOGICA DE LA SULFAMETAZINA SODICA :  
COMPARACION DE TRES PROVEEDORES EN  
MEXICO . ”**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A :  
THANIA JIMENEZ LUGO

ASESOR : DRA . RAQUEL LOPEZ ARELLANO

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1997

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN  
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodriguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:  
Caracterización Física, Química y Rebiológica de la Sulfametazina  
Sódica: Comparación de Tres Proveedores en México.

que presenta la pasante: Thania Jiménez Lugo.

con número de cuenta: 9156158-7 para obtener el TITULO de:  
Química Farmacéutica Biológica.

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlan Izcalli, Edo. de Méx., a 15 de Enero de 1997

PRESIDENTE Q.F.B. Ma. del Pilar Ramos Ramos.

VOCAL D.A. R. Juan José Díaz Esquivel.

SECRETARIO Dra. Raquel López Arellano.

PRIMER SUPLENTE D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez.

SEGUNDO SUPLENTE Q.F.B. Efrén Hernández Baltazar.

**A DIOS.**

*Por haberme elegido para vivir en este lugar  
y en este tiempo, por darme la oportunidad de  
conocerte y descubrir las maravillas del mundo.*

**A MI HERMANA Y AMIGA KATIA:**

*Por escucharme y siempre darme tus consejos,  
por convertir mi tristeza en alegría; gracias por apoyarme  
en todas las vicisitudes que he emprendido...  
siempre seremos el mejor equipo.*

**A BERE E IVÁN.**

*Porque su pequeña luz enciende risas ingeniosas  
que alimentan el alma de una inmensa alegría.*

**A MIS PADRES Y AMIGOS: OBDULIA Y  
VLADIMIR.**

*Por enseñarme a nunca darme por vencida, a  
luchar día a día por lo que deseamos en la vida,  
por darme lo mejor de su amor, de su tiempo, de  
su vida y porque jamás dudaron de mí, he aquí  
el primer fruto de lo que han sembrado durante  
años.*

**A MI HERMANO IVÁN:**

*Por los momentos de alegría compartidos, por tus  
palabras, por enseñarme que nunca es tarde para  
empezar y se que cuando mire a mi alrededor  
estarás ahí para apoyarme.*

**A LA MÁXIMA CASA DE ESTUDIOS:  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

*Por haberme acogido en sus aulas,  
y darme lo mejor de sí, para salir y luchar  
como un jaguar.*

**A LOS ACADÉMICOS DE LA FES-C:**

*Por haberme formado como Profesional y  
compartir conmigo sus conocimientos.*

Hago especial mención a:

M en C. Rene Miravala Ruvalcaba

M en C. Gabriel Arroyo Raso

M en C. Efrén Hernández Ballazar.

J M en C. José Antonio Gariboldo Rosas

M en C. Vicente Alonso Pérez.

Q.F.B. M<sup>a</sup>. Eujenia Posuluis.

Q.F.B. José Guadalupe García.

**A LOS SENODALES:**

*Por su tiempo y sus valiosas aportaciones  
para la culminación de este trabajo.*

**A LA GENERACIÓN 18 Q.F.B.:**

*En especial a mis queridas compañeras Alma y  
Rosa María, por los momentos gratos y por que  
juntas compartimos el sabor de la victoria.*

**A MI ASESORA. RAQUEL LÓPEZ ARELLANO.**

*Por enseñarme que nunca se termina el último y  
el mejor esfuerzo.*

## ÍNDICE GENERAL.

Índice general	1
Índice de Figuras	5
Índice de Tablas	7
Reconocimientos	9
Resúmen	10
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>11</b>
<b>CAPITULO 1</b>	
<b>MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL.</b>	<b>12</b>
<b>1.1.Generalidades de la Sulfametazina sódica</b>	<b>13</b>
1.1.1. Nombre químico	13
1.1.2. Nombre común	13
1.1.3 Fórmula	13
1.1.4. Peso molecular	13
1.1.5. Color. Olor y Apariencia	13
1.1.6. Registro en Chemical Abstract	13
1.1.7. Síntesis	14
<b>1.2. Propiedades Físicoquímicas.</b>	<b>14</b>
1.2.1.Solubilidad	14
1.2.2. Constante de disociación	14
1.2.3. Coeficiente de partición	14
<b>1.3. Propiedades físicas</b>	<b>14</b>
1.3.1. Espectroscopia de Infrarrojo (IR)	14
1.3.2.Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	15
1.3.3 Espectroscopia de Masas (E.M)	16
1.3.4 Espectroscopia de Ultravioleta (UV)	17
<b>1.4. Métodos de análisis</b>	<b>18</b>
1.4.1 Métodos de volumétricos.	18
1.4.2.Pruebas colorimétricas	18

1.4.3.Cromatografía de Gases	18
1.4.4.Cromatografía en Capa Fina (TLC)	19
1.4.5.Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC)	20
1.4.6. Estudio de rayos-X en Sulfonamidas.	20
<b>1.5. Aspectos Farmacocinéticos de la Sulfametazina Sódica</b>	<b>22</b>
1.5.1.Relación Fármaco-patológica Je la Sulfametazina Sódica y <i>coccidiosis</i> en cabras	22
1.5.2.Disposición en el cuerpo	23
1.5.3.Concentración Terapéutica	23
1.5.4.Vida media	23
1.5.5.Volumen de Distribución	23
1.5.6.Enlace a proteínas Plasmáticas	23
1.5.7. Dosis	23

## CAPÍTULO 2

<b>DESARROLLO EXPERIMENTAL</b>	<b>24</b>
<b>2.1. Objetivos</b>	<b>25</b>
2.1.1.Objetivo General	25
2.1.2.Objetivos Particulares	25
<b>2.2. Hipótesis</b>	<b>25</b>
<b>2.3.Metodología.</b>	<b>25</b>
<b>2.4.Condiciones Experimentales de Operación</b>	<b>27</b>
<b>2.4.1.Primera Fase: Caracterización Física:</b>	<b>27</b>
2.4.1.1.Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)	27
2.4.1.2.Espectroscopia de Ultravioleta (UV)	27
2.4.1.3. Espectroscopia de Infrarrojo (IR)	27
2.4.1.4.Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)	28
2.4.1.5. Distribución del Tamaño de Partícula	28
<b>2.4.2.Segunda Fase: Caracterización Química</b>	<b>29</b>
2.4.2.1.Espectroscopia de Absorción Atómica (E.A.A)	29

2.4.2.2.Determinación de la Cantidad de Agua	30
2.4.2.3.Cromatografía de líquidos de Alta Resolución (HPLC)	30
<b>2.4.3.Tercera Fase: Caracterización Reológica</b>	<b>30</b>
2.4.3.1.Cinética de Consolidación	30
2.4.3.2.Diferencia de volúmenes $V_{10} - V_{500}$	31
2.4.3.3.Determinación Estática del Ángulo de Reposo	31
2.4.3.4.Determinación Dinámica del Ángulo de Reposo	31
2.4.3.5.Determinación de la Velocidad de Flujo sin Vibración	32
2.4.3.6. Determinación de la Velocidad de Flujo con Vibración	32
<b>2.5.Análisis Estadístico</b>	<b>32</b>
<b>2.6. Materia Prima</b>	<b>32</b>
<b>CAPITULO 3</b>	
<b>RESULTADOS Y ANÁLISIS</b>	<b>33</b>
<b>3.1.Análisis Estadístico</b>	<b>34</b>
3.1.1.Análisis de Variancia.	34
3.1.2.Prueba de Tukey.	34
<b>3.2. Resultado de las Tres Fases Experimentales</b>	<b>35</b>
<b>3.2.1.PRIMERA FASE: CARACTERIZACIÓN FÍSICA</b>	<b>35</b>
3.2.1.1.Microscopía Electrónica de Barrido (SEM)	35
3.2.1.2.Espectroscopía de Ultravioleta (UV)	40
3.2.1.3.Espectroscopía de Infrarrojo (IR)	42
3.2.1.4.Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)	45
3.2.1.5.Determinación del Tamaño de Partícula	48
<b>3.2.2. SEGUNDA FASE: CARACTERIZACIÓN QUÍMICA</b>	<b>49</b>
3.2.2.1.Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC)	49
3.2.2.2.Determinación de la Cantidad de Agua	53
3.2.2.3.Espectroscopía de Absorción Atómica (E.A.A)	55
<b>3.2.3.TERCERA FASE: CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA.</b>	<b>57</b>
3.2.3.1.Resultados de Pruebas Reológicas.	57



3.2.3.2. Angulo de Reposo en Condiciones Estáticas y Velocidad de Flujo	58
3.2.3.3. Diferencia de volúmenes $V_{10} - V_{500}$	61
3.2.3.4. Densidad Aparente y Densidad Consolidada.	62
3.2.3.5. Cinética de Consolidación	65
<b>RESÚMEN DEL ANÁLISIS DE RESULTADOS</b>	68
<b>CAPITULO 4: CONCLUSIONES</b>	71
<b>ANEXOS</b>	74
A-1. Definición y Fundamentos de las Técnicas Experimentales.	75
A-2. Resultados de Pruebas estadísticas: Análisis de Varianza y Prueba de Tukey (Sistema de Análisis Estadístico S.A.S).	84
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.</b>	111

## **ÍNDICE DE FIGURAS.**

<b>Figura 1.</b> Estructura química de la Sulfametazina Sódica..	13
<b>Figura 2:</b> Espectro de Infrarrojo de Sulfametazina.	14
<b>Figura 3:</b> Espectro de RMN de Sulfametazina.	15
<b>Figura 4:</b> Estructuras de la molécula de las Sulfametazina Sódica	16
<b>Figura 5:</b> Espectro de Masas de la Sulfametazina.	16
<b>Figura 6:</b> Espectro de UV. de Sulfametazina.	17
<b>Figura 7:</b> Cuadro Metodológico.	26
<b>Figura 8:</b> Esquema para evaluar ángulo de reposo en condiciones dinámicas	31
<b>Figura 9:</b> Fotografía de Microscopía Electrónica de Barrido a un aumento de 200X. para la Sulfametazina Sódica.	35
<b>Figura 10:</b> Fotografía de Microscopía Electrónica de Barrido a un aumento de 450X de la Sulfametazina Sódica.	36
<b>Figura 11:</b> Fotografía de Microscopía Electrónica de Barrido a un aumento de 700X de la Sulfametazina Sódica.	37
<b>Figura 12:</b> Fotografía de Microscopía Electrónica de Barrido a un aumento de 1000X de la Sulfametazina Sódica.	38
<b>Figura 13:</b> Fotografía de Microscopía Electrónica de Barrido a un aumento de 3000X de la Sulfametazina Sódica.	39
<b>Figura 14:</b> Espectros de UV. de la Sulfametazina Sódica.	40
<b>Figura 15:</b> Espectros de Infrarrojo correspondiente a la región de 2000-500cm <sup>-1</sup> de la Sulfametazina Sódica.	43
<b>Figura 16:</b> Espectros de Infrarrojo correspondiente a la región de 4000-500cm <sup>-1</sup> de la Sulfametazina Sódica.	44
<b>Figura 17:</b> Termogramas de los 4 lotes de Sulfametazina Sódica. de 40°-500°C.	45
<b>Figura 18:</b> Termogramas de los 4 lotes de Sulfametazina Sódica. de 50°-150°C..	46
<b>Figura 19:</b> Termogramas amplificados de la Sulfametazina Sódica de 280°-340°C.	47
<b>Figura 20.</b> Termograma de cada lote de Sulfametazina Sódica de 50°-350°C.	47
<b>Figura 21.</b> Curva de Distribución Acumulada de la Sulfametazina Sódica.	48
<b>Figura 22.</b> Curva de Distribución del Tamaño de Partícula de la Sulfametazina Sódica.	49
<b>Figura 23.</b> Cromatograma correspondiente a la 6 eluciones de la Sulfametazina Sódica.	50
<b>Figura 24.</b> Porcentaje de Agua de la de Sulfametazina Sódica	53
<b>Figura 25.</b> Influencia del Tamaño de Partícula en el flujo de una materia prima.	64

<b>Figura 26. Cinética de Consolidación de la Sulfametazina Sódica</b>	<b>65</b>
<b>Figura 27. Cinética de Consolidación puntual de la Sulfametazina Sódica.</b>	<b>64</b>
<b>Figura 29. Termograma Esquemático.</b>	<b>79</b>
<b>Figura30. Endoterma característico del punto de fusión</b>	<b>80</b>

## **ÍNDICE DE TABLAS.**

<b>Tabla 1:</b> Productos registrados que contienen Sulfametazina.	13
<b>Tabla 2:</b> Picos característicos de la Sulfametazina en Espectroscopía de IR.	15
<b>Tabla 3:</b> Pruebas Calorimétricas de la Sulfametazina Sódica.	18
<b>Tabla 4:</b> Sistemas de elución para separar Sulfametazina Sódica.	19
<b>Tabla 5:</b> Revelador utilizado para la detección de Sulfametazina Sódica.	19
<b>Tabla 6.</b> Características de los polimorfos de la Sulfametazina	21
<b>Tabla 7:</b> Longitud de onda de cada metal y elemento analizado mediante Espectroscopía de Absorción Atómica.	29
<b>Tabla 8:</b> Coeficientes de Extinción correspondientes a $\lambda_1=243\text{nm}$ , y $\lambda_2=300\text{nm}$ en la Espectroscopía de UV de la Sulfametazina Sódica.	41
<b>Tabla 9:</b> Resultados de la prueba de Tukey al coeficiente de extinción 1 ( $\lambda=243\text{nm}$ ) y 2 ( $\lambda=300\text{nm}$ ) de la Sulfametazina Sódica	41
<b>Tabla 10:</b> Análisis de Varianza para los coeficientes de extinción a una $\lambda=243\text{nm}$ y a $\lambda=300\text{nm}$ de la Sulfametazina Sódica.	42
<b>Tabla 11:</b> Datos Térmicos del solvato y la Sulfametazina Sódica	46
<b>Tabla 12:</b> Resultados de la determinación y Distribución del Tamaño de partícula de la Sulfametazina Sódica.	48
<b>Tabla 13.</b> Datos correspondientes a las respuestas proporcionadas por cada cromatograma de la Sulfametazina Sódica.	50
<b>Tabla 14:</b> Análisis de Varianza para el tiempo de Retención de la Sulfametazina Sódica.	52
<b>Tabla 15.</b> Prueba de Tukey para los datos del Tiempo de Retención de la Sulfametazina Sódica	52
<b>Tabla 16.</b> Análisis de Varianza para la cantidad pesada de los 4 lotes de Sulfametazina Sódica para realizar la prueba de HPLC.	52
<b>Tabla 17.</b> Prueba de Tukey para la cantidad pesada de los 4 lotes de Sulfametazina Sódica para realizar la prueba de HPLC	52
<b>Tabla 18:</b> Análisis de variancia para los datos de Área correspondientes a cada cromatograma de los 4 lotes de Sulfametazina Sódica	53
<b>Tabla 19.</b> Prueba de Tukey para los datos de Área correspondientes a cada cromatograma de los 4 lotes de Sulfametazina Sódica.	53
<b>Tabla 20.</b> Porcentaje de Agua de cada muestra correspondiente a cada lote de Sulfametazina Sódica.	54
<b>Tabla 21:</b> Fecha de Recepción y Porcentaje de Humedad de los 4 lotes de Sulfametazina Sódica.	54
<b>Tabla 22:</b> Análisis de variancia para el Porcentaje de Agua correspondiente a los 4 lotes de Sulfametazina Sódica.	55
<b>Tabla 23:</b> Prueba de Tukey para el Porcentaje de Agua correspondiente a los 4 lotes de Sulfametazina Sódica.	55

<b>Tabla 24:</b> Contenido de Sodio determinado mediante la Espectroscopia Absorción Atómica en los 4 lotes de Sulfametazina Sódica.	56
<b>Tabla 25:</b> Prueba de Tukey aplicada para la concentración de Sodio determinado mediante la Espectroscopia de Absorción Atómica.	57
<b>Tabla 26:</b> Análisis de Variancia aplicada para la concentración de Sodio determinado mediante la Espectroscopia de Absorción Atómica.	57
<b>Tabla 27</b> Valores resultantes de las pruebas reológicas de la Sulfametazina Sódica.	57
<b>Tabla 28.</b> Relación entre el Ángulo de Reposo y el Flujo.	59
<b>Tabla 29.</b> Interpretación del Índice de Carr.	59
<b>Tabla 30</b> Relación de Hausner.	59
<b>Tabla 31.</b> Análisis de Variancia para el Ángulo de Reposo en Condiciones Estáticas	59
<b>Tabla 32.</b> Prueba de Tukey para los valores del Ángulo de reposo determinado en condiciones estáticas.	60
<b>Tabla 33.</b> Análisis de Variancia para el Índice de Carr	60
<b>Tabla 34.</b> Prueba de Tukey para el Índice de Carr	60
<b>Tabla 35.</b> Análisis de Variancia para el Índice de Hausner.	61
<b>Tabla 36.</b> Prueba de Tukey para el Índice de Hausner.	61
<b>Tabla 37.</b> Análisis de Variancia para la Diferencia de $V_{10} - V_{500}$ .	62
<b>Tabla 38.</b> Prueba de Tukey para la Diferencia de $V_{10} - V_{500}$ .	62
<b>Tabla 39.</b> Análisis de Variancia para la Densidad Aparente.	62
<b>Tabla 40.</b> Prueba de Tukey para la Densidad Aparente	63
<b>Tabla 41.</b> Análisis de Variancia de la Densidad Compactada.	63
<b>Tabla 42.</b> Prueba de Tukey para la Densidad compactada.	63
<b>Tabla 43.</b> Constante de Velocidad de Consolidación para la Sulfametazina Sódica.	67
<b>Tabla 44.</b> Análisis de Variancia para la Constante de la Velocidad de Consolidación de los 4 lotes de Sulfametazina Sódica.	67
<b>Tabla 45:</b> Prueba de Tukey para la Constante de la Velocidad de Consolidación de los 4 lotes de Sulfametazina Sódica	67
<b>Tabla 46:</b> Resumen de Resultados.	69
<b>Tabla A-1.</b> Índice de Carr.	81
<b>Tabla A-2.</b> Ecuaciones para índices y densidades	81
<b>Tabla A-3:</b> Índice de Hausner	81
<b>Tabla A-4:</b> Ecuación de la Constante de Velocidad de consolidación.	82
<b>Tabla A-5.</b> Relación Ángulo de Reposo y Flujo.	83

## **RECONOCIMIENTOS.**

La realización de esta tesis se debe al apoyo por parte de las personas, Facultades, e Industrias que a continuación se mencionan:

### **FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN:**

Laboratorio de Microscopía Electrónica: Dr. Eliseo Hernández y al Técnico Rodolfo Robles Gómez, Sección de Tecnología Farmacéutica: M en C. Efrén Hernández Baltazar., Dra. Raquel López Arellano y a la p. Q.F.B. Agélica María Mendoza Angeles.

### **FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA:**

Laboratorio de Especializaciones en Farmacia Industrial: D.A.R. Juan José Díaz Esquivel., Q.F.B. Rosa Ma. Cruz Hernández., Espectroscopia de Absorción Atómica: B.Maricela Arteaga Mejía., Laboratorio de Análisis de Infrarrojo: M en C. Lourdes Castillo G.; Laboratorio de Aplicaciones Computacionales: M en C Armando Cervantes Sandoval.

### **LABORATORIOS CELANECE MEXICANA, S.A.**

Dr. Faustino Mijangos Santiago

### **LABORATORIOS KENDRICK S.A.**

Q.F.B.Leticia Lara Hernández.

Q.F.B.Irma Martínez.

### **LABORATORIOS LAKESIDE S.A de C.V.**

Q.F.B. Beatriz Baltazar Montes de Oca.

## RESUMEN.

La finalidad de la industria farmacéutica, es desarrollar medicamentos que cumplan con especificaciones previamente establecidas; durante este desarrollo, se requiere de conocer las características de las materias primas que se utilizarán durante la producción de cualquier medicamento.

Las características físicas y químicas de los principios activos determinan el comportamiento de la forma farmacéutica y del desempeño de su proceso de fabricación, sobre todo cuando el fármaco representa el mayor porcentaje en la formulación. Por consiguiente el logro de una formulación exitosa, efectiva y estable dependerá en gran medida de dichas características.

La finalidad de este trabajo fue comparar las características físicas, químicas y reológicas de la Sulfametazina Sódica de proveedores disponibles en el mercado nacional.

Se realizó la caracterización de cuatro lotes de Sulfametazina Sódica de tres diferentes proveedores mediante los análisis de espectroscopia de infrarrojo ultravioleta, espectroscopia de absorción atómica, calorimetría diferencial de barrido, microscopía electrónica, cromatografía de líquidos de alta resolución; se determinó el porcentaje de humedad por el método de Karl Fisher, la distribución del tamaño de partícula, el índice de compresibilidad, la cinética de compactación, la densidad aparente y compactada así como el volumen de compactación. Los resultados obtenidos se analizaron estadísticamente mediante un análisis de varianza aplicando la prueba de Tukey para comparación de medias.

La pureza, contenido de metales pesados, densidad aparente, índice de compresibilidad y ángulo de reposo no mostraron diferencia significativa, sin embargo se observó una marcada diferencia en el contenido de humedad, confirmando este comportamiento en los termogramas obtenidos por DSC en el pico que aparece entre 78°C y 90°C y en los espectros de infrarrojo en la banda que se observa entre 3500cm<sup>-1</sup> y 3000cm<sup>-1</sup>. Inferimos que esto puede ser por diferentes condiciones de almacenamiento de los lotes analizados. También se observó diferencias significativas ( $\alpha=0.05$ ) en la densidad compactada y en el volumen de compactación.

Las fotografías obtenidas por el microscopio electrónico de barrido muestran que el lote que tiene mayor tiempo de almacenamiento, muestra aglomerados de partículas diferentes a los 3 lotes restantes.

En conclusión, se determinó que el análisis térmico por DSC, el análisis de infrarrojo, la determinación de la densidad compactada y del volumen de compactación; son las pruebas que detectan mínimas variaciones en las características de calidad de la Sulfametazina Sódica y por lo tanto deben de establecerse para su control de calidad.

## **INTRODUCCIÓN.**

El desarrollo de cualquier forma farmacéutica implica diversos estudios de: farmacología y química medicinal, preformulación, desarrollo y seguimiento del proceso, investigación y desarrollo analítico; en la etapa de **preformulación** se encuentra el estudio de **caracterización**, en este estudio es esencial determinar las propiedades físicas y químicas de las materias primas, principio activo y excipientes; así como sus características reológicas y granulométricas. La información proporcionada en la fase de caracterización, facilitará en la fase posterior a la preformulación seleccionar: tipo y cantidad de excipientes, condiciones de operación del proceso de elaboración de la forma farmacéutica, así como las condiciones de almacenamiento y manejo de las materias primas para, obtener las características deseadas del producto a desarrollar.

Las sulfonamidas han sido y son recomendadas para la prevención y/o tratamiento de la coccidiosis. Existen reportes de infecciones y pérdidas, debido a la coccidiosis en animales domésticos en casi todo el mundo apareciendo en la mayor parte de las zonas climáticas. Se sabe que los brotes de la enfermedad aparecen desde los trópicos hasta las zonas templadas, y se desconoce de la ocurrencia de la coccidiosis en las zonas árticas. Las pérdidas de los rumiantes son significativas y representan una importante limitante de producción animal, aunque no se han medido en forma particular en ningún caso.

Este trabajo tiene como finalidad caracterizar y comparar las características físicas, químicas y reológicas de la Sulfametazina Sódica de los proveedores disponibles en el mercado nacional para el desarrollo de bolos de liberación controlada.

El conocimiento del comportamiento físico, químico y mecánico de dicho principio activo, nos permitirá definir condiciones de las operaciones unitarias implicadas en la elaboración de los comprimidos (bolos).

Los lotes analizados de Sulfamerazina Sódica fueron donados por HELM de MEXICO S.A. por INTERNACIONAL QUÍMICA CARTE S.A. de C.V y por SIMBIOTIK INTERNACIONAL, S.A. de C.V, actualmente los dos últimos son los dos únicos distribuidores disponibles en el mercado mexicano.



# CAPITULO I

## MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

## 1.1. GENERALIDADES DE LA SULFAMETAZINA SÓDICA.

La Sulfametazina Sódica ha sido estudiada en cuanto a sus propiedades físicas por diversas técnicas de espectroscopia (UV, IR, EM), su comportamiento en cromatografía (TLC. CLAR), así como su metabolismo:

**1.1.1 NOMBRE QUÍMICO:** 4-Amino-N- (4,6-dimetil-2-pirimidin) benzensulfonamida sódica; N4- (4-6-dimetil-2-pirimidil) sulfanilamida sódica..4,6-dimetil-2-sulfanilamidopirimidina.sódica **Florej K. (1978), p.403.**

**1.1.2. NOMBRE COMÚN:** Sulfametazina Sódica, Sulfadimetilpirimidina Sódica. Sulfadimidina Sódica. **Clarke's. (1986), p.984**

**1.1.3. FÓRMULA:**  
C12 H13 N4 Na O2 S

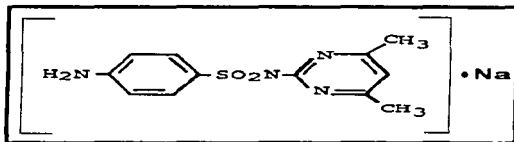


Fig. 1. Estructura química de la Sulfametazina Sódica

**1.1.4. PESO MOLECULAR:** =300,3 g/mol

**1.1.5. COLOR, OLOR Y APARIENCIA.** **Clarke's. (1986), p.984**

Polvo o cristales higroscópicos de color blanco, a exponerse a la luz se decolora y se descompone lentamente; en exposición al aire adsorbe dióxido de carbono y su solubilidad disminuye en agua. **USP (12), p. 1289, 1527**

**1.1.6. REGISTRO EN EL CHEMICAL ABSTRACTS N°: 57-684, ver tabla 1.**

**Tabla 1. Productos registrados que contienen Sulfametazina**  
**Sittig M. (1988), p.1412-1413.**

Cremometazina	MSD	USA
Deladine	Delmaa	S.Africa
Intradine	Norbrook	U.K
Rigeso	Ferrosan	Dinamarca
Rivodine	Rivofarm	Suiza
S-Dimidina	Protea	Australia
Sulfix	Protina	Alemania.

### **1.1.7. SÍNTESIS:**

Materias primas: p-aminobenzenosulfonamidoguanidina, y acetilacetato sódico. A un matraz calentado en baño de aceite, es llenado con 600ml de agua y 60g (1 mol) de ácido acético glacial, por otro lado se mezclan con agitación 235g de p-aminobenzenosulfonamidoguanidina anhidra y 122g de acetilacetato sódico 100% puro, esta mezcla se le vierte al frasco manteniendo la agitación.

La temperatura proveniente de la reacción de la mezcla es llevada hasta 102°C-103°C se mantiene durante 24hrs y con agitación continua, el pH de la reacción debe estar entre 5 ó 6, el cual debe ser verificado durante este periodo.

Una vez terminado el periodo de la reacción, se le retira el calor, y la masa debe ser enfriada hasta llegar a 60°C. Se filtra y los sólidos deben ser lavados en el filtro con 100ml de agua a 80°C. La pureza de 2-p-aminobenzenosulfonamida-4,6-dimetilpirimidina debe ser del 99.5%. **Sittig. (1988), p.1413.**

## **1.2. PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS.**

### **1.2.1. SOLUBILIDAD:**

1 en 2.5 de agua y 1 en 60 de etanol. **Clarke's. (1986), p.984.**

### **1.2.2. CONSTANTE DE DISOCIACIÓN:**

Su constante de disociación (pKa) a una temperatura de 25°C = 7.4

### **1.2.2.3. COEFICIENTE DE PARTICIÓN**

Log P (octanol) = 0.3

## **1.3. PROPIEDADES FÍSICAS**

### **1.3.1. ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO (I.R.).**

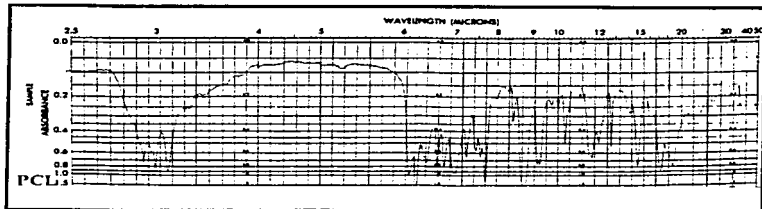


Figura 2. Espectro de Infrarrojo de la Sulfametazina. **Florey. (1978), p.403.**

En la figura 2, se muestra el espectro de infrarrojo de un estándar de referencia de la USP y en la tabla 2 se muestran los principales picos. El espectro se obtuvo en un espectrómetro modelo 621 Perkin Elmer como un comprimido de KBr Florey. (1978), p.403-404. Se tiene también información de picos principales a las siguientes frecuencias: 1145, 1595, 1304, 1635, 682, 1090 cuando se comprime con KCl. Clarke's. (1986), p.984.

Tabla 2. Picos característicos de la Sulfametazina en el espectro de Infrarrojo. Florey. (1978), p.403-404.

Frecuencia (cm-1)	Pico característico de:
3420	N-H stretch (NH <sub>2</sub> +NH)
3320	
3220	
1635	Aromático C=C y C=N stretch
1590	
1505	SO <sub>2</sub>
1500	anillo p-fenil sustituido
1475	
1300	
1140	
860	

### 1.3.2. ESPECTRO DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

A continuación se muestra el espectro de la Sulfametazina sometida a RMN.

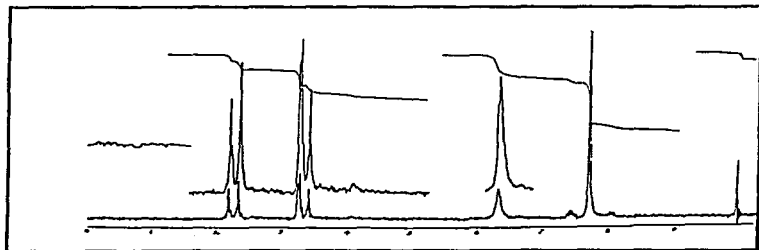
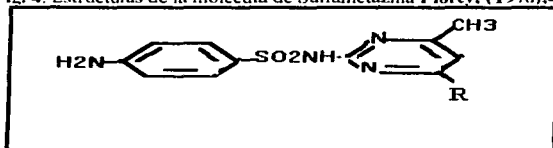


Figura 3. Espectro de RMN de la Sulfametazina. Florey. (1978), p.405.

La figura 3 muestra el espectro de RMN obtenido a 60 Mhz. en dimetil sulfóxido, al utilizar un espectrofotómetro Perkin Elmer R12B, indica la presencia de una resonancia a  $\delta$  6.57 (d, J= 9.0 Hz, 2H orto-para-NH<sub>2</sub>) y 7.67 (d, J= 9.0 Hz, 2H orto-para-SO<sub>2</sub>) asignado para los protones del anillo benzénico p-sustituido;  $\delta$  6.70 s (1H) designada al protón heterocíclico; la resonancia de los protones de la amina esta en  $\delta$  5.90, la resonancia del protón de SO<sub>2</sub>NH en  $\delta$  11.05 y la resonancia del metil en  $\delta$  2.15. Los datos son consistentes con la estructura N° 1 ver figura 4.

La comparación de los datos RMN de la sulfametazina, estructura 1 con respecto a la estructura 2, indica la ausencia de resonancia de dos protones heterocíclicos aparejados, como resultado de la sustitución del metilo. La resonancia del metil, en  $\delta$  2.15 (6H) indica una sustitución simétrica con respecto a la estructura 1. El cambio químico del resto de los protones del anillo heterocíclico, es ligeramente afectado por la presencia de un grupo metilo adicionado ( $\delta$  6.70 (1) sulfametazina contra  $\delta$  6.86 de la estructura 2) Florey, (1978), 405-406

Fig. 4. Estructuras de la molécula de Sulfametazina Florey. (1978),404



Estructura 1.- sulfametazina: R=CH<sub>3</sub>

Estructura 2.- sulfamerazina: R=H

### 1.3.3. ESPECTROSCOPIA DE MASAS (E.M)

A continuación muestra el espectro de masas

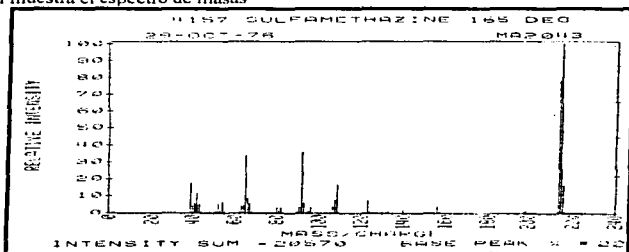


Figura 5. Espectro de Masas de la Sulfametazina. Florey, (1978),407

El espectro de masas. (figura 5) se obtuvo en un espectrofotómetro de masas AEI-MS902 a 165°C. El espectro se registró en una cinta magnética y fue procesada en una computadora PDP-11. Florey, (1978),407

El espectro muestra un ion no molecular , los principales picos a m/z son: 214, 213, 92.65, 215, 108, 39, 42. Clarke's, (1986), 984

#### 1.3.4. ESPECTROSCOPIA DE ULTRAVIOLETA (U.V)

La figura 6 muestra el espectro de ultravioleta de soluciones acuosas de sulfametazina en agua (pH=6.6), HCl 0.01N e NaOH 0.01N.

A pH de 6.6, se observa un pico en 241 nm ( $E_{1\%}^{1cm} = 670$ ). La sulfametazina en NaOH 0.01N, muestra dos picos uno en 243 y otro en 257nm con  $E_{1\%}^{1cm}$  de 765 y 776 respectivamente.

Cuando el fármaco se disuelve en HCl 0.01N, se observan dos picos, uno en 241 y el otro en 297 nm , con  $E_{1\%}^{1cm}$  , de 561 y 266 respectivamente. Florey, (1978), 406.

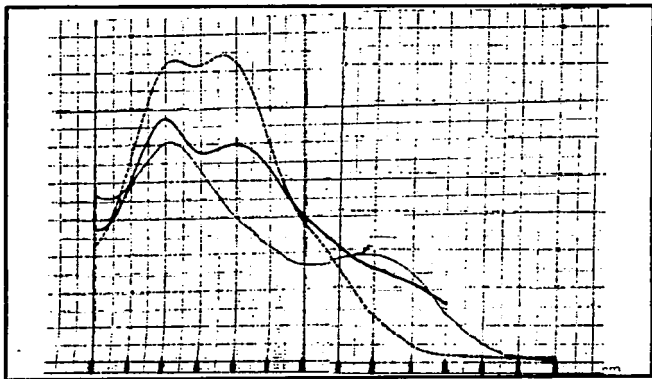


Figura 6. Espectro de UV de la Sulfametazina. Florey, (1978),408.; ( — ) en agua, (.....) en 0.01N HCl, (— — —) 0.01N NaOH. Florey K.,(1978),408

## 1.4. MÉTODO DE ANÁLISIS.

### 1.4.1. MÉTODOS VOLUMÉTRICOS.

Pueden utilizarse varios métodos de titulación para el ensayo rutinario de sulfametazina de importancia farmacéutica.

Una titulación con solución de nitrato de sodio, para determinar la función de la amina aromática, es el proceso más frecuentemente utilizado. USP. (1975), p.626.

Agarwal y colaboradores en 1972, describieron un proceso de titulación espectrofotométrica, para el análisis de un número de fármacos de sulfamidas. El fármaco se disuelve en una mezcla de ácido hidroclorico concentrado y ácido acético glacial la mezcla es tratada con una mezcla de bromato-bromuro. Finalmente, el punto es determinado espectrofotométricamente en 345 nm.

Los métodos de titulación termométrica han sido utilizados para la determinación de sulfonamidas en soluciones acuosas. Se incluyen reacciones de diazotación, con nitrato de sodio 0.1M reacciones de oxidación, con hipoclorito de sodio 0.5M formación de derivados de plata, con nitrato de plata 0.3M; y titulación termométrica, catalítica en la cual, la función de la sulfametazina es determinada titulando una solución del fármaco en dimetilformamida con hidróxido de tetra-n-butilaminio. Florey, (1978), p.415

### 1.4.2. PRUEBAS COLORIMÉTRICAS

En el año de 1974, Devis y colaboradores, describieron un método para la determinación de sulfonamidas por la formación de un indofenol y la medición de absorbancias a 725 nm Florey, (1978), p.415; pero se han encontrado reactivos más específicos para la Sulfametazina sódica Clarke's, (1986), p.984. Tabla 3:

Tabla 3 Pruebas colorimétricas de la Sulfametazina sódica Clarke's, (1986), p.984.

Alcohol coniferílico	naranja
Sulfato de cobre (Metodo 1)	verde a café
Prueba de Zwikker Kooppanyi	rosa-violeta
Nitrato mercurico	negro
Acido nítrico	amarilla.

### 1.4.3. CROMATOGRAFÍA DE GASES

Las sulfapirimidinas son analizadas por cromatografía de gases, después de un hidrólisis ácida hasta obtener el ácido Sulfanílico y su respectiva amina heterocíclica, la columna usada esta empacada con 5% de

carbowax, 5% de SE-30 y 20M sobre cromosorb W con una temperatura de columna de 150°C Florey. (1978), p.-416.

Se ha encontrado que con Nitrógeno (N<sub>2</sub>) a una velocidad de elución de 45 ml/min. el tiempo de retención del derivado metilo es de 0.71 relativo a griseofulvina. Clarke's. (1986), p.984,192-193

#### 1.4.4. CROMATOGRAFÍA DE CAPA FINA (TLC).

Cieri en 1976, describe un método para la detección de sulfametazina y otras sulfas a partir de comidas de animales. Las muestras son extraídas de la comida, con alcohol o acetato y limpiadas utilizando la técnica de cromatografía usando celita en la columna

La elución se desarrolla en una placa de Absorbosil-1 neutral desarrollándose posteriormente con cloroformo-metanol (95:5), posteriormente se realiza un aspersion con una solución alcohólica de p-dimetilaminobenzaldehido. Florey. (1978), p.-417

Se han desarrollado sistemas mas específicos reportados en las tablas 4 y 5, mediante los cuales la Sulfametazina sódica ha sido estudiada para su identificación. Tabla 4. Tabla 5: Clarke's., (1986), p.984, 169-177.

Tabla 4. Sistemas de elución para separar Sulfametazina sódica  
Clarke's. (1986), p.984,169-177

SISTEMA DE ELUCION PARA LA SULFAMETAZINA SÓDICA	Rf
metanol: solución. de amonio concentrado. (100:1.5)	62
cloroformo:acetona: (4:1)	23
acetato de etilo:metanol:solución. de amonio concentrado (85:10:5).	13
acetato de etilo	45
hexano	50
acetona:solución de amonio 25% (80:15)	27
cloroformo:metanol (70:30)	62

Tabla 5. Revelador utilizado para la detección  
de Sulfametazina sódica Clarke's. (1986), p.984

REACTIVO	COLOR DE LA MUESTRA FLUIDA
Cloridifenilcarbazona mercurico	azul
Urk Van	amarillo



#### **1.4.5. CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC.)**

Con un sistema de solventes orgánicos: ciclohexano:etanol:ac. acético (85.7:11.4:2.9) se determinó un  $k' = 7.1$ , pero se ha cuantificado en plasma o sangre completa las siguientes sustancias: sulfadimidina y el metabolito acetilo con una sensibilidad de  $6 \mu\text{g/ml}$ . Clarke's. (1986), p.220,984.

#### **1.4.6. ESTUDIO DE RAYOS-X EN SULFONAMIDAS.**

Durante algunos años, han habido frecuentes demostraciones de que la selección para la mejor modificación cristalina, polimórfica, formas amorfas, o solutos cristalinos, pueden influenciar significativamente en el valor terapéutico de un determinado agente químico. Aunque diferentes formas polimórficas disuelven dando idénticas soluciones, estas formas difieren con respecto a sus actividades termodinámicas, solubilidades en equilibrio y a su velocidad de liberación. De ahí, que la velocidad de liberación de un polimorfo a partir de una forma sólida, ya sea in vivo o in vitro, depende de qué polimorfo esté presente, dando la velocidad de liberación de una difusión controlada.

En algunos casos es conveniente emplear una forma polimórfica, de un compuesto que exhiba una alta actividad termodinámica para proveer niveles terapéuticos en sangre, de lo contrario será una formulación inactiva. En otra instancia, puede ser aconsejable el uso de la forma polimórfica más estable. Si por ejemplo una suspensión de un activo en un vehículo acuoso es preparado usando un polimorfo más estable, la reversión a una forma polimórfica más estable, puede ocurrir por debajo de ciertas condiciones de almacenamiento, esta reversión puede conducir a un crecimiento del cristal en la formulación con una subsiguiente formación de empaquetamiento. Yang S.S , Guillory K. (1972), p.26

El reporte de polimorfismo de sulfonamidas fue dado por Zyp en 1938, la sulfonamida apareció en diferentes formas cristalinas cuando ésta se cristaliza a partir de una gota en agua. En 1941 Watanabe reportó tres modificaciones polimórficas de sulfanilamida y publicó sus patrones de difracción de rayos-X. Esta observación aparentemente escapó de la vista de Yakowitz, quien confirmó los resultados de Watanabe, y reportó los índices de refracción y calor de solución para las tres formas. Una cuarta forma de sulfonamida fue reportada por Mc Lachlan en su libro de Estructuras Cristalinas. Yang S.S and Guillory K. (1972), p.26-27.

Las estructuras cristalinas de tres de las formas de sulfanilamida fueron determinadas usando rayos-X y estudios de difracción del neutrón. Inoue y Saito usaron análisis térmicos diferenciales (DTA) para obtener termogramas de varias formas de sulfanilamida, pero ellos no obtuvieron datos cuantitativos del calor de transición del compuesto. Lin y Guillory en 1970 emplearon DTA calorimetría para detectar polimorfismo en sulfanilamidas-d y ellos reportaron los termogramas y calor de fusión y transición para las cuatro formas cristalinas como para la sulfanilamida no deuterada. Yang S.S , Guillory K. (1972), p.26

En el curso de una determinación del punto de microfusión en 28 derivados de sulfanilamida, Reimers encontró que un número de derivados obtenidos por tratamiento de sulfonamidas con nitrato de plata y luego con yoduro etílico fueron polimorfos Yang S.S , Guillory K. (1972), p.28.. En 1967 Mesley y Houghton emplearon espectroscopia IR para 18 sulfonamidas importantes farmacéuticamente para conocer la existencia de polimorfismo; Kuhnert-Brändstatter y Wunsch, concluyeron que las 50 sulfonamidas y compuestos relacionados que ellos examinaron mediante métodos de termomicroscopía, 60% fueron polimorfos. En algunos casos los polimorfos fueron tan inestables que sólo pudieron ser identificados mediante el uso de diagramas de fase binaria Yang S.S , Guillory K. (1972), p.28

A pesar del trabajo tan extenso hecho hasta hoy en día, no existe un estudio sistemático del calor de transición y de fusión de estos compuestos. Para muchas sulfonamidas existe una controversia, acerca del número de formas polimórficas existentes. Este estudio fue probado para obtener un mejor entendimiento del fenómeno de polimorfismo.

Las sulfonamidas fueron escogidas para este estudio, por su importancia clínica, estructura sencilla, su similitud, así como por sus solubilidades críticas con respecto al desarrollo de un cristal.

En el mismo año de 1967 Mesley y Houghton observaron dos formas sólidas de sulfametazina, una cristalina y una amorfa cuando se realizó el estudio en espectroscopia de IR. Siguiendo su procedimiento, dos formas cristalinas designadas como Forma I y II, fueron obtenidas. Existe sólo una pequeña diferencia en el espectro de IR de esas formas, a  $1550\text{cm}^{-1}$ , esta banda se asignó para el enlace de vibración de la amina N-H. Es improbable que la "forma amorfa" reportada por Mesley y Houghton en 1967 sea estable a temperatura ambiente. Cuando la Forma I es calentada hasta la fusión y después enfriada a temperatura ambiente, el proceso de recalentamiento produce un pico de fusión igual al que se obtuvo en la primera fusión. El espectro de infrarrojo es aparentemente el de la forma I. El espectro obtenido por Hayden e identificado por Mesley y Houghton como forma amorfa, es parecido a la Forma II, aunque existen algunas diferencias en las intensidades de los picos. La Forma II fue obtenida a partir de la forma I por trituración. Su calor de fusión, es un poco menor al que presenta la forma I Yang S.S , Guillory K. (1972), p.35

A partir de la difracción de R-X de los patrones pertenecientes a las dos formas, mostraron diversas similitudes ver tabla 6:

Tabla 6. Características de los polimorfos de la Sulfametazina  
Yang S.S , Guillory K. (1972), p.35

Forma	Solvente usado para la recristalización	Temperatura de fusión	Calor de Fusión kcal/mol	Entropía de Fusión, e.u.
I	Etanol, metanol	197°	7.84± 3.9%	16.7
II	Trituración de la forma I	196°	7.55±2.1%	16.1

Aunque Kuhnert-Bradstatter y Wunsch en 1967, reportaron que fueron capaces de obtener cuatro formas de sulfametazina (sulfamidinina) por métodos termomicroscópicos, esto es posible, ya que ellos fueron incapaces de obtener las formas en estado puro, y los espectros de IR no fueron reportados en subsecuentes publicaciones.. El calor de fusión reportado para Sulfametazina por Sunwoo y Eisen, 7438 +/-

170cal/mol, es similar al reportado para la Forma II. El punto de fusión, 198.5° reportado por esos autores, es sin embargo, más alto que los obtenidos tanto para la Forma I como para la II. **Yang S.S. , Guillory K. (1972), p.35,36**

Sólo se investigaron soluciones de agua, etanol y metanol; bajo varias condiciones, sólo se obtuvo una forma amorfa y por lo menos seis formas cristalinas. El espectro de infrarrojo de algunas de esas formas cristalinas, fue muy similar, y solo pudieron diferenciarse con difracción de rayos X. Por lo menos, dos de las formas cristalinas se encontraron en el solvente residual. Todas se convirtieron en la misma, al calentarse y no se encontraron formas amorfas. Se calentaron hasta 140° C de temperatura. No se han reportado espectros de estas sustancias. **Yang S.S. , Guillory K. (1972), p.39.**

Con respecto a la Sulfametazina Sódica, se han estudiado seis formas cristalinas y un amorfo en agua etanol y metanol. El Espectro de Infrarrojo de algunas de estas formas fue muy similar, pero fueron diferenciadas mediante rayos-X demostrándose que dos de estos conetnían solvatos. Todos fueron transformados a la misma forma mediante calentamiento, la información obtenida demostró que no existía material amorfo; en algunos casos fue necesario calentar hasta 140°C. Ningún espectro de estas sustancias ha sido publicado. **Mesley R.J., Houghton E.E.,(1967), p.28.**

## **1.5. ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE LA SULFAMETAZINA SÓDICA**

### **1.5.1 RELACIÓN FARMACOCINÉTICA DE LA SULFAMETAZINA SÓDICA Y LA COCCIDIOSIS EN CABRAS.**

Las cabras son afectadas por una invasión de parásitos llamada coccidiosis, y afecta principalmente a animales jóvenes de 1-6 meses de edad. Esta es una infección sumamente común llegando al 100% del total de los casos estudiados. **Sloulsby.(1988), p.26.**

Para poder entender la magnitud del problema originado por esta parasitosis, basta señalar que en 1965, el departamento de agricultura de los E.E.U.U, indicó que las pérdidas anuales debido a la coccidiosis en la producción ganadera y avícola en el país fueron de 6.5 millones de dólares. **Fitzgeral. (1980),.p.121-143.**

Las sulfonamidas han sido y son recomendadas para la prevención y/o tratamiento de la coccidiosis **Bevill. R.F. (1991),p.785.** El tratamiento exitoso de las infecciones utilizando sulfas, depende de la presencia de una población infectante sensible al tratamiento, concentraciones adecuadas del fármaco en sangre y tejidos, y la presencia de las defensas celulares y humorales del hospedero. Se requiere de una fagocitosis activa para la remoción final del agente infeccioso. Clínicamente las sulfas han demostrado mejores resultados cuando son administradas durante estados de infección aguda. Durante este periodo los mecanismos de defensa humoral y celular del hospedador están siendo movilizados y actúan conjuntamente con los efectos del fármaco. La terapia con sulfas, generalmente es improductiva en situaciones de infección crónica. **Tacher. (1994), 5-7, 16.**

### **1.5.2 METABOLISMO DEL FÁRMACO.**

La sulfametazina se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal, así que su administración es oral. La sulfametazina es altamente acetilada, cerca de 60% al 90% en sangre esta presente como un derivado N4-acetileno, cuando su acetilación es lenta entonces se encuentra en una proporción de solo 16% al 37% . Cerca de un 50% de la dosis, es excretada en orina en 48 horas. Del material excretado mas del 15% no es metabolizado, pero por arriba del 95% pueden ser derivados de acetilo. **Clarke's. (1986), p.984,985.**

### **1.5.3. CONCENTRACIÓN TERAPÉUTICA.**

En plasma, la sulfametazina sódica libre, se encuentra en un rango del 50-100µg/ml

Después de una dosis oral de 1.5 g, 8 acetiladores lentos logran que la concentración plasmática de sulfadimidina alcance los niveles entre 64 a 88.4 µg/ml en un tiempo de 3 a 4 horas; pero después de una administración similar, 8 acetiladores rápidos, logran una concentración plasmática de 38.8 a 64.1µg/ml en un tiempo de 3 horas **Clarke's. (1986), p.985.**

### **1.5.4. VIDA MEDIA**

Los datos derivados a partir de la excreción urinaria, son de 1 a 5 horas para acetiladores rápidos y de 3 a 6 horas para acetiladores lentos.. **Clarke's.(1986), p.985.**

### **1.5.5. VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN.**

El volumen de distribución es acerca de 0.6 litros/Kg, de peso. **Clarke's. (1986), p.985.**

### **1.5.6. ENLACE A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS.**

La sulfametazina sódica se enlaza a proteínas plasmáticas en un 60 a 90% de su concentración. **Clarke's. p. (1986),985**

### **1.5.7 DOSIS.**

Una dosis inicial de aproximadamente 3 g, seguida de 0.5 a 1.5g en un intervalo de 6 horas. **Clarke's. p.(1986),985.**

# CAPÍTULO II

## DESARROLLO EXPERIMENTAL

## **2.1. OBJETIVOS**

### **2.1.1. OBJETIVO GENERAL.**

- ◆ Determinar si hay diferencia significativa en las características físicas químicas y reológicas de 4 lotes de Sulfametazina Sódica de tres proveedores en México: mediante estudios de espectroscopia, de microscopia, de distribución del tamaño de partícula, del comportamiento en cromatografía de líquidos, de calorimetría, de humedad y de flujo; para el posterior desarrollo de bolos de liberación controlada..

### **2.2.2 OBJETIVOS PARTICULARES.**

- ◆ Determinar la morfología y la textura de las partículas de polvo, mediante el estudio de microscopía electrónica de barrido de cada lote sujeto a investigación.
- ◆ Determinar la variabilidad de las características de pureza y de identidad mediante pruebas de EAA, UV, DSC, IR y de CLAR; entre los cuatro lotes de Sulfametazina sódica.
- ◆ Determinar la distribución de tamaño de partícula , mediante un estudio de micromerítica para determinar si existe variabilidad significativa entre los cuatro lotes de Sulfametazina sódica, así como la influencia de ésta sobre el comportamiento reológico de la Sulfametazina Sódica.
- ◆ Determinar la humedad de cada lote, mediante el método de Karl Fisher y determinar si existe variabilidad significativa entre los 4 lotes de Sulfametazina Sódica.
- ◆ Determinar el índice de compresibilidad , de flujo y el ángulo de reposo de cada uno de los lotes mediante pruebas reológicas, para establecer su posible comportamiento en una tableteadora en la formación de bolos.

## **2.2. HIPÓTESIS.**

- ◆ No deberá existir variabilidad significativa de las características físicas, químicas y reológicas entre los cuatro lotes de Sulfametazina sódica.
- ◆ Si no hay diferencia significativa de los cuatro lotes de Sulfametazina sódica, entonces se puede considerar que el nivel de calidad de dicha materia prima proporcionada por cada proveedor es equivalente.

## **2.3 METODOLOGÍA**

La información proporcionada por las pruebas a realizar, mostrarán los atributos de la Sulfametazina Sódica tales como: su pureza, su análisis, su morfología, su comportamiento reológico, su contenido de agua, sus espectros, entre otros atributos; por lo que la estrategia experimental estará conformada por 4 fases de pruebas específicas, ver cuadro Metodológico fig. 7.

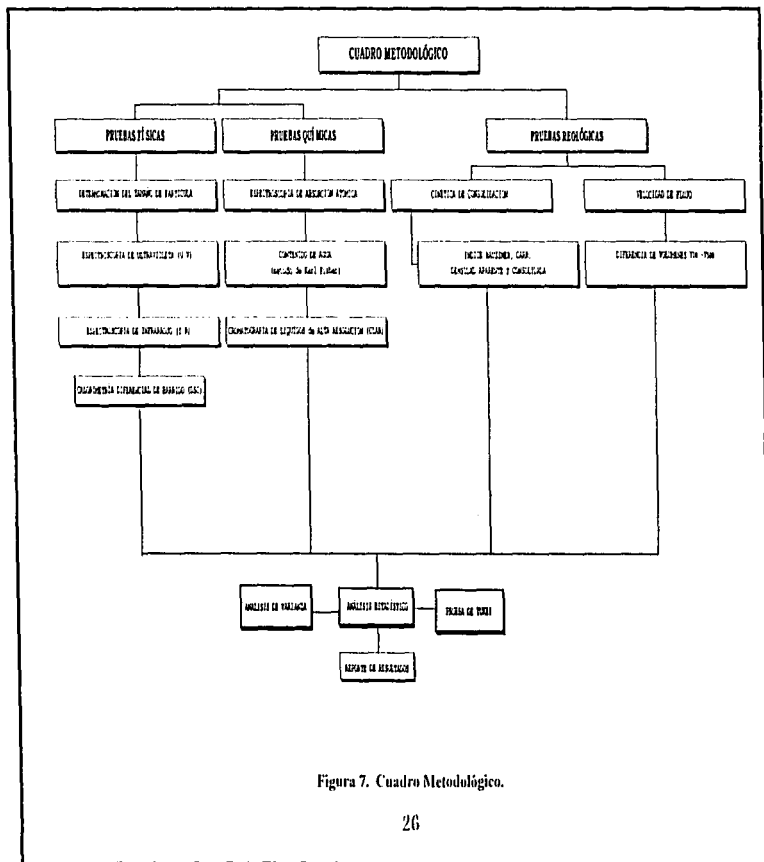


Figura 7. Cuadro Metodológico.

## **2.4. CONDICIONES EXPERIMENTALES DE OPERACIÓN**

### **2.4.1. PRIMERA FASE: CARACTERIZACIÓN FÍSICA.**

#### **2.4.1.1. MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO:**

##### **◆ PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS:**

La superficie de un portamuestras de latón se cubre con tintura de plata, sobre de este se coloca una pequeña porción de cinta adhesiva de carbono y en esta se esparce la muestra, por último se cubre con un baño de oro.

##### **◆ CONDICIONES Y EQUIPO UTILIZADO:**

Se utilizó un microscopio Electrónico de Barrido JEOL modelo JSM-25 SII el cual se encuentra en el Laboratorio de Microscopía Electrónica FES Cuautitlán-UNAM. Las ampliaciones van desde 200X a 3000X, tales aumentos permitieron analizar y comparar la morfología y textura de las partículas de Sulfametazina Sódica

#### **2.4.1.2. ESPECTROSCOPIA DE ULTRAVIOLETA**

##### **◆ PREPARACIÓN DE LA MUESTRA.:**

Se pesaron aproximadamente 225.5mg de cada lote de Sulfametazina Sódica, los cuales se diluyeron con 100ml de agua; posteriormente se tomó un mililitro de esta solución y se llevó al aforó de 100ml de HCl 0.01N, obteniéndose una concentración final de 0.02255mg/ml aproximadamente. Cada prueba se realizó por triplicado de cada lote.

##### **◆ CONDICIONES Y EQUIPO UTILIZADO:**

El estudio de Espectroscopia de Ultravioleta se llevó a cabo en un espectrofotómetro de Ultravioleta/Visible Varian, modelo Cary 1E, el equipo de computo acoplado al espectrofotómetro es una computadora Digital Venturis 433sx y se utilizó un programa integrado a esta computadora llamado Varian Cary13E Applications Available versión 5.0 el cuál se encuentra en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica FES-Cuautitlán UNAM. Los espectros se realizaron en un intervalo de  $\lambda = 200-320\text{nm}$  y con una velocidad de barrido = 900nm/min.

#### **2.4.1.3. ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO.(I.R)**

##### **◆ PREPARACION DE LAS MUESTRAS:**

En la Espectroscopia de Infrarrojo, las apariencias físicas de la muestra determinarán las condiciones para llevar a cabo su análisis en el espectrofotómetro; en este caso en particular se hizo una dispersión de



Bromuro de Potasio (KBr) con Sulfametazina sódica. Se pesó aproximadamente 4mg de muestra y 100mg de KBr, posteriormente se fabricó una pastilla muy fina, la cual permitió hacer el barrido correspondiente a cada lote.

◆ **CONDICIONES Y EQUIPO UTILIZADO:**

Para llevar a cabo el estudio de Espectroscopía de Infrarrojo, se utilizó equipo de espectrofotometría de Infrarrojo Perkin Elmer modelo 1600 serie FTIR de un sólo haz y una prensa hidráulica Osyma, los cuales se encuentran en el Laboratorio de Espectroscopía FES-Zaragoza. UNAM; los espectros se hicieron en un intervalo de  $500\text{-}2000\text{cm}^{-1}$  y de  $1000\text{-}4000\text{cm}^{-1}$  para cada lote y la presión utilizada para realizar las pastillas fue de  $240\text{kg/cm}^2$ .

**2.4.1.4. CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC):**

◆ **PREPARACIÓN DE LA MUESTRA:**

El tamaño de muestra fue de 2.85 a 3.1mg para la materia prima, los cuales fueron colocados en porta muestras de aluminio de 40  $\mu\text{l}$  para Calorimetría Diferencial de Barrido, para muestras volátiles.

◆ **CONDICIONES Y EQUIPO UTILIZADO:**

Para caracterizar el comportamiento de las materias primas, se utilizó un Analizador Térmico Diferencial Mettler modelo 40 (Celanese Mexicana.) y una balanza microanalítica Mettler, modelo MT5. En primera instancia se realizó la calibración de flujo de calor así como de la temperatura, en todos los casos se trabajó con una atmósfera de nitrógeno, con un flujo de 20-30ml/min, y con una tasa de calentamiento de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ , siguiendo un rango de temperatura de  $30\text{-}500^\circ\text{C}$ .

**2.4.1.5 DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA.**

◆ **PREPARACIÓN DE LA MUESTRA:**

En la determinación del tamaño de partícula de los diferentes lotes de Sulfametazina sódica, se pesaron 80mg de polvo, a estos se le adicionaron 5ml de Isopar G (solvente) y 1 gota de tween 80 al 0.15% en agua, y se mezcló durante 3min.

Se analizó la muestra, se realizaron 3 corridas por muestra a 60 seg cada una.

◆ **CONDICIONES Y EQUIPO UTILIZADO:**

En un equipo Determinador de Tamaño de Partícula por Rayo Lasser marca microtac, modelo SRA150, que se encuentra en los Laboratorios Lakeside; se colocaron 275ml de Isopar G, para eliminar el aire en tuberías, posteriormente se procedió a la determinación del tamaño de partícula mediante la realización de corridas por muestra a 60 seg., imprimiendo el tabulador e histograma

## 2.4.2. SEGUNDA FASE: CARACTERIZACIÓN QUÍMICA.

### 2.4.2.1. ESPECTROSCOPIA DE ABSORCIÓN ATÓMICA

(DETERMINACIÓN DE METALES Ca, Cd, Cu, Fe, Hg, Na, Pb, Zn.)

#### ◆ PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR:

Se pesó 50mg de cada metal y se diluyeron a 50ml de agua respectivamente para tener soluciones *stock* de 1000 ppm/ml. a partir de estas soluciones se tomaron alícuotas para preparar una curva patrón con la finalidad de tener las siguientes concentraciones de los cinco metales 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 y 8 ppm/ml; de manera que durante su determinación en el equipo de absorción atómica, lo que se hizo fue cambiar la lámpara y la longitud de onda ( $\lambda$ ), para determinar cada metal en la misma muestra, constituyéndose así las curvas correspondientes de calibración para cada metal.

#### ◆ PREPARACIÓN DE MUESTRAS:

Se pesa aproximadamente 100 mg de cada lote por triplicado, se digirieron las muestras con Ácido Nítrico Concentrado durante 24 horas con la finalidad de que los metales se expongan para su detección

#### ◆ CONDICIONES Y EQUIPO UTILIZADO:

Las lámparas así como el equipo de Espectroscopia de Absorción Atómica (Espectrofotómetro de Absorción Atómica Uroboro SP492 ubicado en la FES-Zaragoza, se calientan previamente durante 30min, ajustando la presión del equipo con 5cm<sup>3</sup> de aire y 1cm<sup>3</sup> de acetileno, se ajustó la longitud de onda para cada metal, con el blanco se calibró a cero, y con la solución estándar más concentrada se ajustó la altura del quemador, posteriormente se realizó un barrido con la solución estándar más concentrada, para obtener las lecturas correspondientes.

Se colocó agua para eliminar contaminantes, después se colocó el blanco (HNO<sub>3</sub>) concentrado y posteriormente se colocó la muestra para así obtener la lectura. Al final de las lecturas de cada metal, se cambió la lámpara así como la longitud de onda, ver Tabla 6:

Tabla 7. Longitud de onda cada metal y elemento analizado en Absorción Atómica.

ELEMENTO	LONGITUD DE ONDA (nm)
Cu	423.2
Cd	326.8
Cu	324.8
Fe	248.3
Hg	* REACCIÓN CON DIMETIZONA
Na	589
Pb	217
Zn	213.9

\* Hg + Dzna HNO<sub>3</sub> precipitado azul

#### **2.4.2.2 DETERMINACIÓN DE LA CANTIDAD DE AGUA.**

##### **◆ CONDICIONES Y EQUIPO UTILIZADO:**

La determinación del porcentaje de humedad para los cuatro lotes de Sulfametazina sódica se hizo en un equipo de Karl Fischer-automático Metrohn modelo 633 ubicado en los Laboratorios Kendrich.

Se requirió en primera instancia, neutralizar el metanol con el reactivo de Karl Fischer, posteriormente se colocó la muestra de Sulfametazina sódica en el metanol neutralizado y se prosiguió con su titulación, según los mililitros gastados del reactivo de Karl Fischer se determina el porcentaje de humedad.

#### **2.4.2.3 CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC)**

##### **◆ PREPARACIÓN DE LA MUESTRA:**

Se pesaron 6 muestras de 50µg de cada lote, cada muestra se lleva al aforo con 100ml de agua (purificada mediante osmosis inversa), de esta solución se toma una alícuota de 3ml y se llevó al aforo a 10ml con agua, y se obtuvo una concentración de 150µg/ml de Sulfametazina sódica.

##### **◆ CONDICIONES Y EQUIPO UTILIZADO:**

La fase móvil se preparó con Acetonitrilo y buffer de fosfatos (10:90), la fase estacionaria es una columna Novapac C18, el detector es de arreglo de fotodiodos marca Waters modelo 996 y la bomba modelo 410 Waters, la velocidad de flujo fue de 1ml/min con un volumen de 20µl; el detector está conectado a un procesador Acer 486, el cual se encuentra en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, FES-Cuauhtlán.

#### **2.4.3. TERCERA FASE: CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA.**

Las propiedades reológicas de la materia prima, permiten al formulador, predecir las propiedades de flujo de esta y su posible comportamiento en la tableteadora así como la influencia de estas dos características en la calidad final de la tableta.

##### **2.4.3.1 CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN:**

##### **◆ CONDICIONES Y EQUIPO UTILIZADO:**

Para llevar a cabo la cinética de consolidación se utilizó de una probeta de vidrio graduada de 100ml en un Volumenómetro Erweka SVM1/UZ ubicado en el Laboratorio de las Especializaciones en Farmacia Industrial FES-ZARAGOZA UNAM, de cada lote se pesaron 40g y cada prueba se realizó por triplicado. Se estudio así la cinética promedio, registrándose volúmenes particulares antes de la prueba ( $V_0$ ) y posteriormente con 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 y 500 asentamientos.

#### 2.4.3.2 DIFERENCIA DE VOLÚMENES $V_{10}$ - $V_{500}$ :

Los datos requeridos para realizar la diferencia de volúmenes  $V_{10}$  y  $V_{500}$  a partir de una muestra de 40g de materia prima, provienen de la Cinética de consolidación; esta diferencia proporciona una predicción del comportamiento de la materia prima durante el fenómeno de compresión.

#### 2.4.3.3 DETERMINACIÓN ESTÁTICA DEL ÁNGULO DE REPOSO:

##### ◆ CONDICIONES Y EQUIPO UTILIZADO:

En esta prueba se colocaron aproximadamente 40 g de Sulfametazina sódica en un cilindro hueco metálico con un diámetro de 6cm y una longitud de 9.3cm cerrado por uno de sus extremos con un tapón de hule, posteriormente se retira el cilindro quedando el cúmulo de polvo sobre el tapón, las fuerzas que actúan sobre el polvo son la gravitacional y la interacción particulare.

Posteriormente el ángulo de reposo se midió en tres posiciones diferentes con un transportador adaptado a una base, esta prueba se realizó por triplicado.

#### 2.4.3.4. DETERMINACIÓN EN CONDICIONES DINÁMICAS DEL ÁNGULO DE REPOSO.

En esta prueba se pesaron 50 g de materia prima, los cuáles se hicieron deslizar a través de un embudo cayendo posteriormente en una charola de acero, ver figura 8: el orificio de entrada del embudo tiene un diámetro de 10 cm y el diámetro del orificio de salida es de 1 cm, éste orificio se colocó a una altura de 10 cm con respecto a la charola que recibe el material, posteriormente se realizó la medición de los ángulos con un transportador adaptado a una base:

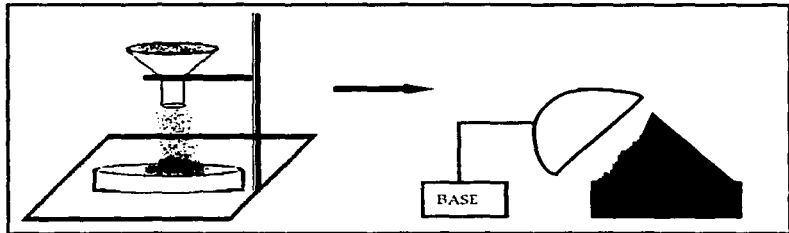


Figura 8. Esquema para evaluar ángulos de reposo en condiciones dinámicas de las materias primas.

#### **2.4.3.5. DETERMINACIÓN DE LA VELOCIDAD DE FLUJO SIN VIBRACIÓN:**

En esta prueba, una cantidad de materia prima pasa a través de un embudo simulando una tolva, midiendo con un cronometro el tiempo de caída de la materia prima a través del embudo hacia una superficie plana, manteniendo una distancia constante de 10cm entre estos dos últimos. Se reporta la velocidad como g/seg., g/min.

Ver especificaciones del embudo utilizado en la prueba: Determinación en condiciones dinámicas del Ángulo de reposo.

#### **2.4.3.6. VELOCIDAD DE FLUJO CON VIBRACIÓN:**

La única diferencia con respecto a la anterior, es que el material pasa a través de un embudo metálico, el cual es influenciado por una vibración automática, deteniendo su mecanismo cuando el material deja de caer por medio de un detector de haz luminoso. el equipo utilizado es Erweka modelo GDT.

### **2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Para analizar los resultados de cada una de las pruebas realizadas en este trabajo, se empleo un programa estadístico (S.A.S.), Statistic Análisis System, SAS Institute Inc., 1990 versión 6.08, en una computadora Acer PAC 486/P.

### **2.6. MATERIA PRIMA.**

Se emplearon 4 lotes de Sulfametazina Sódica correspondientes a 3 proveedores:

- 1.-Helm de México S.A. (Helm), lote 9208241.
- 2.- Internacional Química Carte S.A. de C.V. (IQC), lote 9506061.319.
- 3.- Simbiotik Internacional S.A. de C.V., (SIM1), lote 9506242.319; (SIM2) lote 9507271.319

## **CAPÍTULO III.**

### **ANÁLISIS DE RESULTADOS**

### 3.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS DE RESULTADOS.

#### 3.1.1. ANÁLISIS DE VARIANCIA

Se aplicó un análisis de variancia a los datos de las pruebas realizadas, exceptuando: la Microscopía Electrónica de Barrido, la Determinación del Tamaño de Partícula, el estudio de Calorimetría Diferencial de Barrido y la Espectroscopia de Infrarrojo.

A partir de este análisis se obtuvo la suma de cuadrados, el cuadrado medio, la probabilidad calculada y la probabilidad de tablas: para que a partir de esto, se verifique la hipótesis nula:

$$H_0 : \mu_{item} = \mu_{IQC} = \mu_{SIM1} = \mu_{SIM2}$$

$$H_1 : \text{Al menos un par de medias es diferente}$$

a cada respuesta se le aplico el análisis de variancia.

#### 3.1.2. PRUEBA DE TUKEY.

La prueba de Tukey es utilizada para comparación múltiple de medias. Su procedimiento requiere del uso  $q_\alpha (\alpha, f)$ : donde "f" son los grados de libertad del error y "α" es el nivel de significancia que elige el investigador, para determinar el valor crítico de todas las comparaciones por pares, independientemente de cuántas medias estén en un grupo. Así la prueba de Tukey declara dos medias significativamente diferentes muestrales excede :

$$T\alpha = q_\alpha (\alpha, f) S_{\bar{Y}}$$

$$\text{donde : } S_{\bar{Y}} = \sqrt{CMERROR / n}$$

En todas las comparaciones se usa un valor crítico. La regla para establecer si existe diferencia significativa sí:

$$|\bar{Y}_i - \bar{Y}_j| > T\alpha$$

Esto se interpreta como : Si el valor absoluto de la diferencia entre parejas de valores promedios es mayor que el valor del estadístico  $T\alpha$  existe diferencia significativa entre los valores promedio en cuestión Ventura R.T. (1996), p.58-59.

### **3.2. RESULTADOS DE LAS TRES FASES EXPERIMENTALES.**

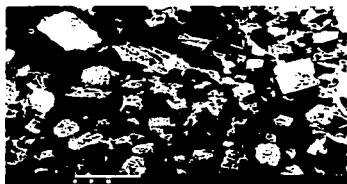
#### **3.2.1 PRIMERA FASE: CARACTERIZACIÓN FÍSICA.**

##### **3.2.1.1. MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO.**

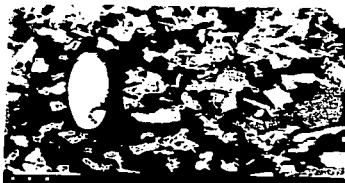
La prueba de Microscopía proporcionó información sobre la morfología así como de la textura de las partículas sometidas a diversos grados de aumento. (200X, 450X, 700X, 1000X y 3000X). Como se muestra en las figuras 9, 10, 11, 12 y 13.



**A**



**B**



**C**



**D**

**Figura 9. Fotografías de SEM a un aumento de 200X de Sulfametazina Sódica:**

**A) HELM, B) IQC, C) SIM1, D) SIM2.**

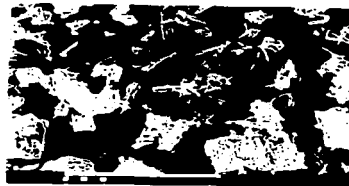


En la figura 9 se observan pequeñas muestras de los lotes IQC Y HELM, ambos lotes presentan aglomerados de partículas de forma cúbica y de superficie rugosa, pero la mayor parte de éstas son de forma irregular, en diferencia con lo lotes SIM1 y SIM2 imágenes C) y D), estos no presentan aglomerados de partículas de forma cúbica, pero sí prevalece la forma irregular.

Al aumentar las imágenes a 450X y 700X, se puede observar con mayor precisión la forma de los aglomerados de las partículas, en las figuras 10 y 11, se observa que la forma irregular en los lotes IQC, SIM1 y SIM2 semejan un bloque acicular:



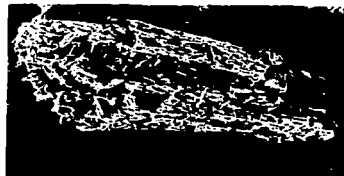
A



B



C



D

**Figura 10.** Fotografías de SEM a un aumento de 450X de Sulfametazina sódica:  
A) HELM, B) IQC, C) SIM1, D) SIM2



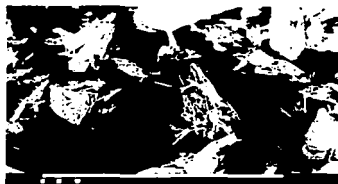
A



B



C



D

Fig. 11. Fotografia de SEM a un aumento de 700X de Sulfametazina sódica  
A) HELM, B) IQC, C) SIM1, D) SIM2.



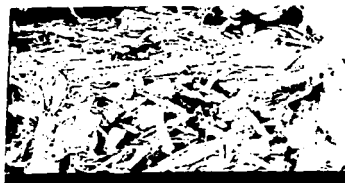
A



B



C



D

Fig. 12. Fotografías de SEM a un aumento de 1000X de Sulfametazina Sódica  
A)HELM, B) IQC, C) SIM1, D) SIM2



A



B



C



D

Fig. 13. Fotografías de SEM a un aumento de 3000X de Sulfametazina Sódica  
A) HELM, B) IQC, C) SIM1, D) SIM2

Las figuras 12 y 13, corresponde a los aumentos de 1000X y 3000X, detallan cada imagen y corroboran que las partículas de Sulfametazina sódica son aglomeraciones de pequeños cristales en forma de agujas, con la diferencia de que los cristales del lote HELM son más pequeños que los cristales que conforman a los lotes restantes.

### 3.2.1.2. ESPECTROSCOPIA DE ULTRAVIOLETA..

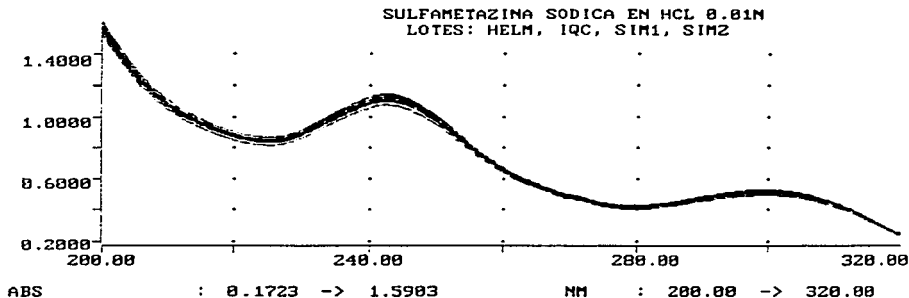


Figura 14. Espectros de Ultravioleta (UV) para los 4 lotes de Sulfametazina Sódica:  
A) HELM, B) IQC, C) SIM1, D)SIM2.

**Tabla 8.** Coeficientes de extinción a dos longitudes de onda:  $\lambda_1=300\text{nm}$ .= y  $\lambda_2 = 243\text{nm}$

LOTE	$\lambda_1$		$\lambda_2$	
	$\epsilon$	$1\% \epsilon$	$\epsilon$	$1\% \epsilon$
HELM	221,4159		477,3009	
HELM	226,7023		487,4499	
HELM	232,6950		501,7282	
IQC	229,9477		496,1203	
IQC	234,0576		503,9911	
IQC	224,5699		484,9581	
SIM1	233,9223		505,4329	
SIM1	228,2734		492,6320	
SIM1	227,6699		491,1739	
SIM2	227,0752		490,3086	
SIM2	227,9335		490,9807	
SIM2	227,6643		489,8313	

En la figura 14 se presentan los espectros por triplicado de los 4 diferentes lotes de Sulfametazina Sódica, así como las absorbancias cuando fueron sometidos a los rayos ultravioleta a un rango de  $\lambda=200-320\text{nm}$ , y se calculó el coeficiente de extinción (ver Tabla 7); en estos se puede apreciar que no existe diferencia significativa entre los picos observados en la figura 14, esto se corrobora con la prueba de Tukey y el Análisis de varianza realizadas sobre el coeficiente de extinción ( $\epsilon_{1\text{cm}}$ ) para ( $\lambda=1$ ) y ( $\lambda=2$ ) mostrado por cada señal, en la tabla 8 se muestran los resultados de la prueba de Tukey.

La diferencia mínima significativa para el coeficiente de extinción correspondiente al pico  $\lambda=243\text{nm}$  es de 61.57 y la diferencia mínima significativa que corresponde a la señal de  $\lambda=300\text{nm}$  es de 10.668, la mayor diferencia reportada para cada caso fue de 32.38 y de 3.013 respectivamente; los lotes que mostraron mayor diferencia entre si fueron SIM1 y HELM.

**Tabla 9.** Resultados de la prueba de Tukey correspondientes al coeficiente de extinción 1 ( $\lambda=300\text{nm}$ ) y 2 ( $\lambda=243\text{nm}$ ) de la Sulfametazina Sódica.

GRUPO TUKEY	MEDIA ( $\lambda=243\text{nm}$ ) DMS= 22.793	MEDIA ( $\lambda=300\text{nm}$ ) DMS= 10.668	N (OBSERVACIONES)	LOTE
A	496.410	229.953	3	SIM1
A	495.023	229.527	3	IQC
A	490.373	227.557	3	SIM2
A	488.827	226.940	3	HELM

DMS= Diferencia Mínima Significativa.

Medias con la misma letra no son significativamente diferentes

En el Análisis de Varianza, no se rechazó la hipótesis de que las medias de los coeficientes de extinción son iguales ( $\mu_{\text{HELM}} = \mu_{\text{QC}} = \mu_{\text{SIM1}} = \mu_{\text{SIM2}}$ ), puesto que la probabilidad calculada ( $P < 0.05$ ) = 0.6798 para el coeficiente de extinción correspondiente a 243nm y ( $P < 0.05$ ) = 0.7636 para el coeficiente de extinción correspondiente a 300nm, en ambos casos ( $\lambda_1$  y  $\lambda_2$ ) caen dentro de la zona de no rechazo

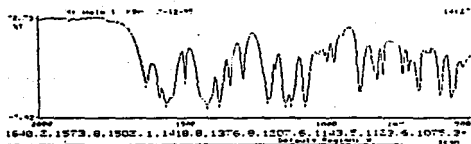
**Tabla 10.** Resultados de la prueba de Análisis de Variancia para el coeficiente de extinción correspondiente a  $\lambda=243\text{nm}$  y  $\lambda=300\text{nm}$  de la Sulfametazina Sódica.

Source	g.l	Suma de cuadrados	Cuadrado Medio	F Calc.	Pr>F
<b><math>\lambda=243\text{nm}</math></b>					
Modelo	3	118.71337	39.57112	<b>0.52</b>	<b>0.6798</b>
Error	8	607.90340	75.98793		
Total	11	726.61677			
<b><math>\lambda=300\text{nm}</math></b>					
Modelo	3	19.468692	6.489564	<b>0.39</b>	<b>0.7636</b>
Error	8	133.16340	16.645425		
Total	11	152.63209			

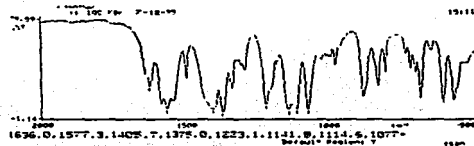
### 3.2.1.3. ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO.

En los espectros de Infrarrojo de los cuatro lotes de Sulfametazina Sódica, fig. 15, donde se muestra la región entre  $2000\text{ cm}^{-1}$  a  $500\text{ cm}^{-1}$ , aparecen las bandas de absorción de los grupos funcionales característicos de la Sulfametazina sódica: aproximadamente a  $1140\text{ cm}^{-1}$  se aprecia una banda de fuerte intensidad característica para el grupo de  $-\text{SO}_2\text{NH}-$ ; también puede observarse bandas de absorción respectivas para el grupo  $\text{C}=\text{N}$  a  $1505\text{ cm}^{-1}$  y  $\text{C}=\text{C}$  a  $1590\text{ cm}^{-1}$ , pero se observan tres diferencias en esta figura: 1) en la región de  $1418\text{ cm}^{-1}$  a  $1376\text{ cm}^{-1}$ , las bandas de absorción de los lotes IQC y SIM1 son ligeramente más intensas que la absorción mostrada por los lotes HELM y SIM2; 2) en la región de  $1000\text{ cm}^{-1}$  aproximadamente, la banda de absorción es de mayor intensidad para el lote HELM que para el resto de los lotes, y 3) en la región de  $650\text{ cm}^{-1}$  a  $600\text{ cm}^{-1}$ , los lotes IQC, SIM1 y SIM2, muestran tres picos de baja intensidad y uno de mayor intensidad; pero el lote HELM sólo muestra 2 picos de baja intensidad y el pico de mayor intensidad es de menor absorción que el resto de los lotes.

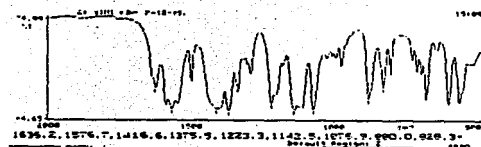
En la figura 16, la banda que se observa a  $3426\text{ cm}^{-1}$ , indica la presencia del grupo  $\text{H}_2\text{N} + \text{NH}$ , el lote HELM presenta un pico de absorción a  $3565\text{ cm}^{-1}$ , el cual no se observa en el resto de los lotes: se aprecia también una banda de  $3500$  a  $3000\text{ cm}^{-1}$ , la cual representa el grupo  $\text{OH}-$  de la molécula de agua presente en cada lote, es conveniente mencionar que para el lote IQC la intensidad así como la banda de absorción de dicho grupo, es ligeramente menor a los lotes SIM1 y SIM2, mas sin embargo la banda de absorción de estos tres es menor a la que presenta el lote HELM, esto sugiere que la cantidad de agua presente en cada lote es diferente y secuencialmente mayor según su intensidad de absorción. No hay diferencia significativa con lo reportado en espectro de IR ver Fig. 2, pp 11; Florey, (1978), p.403.



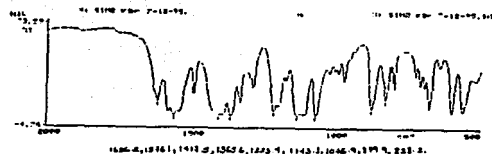
A



B



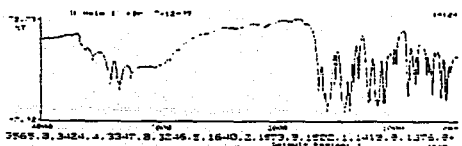
C



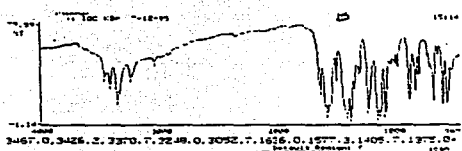
D

Fig. 15. Espectro de IR. de la Sulfametazina Sódica correspondiente la región de  $2000\text{ cm}^{-1}$  a  $500\text{ cm}^{-1}$   
A) HELM, B) IQC, C) SIM1, D) SIM2

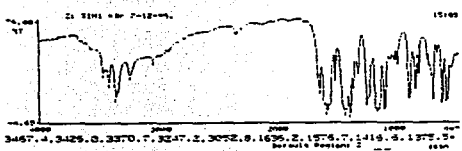




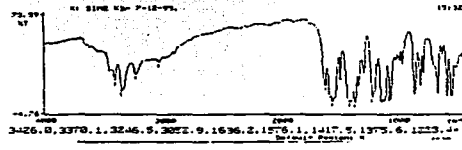
A



B



C



D

Fig. 16 Espectro de IR. de la Sulfametazina Sódica correspondiente a la región de 4000-500cm<sup>-1</sup>: A) HELM, B) IQC, C) SIM1, D) SIM2.

### 3.2.1.4 CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO.

Se demostró mediante los termogramas resultantes del comportamiento térmico aplicado a los 4 lotes de Sulfametazina sódica, 3 aspectos fundamentales: 1) Se aprecia en la figura 17, una temperatura de 100-130°C, cuatro pequeñas endotermas respectivas de cada lote, debidas a la presencia del agua, es importante resaltar que el lote HELM presenta la mayor endoterma indicando mayor cantidad de agua (ver ampliificación en figura 19 y el porcentaje de agua en la tabla 22), esto se confirma con los  $\Delta H$  requeridos para llevar a cabo el proceso de desolvatación del agua presente en cada muestra de Sulfametazina Sódica, tabla 12; 2) Se puede observar en las imágenes A, B, C, D en la fig. 18, a las temperaturas de 305.2°C, 304.4°C, 303.8°C y de 303.9°C el punto de fusión respectivamente para cada lote de Sulfametazina sódica, ver también ampliificación en fig. 20 y tabla 12. 3) a una región de 400-450°C en la figura 17, se presenta la descomposición de los 4 lotes de Sulfametazina sódica

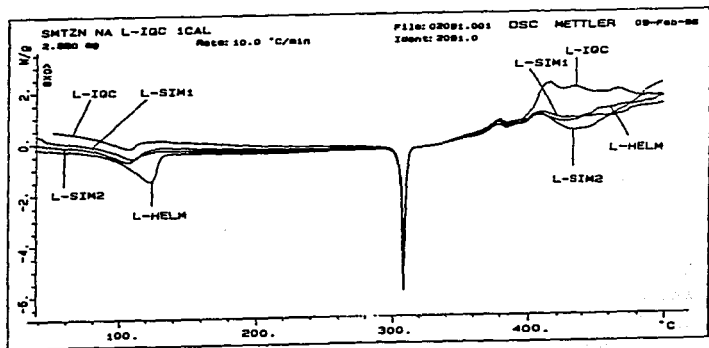
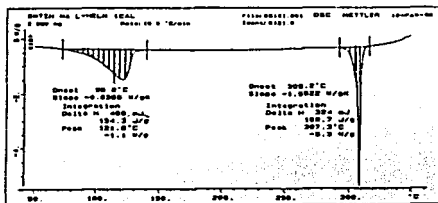


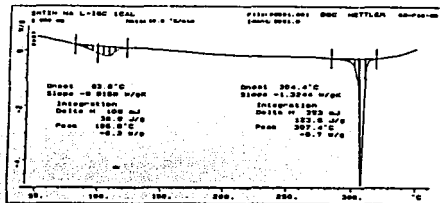
Fig. 17. Termogramas de los 4 lotes de Sulfametazina sódica correspondiente a la región de 40°-500°C: A ) HELM, B) IQC, C) SIM1, D) SIM2.

Tabla 11. Datos Térmicos del Hidrato y Sulfametazina Sódica.

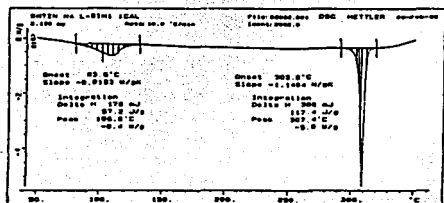
LOTE	PUNTO DE FUSIÓN (°C)	M <sub>1</sub> (J/g)	TEMPERATURA DE EVAPORACIÓN (°C)	M <sub>2</sub> (J/g)
<b>SULFAMETAZINA SÓDICA</b>				
HELM	303.2	108.7	90	154.3
IQC	304.4	123.8	83.8	38
SIM1	303.8	117.4	83.6	57.2
SIM2	303.9	117.1	78.4	54.7



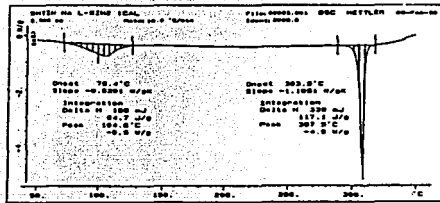
A



B



C



D

Fig. 18. Termogramas para cada lote de Sulfametazina sódica correspondiente a la región de 50°C a 340°C: A) HELM, B) IQC, C) SIM1, D) SIM2.

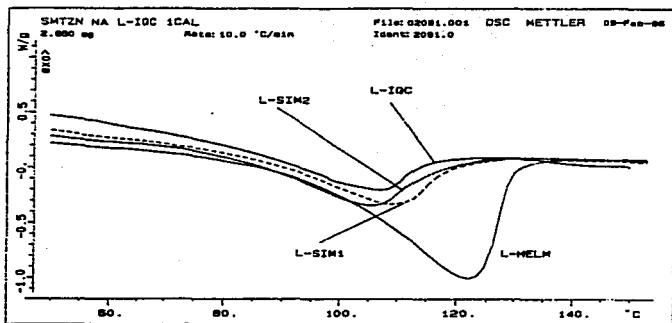


Fig. 19. Termogramas de los 4 lotes de Sulfametazina sódica correspondiente a la región de 50°-150°C: A) HELM, B) IQC, C) SIM1, D) SIM2.

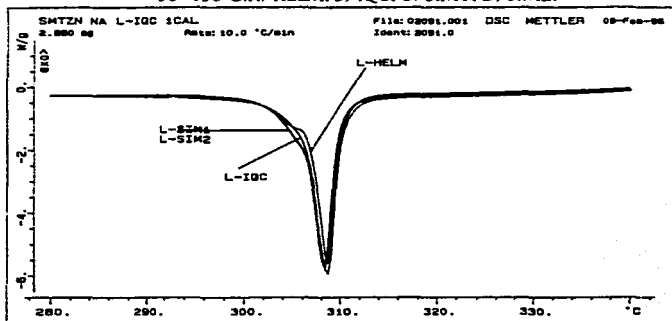


Fig. 20. Termogramas amplificados de los 4 lotes de Sulfametazina sódica correspondiente a la región de 280°-340°C.

### 3.2.1.5. DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE PARTICULA.

En las figura 21, se aprecia la Curva de Distribución Acumulada por abajo del tamaño, en esta figura se aprecia que el tamaño promedio (50%) más alto corresponde 31.13, pero a pesar de ello no presenta flujo alguno, ya que se sabe que un diámetro menor a 200 $\mu\text{m}$  es una característica de partículas finas, además el porcentaje de finos es muy importante, ya que si éste porcentaje excede un valor de 40% existe un importante descenso del flujo. Lachman L. (1986), p.67; Cartensen T.J.(1980), p.186, también se observa en la figura 21, que las partículas de los 4 se clasifican como finas, ya que tienen un diámetro menor a 200 $\mu\text{m}$ . En la tabla 13 se resumen los resultados, en la cuál se reafirma que el tamaño promedio más alto lo presenta el lote SIM1

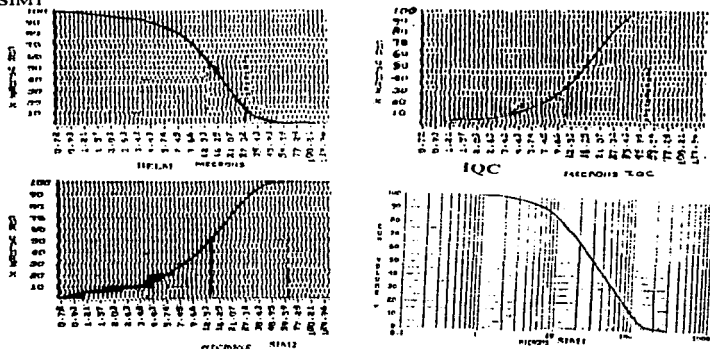


Fig. 21. Curva de Distribución Acumulada para los 4 lote de Sulfametazina Sódica

Tabla 12. Resultados de la Determinación y Distribución del Tamaño de partícula de la Sulfametazina Sódica

PARAMETRO	LOTE			
	HEM	IQC	SIM1	SIM2
Valor al 10%	4.39	4.33	7.16	3.36
Valor al 50%	14.90	15.53	31.13	13.74
Valor al 90%	28.22	31.94	101.90	31.92
Diámetro volumen medio $\mu\text{m}$	15.71	17.05	44.14	15.87
Desviación estándar.	9.55	11.11	35.41	11.20

En la figura 22 que presenta la Curva de distribución de frecuencia del tamaño de partícula, se observa que la distribución para cada lote es muy amplia, también se infiere que las partículas no se distribuyen homogéneamente.

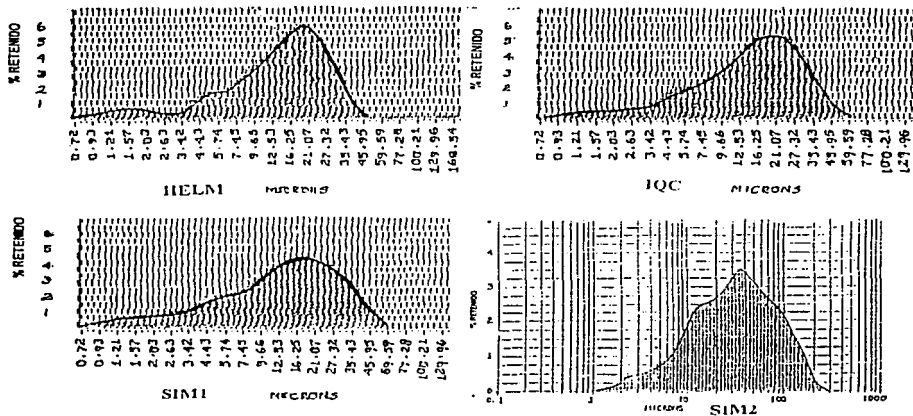


Fig. 22. Curva de distribución de Frecuencia del Tamaño de Partícula

### **3.2.2. SEGUNDA FASE: CARACTERIZACIÓN QUÍMICA**

#### **3.2.2.1. CROMATOGRAFÍA DE LIQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC).**

La Cromatografía de líquidos aplicada a los diferentes lotes de Sulfametazina Sódica, permitió conocer que cada lote del principio activo tienen la misma pureza: al observar la figura 23, que presenta los cromatogramas correspondientes a cada muestra de Sulfametazina Sódica, se aprecia una señal bien definida y un tiempo de retención, es por ello que cada cromatograma no puede ser distinguido de los restantes; esto se reafirma con las pruebas estadísticas: Análisis de Varianza y Prueba de Tukey, aplicadas para el área correspondiente a cada señal, para el tiempo de retención, y para la cantidad (g) inyectada en cada elución; comprobándose que no existe diferencia significativa entre los valores de cada respuesta y que no existe diferencia significativa entre cada concentración de Sulfametazina Sódica manejada para cada elución.

La tabla 14 presenta los datos correspondientes a las respuestas proporcionadas por cada cromatograma de los 4 lotes de Sulfametazina Sódica.

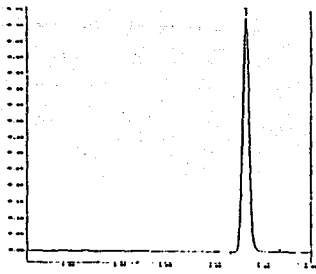


Fig 23. Cromatograma correspondiente a las 6 eluciones de cada lote de Sulfametazina Sódica superpuestas en una sola señal

Tabla 13. Datos correspondientes a las respuestas proporcionadas por cada cromatograma de los 4 lotes de Sulfametazina Sódica.

N	LOTE	VAL	INS	CANAL	NOMBRE	RT (min)	AREA	%
1	HELM	1	1	996	sulfametazina sódica	4.637	7788167	0.0555
2	HELM	1	2	996	sulfametazina sódica	4.650	9183358	0.0529
3	HELM	1	3	996	sulfametazina sódica	4.642	6917528	0.0514
4	HELM	1	4	996	sulfametazina sódica	4.645	7336690	0.0688
5	HELM	1	5	996	sulfametazina sódica	4.638	7377667	0.0491
6	HELM	1	6	996	sulfametazina sódica	4.648	7772667	0.0561
media						4.643	7729346	0.05513
cv						0.1136	10.1152	0.1058

Continuación tabla 14

7	SIM_2	2	1	996	sulfametazina sódica	4.635	7936702	0.0512	
8	SIM_2	2	2	996	sulfametazina sódica	4.645	7804837	0.0494	
9	SIM_2	2	3	996	sulfametazina sódica	4.647	6782633	0.0562	
10	SIM_2	2	4	996	sulfametazina sódica	4.647	7371618	0.0591	
11	SIM_2	2	5	996	sulfametazina sódica	4.633	7560528	0.051	
12	SIM_2	2	6	996	sulfametazina sódica	4.632	7551655	0.0583	
						<b>media</b>	<b>4.6398</b>	<b>7501328</b>	<b>0.0538</b>
						<b>cv</b>	<b>0.1556</b>	<b>5.4020</b>	<b>0.7938</b>
13	SIM_1	3	1	996	sulfametazina sódica	4.650	8488294	0.05	
14	SIM_1	3	2	996	sulfametazina sódica	4.635	6739577	0.0597	
15	SIM_1	3	3	996	sulfametazina sódica	4.637	7786257	0.0489	
16	SIM_1	3	4	996	sulfametazina sódica	4.647	7970687	0.0552	
17	SIM_1	3	5	996	sulfametazina sódica	4.642	7292929	0.0527	
18	SIM_1	3	6	996	sulfametazina sódica	4.638	6827141	0.0513	
						<b>media</b>	<b>4.6415</b>	<b>7517480</b>	<b>0.05296</b>
						<b>cv</b>	<b>0.1283</b>	<b>9.1239</b>	<b>7.4814</b>
19	IOC	4	1	996	sulfametazina sódica	4.642	6959002	0.0518	
20	IOC	4	2	996	sulfametazina sódica	4.645	7265448	0.0576	
21	IOC	4	3	996	sulfametazina sódica	4.643	7969507	0.05	
22	IOC	4	4	996	sulfametazina sódica	4.655	7891791	0.054	
23	IOC	4	5	996	sulfametazina sódica	4.633	7083665	0.0489	
24	IOC	4	6	996	sulfametazina sódica	4.643	7834014	0.0563	
						<b>media</b>	<b>4.6435</b>	<b>7500571</b>	<b>0.0531</b>
						<b>cv</b>	<b>0.1551</b>	<b>5.9818</b>	<b>0.6536</b>



Tabla 14 Análisis de Varianza para el Tiempo de Retención de la Sulfametazina Sódica.

Source	GL	Suma de Cuadrados	Cuadrado Medio	F Calc	P > F
Model	3	0.0000538	0.0000179	<b>0.43</b>	<b>0.7306</b>
Error	20	0.0008252	0.0000413		
Corrected Total	23	0.0008790			

Tabla 15. Prueba de Tukey para los datos del Tiempo de Retención de la Sulfametazina Sódica.

GRUPO DE TUKEY	MEDIA	N (OBSERVACIONES)	LOT1
A	4.6435	6	IQC
A	4.6433	6	HELM
A	4.6415	6	SIM1
A	4.6398	6	SIM2

Diferencia Mínima Significativa= 0.0104

Grupo de Tukey con la misma letra no son significativamente diferentes

Tabla 16. Análisis de Varianza para la cantidad pesada (gramos) de los 4 lotes de Sulfametazina Sódica requeridos para realizar la prueba de HPLC.

Source	GL	Suma de Cuadrados	Cuadrado Medio	F Calc	P > F
Model	3	0.0000178	0.0000059	0.30	0.8279
Error	20	0.0004004	0.00002		
Corrected Total	23	0.0004181			

Tabla 17. Prueba de Tukey para la cantidad pesada (gramos) de los 4 lotes de Sulfametazina Sódica para realizar la prueba de HPLC.

GRUPO DE TUKEY	MEDIA	N (OBSERVACIONES)	LOT1
A	0.05513	6	HELM
A	0.05386	6	SIM2
A	0.05310	6	IQC
A	0.052967	6	SIM1

Diferencia Mínima Significativa=0.0072

Grupo de Tukey con la misma letra no son significativamente diferentes

**Tabla 18.** Análisis de Varianza para los datos de Área correspondiente a cada cromatograma de los 4 lotes de Sulfametazina Sódica.

Source	Gl	Suma de Cuadrados	Cuadrado Medio	F-value	P-value
Model	3	2.246E+11	7.488E+10	<b>0.21</b>	<b>0.8904</b>
Error	20	7.236E+12	3.618E+11		
Corrected Total	23	7.461E+12			

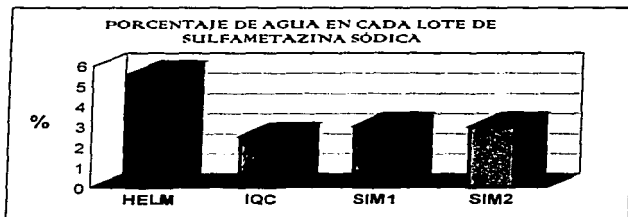
**Tabla 19.** Prueba de Tukey para los datos de Área correspondiente a cada cromatograma de los 4 lotes de Sulfametazina Sódica.

GRUPO DE TUKEY	MEDIA	N	LOTI
A	7729346	6	HELM
A	7517481	6	SIM1
A	7501329	6	SIM2
A	7500571	6	IQC

Diferencia Mínima Significativa= 972016

Grupo de Tukey con la misma letra no son significativamente diferentes

### 3.2.2.2. DETERMINACIÓN DE LA CANTIDAD DE AGUA. MÉTODO DE KARL FISCHER.



**Figura 24.** Porcentaje de agua en los 4 lotes de Sulfametazina Sódica.

Tabla 20. Porcentaje de Agua de cada muestra correspondiente a cada lote de Sulfametazina Sódica

LOTE	MUESTRA	% DE AGUA
HELM	1	5.82
	2	5.34
	3	5.61
	$\bar{x}$	5.59
	c.v	4.30
IQC	1	2.63
	2	2.57
	3	2.39
	$\bar{x}$	2.53
	cv	4.93
SIM1	1	3.06
	2	3.16
	3	2.86
	$\bar{x}$	3.026
	cv	5.046
SIM2	1	3.16
	2	2.87
	3	3.49
	$\bar{x}$	3.17
	cv	9.775

Tabla 21. Fecha de Recepción y Porcentaje de Humedad promedio para los 4 lotes de Sulfametazina sódica

LOTE	FECHA DE RECEPCION	PROVEEDOR	PORCENTAJE DE HUMEDAD (CV)
HELM	26 Noviembre 92	HELM DE MEXICO,S.A.	5.5900
IQC	1. Noviembre. 95	Internacional Quimica Carte, S.A. de C.V.	2.5300
SIM1	1. Noviembre. 95	SINBIOTIK, S.A.	3.0226
SIM2	1. Noviembre. 95	SINBIOTIK, S.A.	3.1733

La determinación de la humedad por el método de Karl Fischer, mostró que el lote que presenta un mayor porcentaje de agua es el de HELM =5.596% con respecto al resto de los lotes, siendo este el lote IQC el que tiene menor porcentaje de agua. Con la prueba de Análisis de variancia, se demostró que hay un efecto significativo del lote ( $P < 0.05$ ) en el porcentaje de agua, es decir al menos un par de

Tukey para comparar las 4 medias. En la tabla 14 se muestra que no hay diferencia entre los lotes SIM1 y SIM2, SIM1 e IQC, pero si la hay entre: HELM y SIM1; HELM y SIM2; HELM e IQC y SIM2 e IQC., ya que sus diferencias fueron mayores a 0.5744. Se observa también, que el valor más alto de humedad corresponde al lote HELM, y el menor corresponde al lote IQC, esto se relaciona de manera directa con la fecha de recepción de cada lote (ver tabla 22) y por lo tanto de las condiciones de almacenamiento: con lo anterior también se explica el comportamiento presentado en la espectroscopia de infrarrojo en la región  $3000\text{ cm}^{-1}$  a  $3500\text{ cm}^{-1}$ , figura 16, y en la Calorimetría Diferencial de Barrido en la región de  $100 - 130^{\circ}\text{C}$

**Tabla 22** Análisis de Variancia para el Porcentaje de agua correspondiente a los 4 lotes de Sulfametazina sódica.

Source	df	Suma de Cuadrados	Cuadrado Medio	F Calc	P > F
Model	3	16.842467	5.614156	116.32	0.0001
Error	8	0.386133	0.048267		
Total	11	17.2286			

**Tabla 23.** Prueba de Tukey para el porcentaje de humedad correspondiente a los 4 lotes de Sulfametazina sódica.

GRUPO DE TUKEY	MEDIA	LOT
A	5.5900	HELM
B	3.1733	SIM2
C-B	3.0267	SIM1
C	2.5300	IQC

La diferencia mínima significativa=0.5744

Medias con la misma letra, no son significativamente diferentes.

### 3.2.2.3 ESPECTROSCOPIA DE ABSORCIÓN ATÓMICA.

A partir del estudio de Espectroscopia de Absorción Atómica para el análisis cuantitativo de 8 posibles elementos (Ca, Cd, Cu, Fe, Hg, Na, Pb, Zn) presentes en cada lote de Sulfametazina Sódica, únicamente se detectó y cuantificó Sodio (Na) en los 4 diferentes lotes: **HELM 47mg/kg, IQC 49 mg/kg, SIM1 48mg/kg., SIM2 52.66 mg/kg.** como se muestra en la Tabla 25; de las cuales mediante las pruebas estadísticas aplicadas: Tukey y Análisis de Varianza, se determinó que no existe diferencia significativa del contenido de sodio entre cada lote de Sulfametazina sódica; ya que la prueba de Tukey (Tabla 26), especifica que la diferencia mínima significativa para que la concentración de sodio sea diferentes en los cuatro lotes debe ser de 13.877 y la diferencia máxima que presentan los lotes es de 5

entre los lotes: **SIM2-HELM**, en cuanto a la segunda prueba estadística Análisis de Variancia (Tabla 27), la hipótesis de que la concentración de sodio es diferente en los cuatro lotes, fue rechazada. No se detectó Ca, Cd, Cu, Fe, Hg, Pb, Zn: en los cuatro lotes de Sulfametazina Sódica

Los resultados de los cuatro lotes de Sulfametazina sódica provenientes del estudio de Absorción Atómica, se muestran en la Tabla 25:

**Tabla 24:** Contenido de Sodio determinado mediante la Espectroscopia Absorción Atómica en los 4 lotes de Sulfametazina Sódica.

LOTE	MUESTRA N°	CONTENIDO DE SODIO (ppm)
HELM	1	42
	2	43
	3	58
	$\bar{x}$	47.6667
	cv	18.80
IQC	1	50
	2	47
	3	50
	$\bar{x}$	49
	cv	3.5347
SIM1	1	49
	2	49
	3	46
	$\bar{x}$	48
	cv	3.0684
SIM2	1	47
	2	54
	3	57
	$\bar{x}$	52.6667
	cv	9.7435

**Tabla 25.** Prueba de Tukey aplicada para la concentración de Sodio en la Espectroscopia de Absorción Atómica.

GRUPO TUKEY	MEDIA	N (OBSERVACIONES)	LOI
A	52.667	3	SIM2
A	49.000	3	IQC
A	48.00	3	SIM1
A	47.667	3	HELM

Diferencia mínima significativa= 13,877

Grupo de Tukey, con la misma letra, no son significativamente diferentes

**Tabla 26.** Análisis de Varianza aplicada para la concentración de Sodio en la Espectroscopia de Absorción Atómica.

Source	G.L	Suma de Cuadrados	Cuadrado Medio	F Calculado	P. V
Model	3	47.33	15.77	0.56	0.6561
Error	8	225.33	28.166667		
Total	11	272.67			

### 3.2.3. TERCERA FASE: CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA.

#### 3.2.3.1. RESULTADOS DE PRUEBAS REOLÓGICAS.

Los resultados obtenidos a partir de las pruebas reológicas, que se muestran en la tabla 28 se analizarán específicamente:

**Tabla 27** Valores resultantes de las pruebas reológicas de la Sulfametazina Sódica.

PROPIEDAD	LOI			
	HELM	IQC	SIM1	SIM2
ANGULO DE REPOSO EN CONDICIONES ESTÁTICO	70°	72.33°	74.66°	66.33°
	67.66°	67°	72.66°	69.66°
	66.66°	67°	71.66°	60.66°
$\bar{x}$	68.11°	68.77°	73°	65.55°
C.V	2.5114	4.4743	2.0924	6.9408
ANGULO DE REPOSO EN CONDICIONES DINÁMICAS	S.F	S.F	S.F	S.F

S.F: sin flujo

Continuación Tabla 27

VELOCIDAD DE FLUJO CON Y SIN VIBRACION	S.F	S.F	S.F	S.F
<b>DENSIDAD APARENTE</b>	0.4283	0.4536	0.4417	0.4268
$\rho_a$	0.4195	0.4388	0.4434	0.4298
(g/ml)	0.4112	0.4417	0.4422	0.4226
$\bar{x}$	0.4196	0.4447	0.4424	0.4264
C.V	2.0376	1.7636	0.1974	0.8481
<b>DENSIDAD COMPACTADA</b>	0.5592	0.5985	0.5931	0.5831
$\rho_c$	0.5614	0.6090	0.5692	0.5895
(g/ml)	0.5502	0.6105	0.5835	0.5904
$\bar{x}$	0.5569	0.6060	0.5819	0.5876
C.V	1.0654	1.0789	2.0666	0.6773
<b>INDICE DE CARR (%)</b>	23.4084	24.2105	23.5268	26.2990
$[(\rho_c \cdot \rho_a) / \rho_c] [100]$	25.2760	27.9474	22.1011	27.0907
	25.2635	27.6494	24.2159	28.4214
$\bar{x}$	24.6493	26.7017	23.9479	27.2703
C.V	4.36.94	7.8069	7.2177	3.9330
<b>INDICE DE HAUSSNER</b>	1.3056	1.3194	1.3427	1.3662
( $\rho_c / \rho_a$ )	1.3382	1.3878	1.2837	1.3715
	1.3380	1.3821	1.3195	1.3970
$\bar{x}$	1.3272	1.3631	1.3153	1.3782
C.V	1.4137	2.7842	2.2598	1.1947
<b>V<sub>10</sub> - V<sub>500</sub> (ml)</b>	17	18	24	26
	18	20	21	26
	18	20	23	27
$\bar{x}$	17.6666	19.3333	22.6666	26.3333
C.V	3.2680	5.9725	6.7390	2.1924

$\rho_c$ : densidad compactada, calculada después de 500 golpes

$\rho_a$ : densidad aparente a 0 golpes

V<sub>10</sub> - V<sub>500</sub>: diferencia de volumen determinado a partir de los 10 y 500 golpes

S.F: sin flujo

### 3.2.3.2. ÁNGULO DE REPOSO EN CONDICIONES ESTÁTICAS Y VELOCIDAD DE FLUJO.

Ningún valor de los ángulos de reposo determinados en condiciones estáticas para cada lote de Sulfametazina sódica, se clasifica dentro de las características de buen flujo ver tabla 29; esto se confirma con la ausencia de velocidad de flujo y con los valores del índice de consolidación de Carr mayor de 40, y el índice de Hausner de 1.3, que indican la escasa o nula fluidez por parte de la materia prima ver tabla 30 y 31 respectivamente.

**Tabla 28.** Relación entre el Ángulo de Reposo y el Flujo.  
Wells L.J. (1988), p.211

ÁNGULO DE REPOSO (θ) grados	FLUJO
< 25	excelente flujo
25-30	bueno
* 30-40	suficiente
> 40	escaso flujo

\* ADICIONANDO DESLIZANTE 2% PUEDE MEJORAR EL FLUJO

**Tabla 29.** Interpretación del Índice de Carr Wells L.J. (1988), p.210;  
Lachman.(1986), p.184

INDICE DE CONSOLIDACION (%)	FLUJO
5-15	EXCELENTE
12-16	BUENO
◆ 18-21	SUFICIENTE
◆ 23-35	POBRE
33-38	ESCASO
>40	NULLO

◆ ADICIONANDO DESLIZANTE 2% PUEDE MEJORAR EL FLUJO

**Tabla 30** Relación de Hausner Wells L.J. (1988), p.210.

RELACION DE HAUSNER: $\rho_c/\rho_m$		
valores < 1.25	buen flujo	=20% con respecto a Carr
1.25-15	flujo escaso	
valores > 1.5	pobre fluidez	=33% con respecto a Carr

En las pruebas estadísticas Análisis de Variancia y Prueba de Tukey, se indica que los ángulos de reposo entre cada lote, no muestran diferencia significativa

**Tabla 31.** Análisis de Variancia para el Ángulo de Reposo en condiciones estáticas

Source	Gl	Suma de Cuadrados	Cuadrado Medio	F calculado	P.F.
Model	3	85.8448	28.6149	3.23	0.0822
Error	8	70.8956	8.86195		
Total	11	156.7404			



En la prueba de Tukey se especifica que la diferencia mínima significativa para que el ángulo de un lote sea diferente a los restantes, es de 7.7838 y la diferencia máxima mostrada fue ligeramente menor 7.7443 por los lotes SIM1-SIM2.

**Tabla 32.** Prueba de Tukey para los valores del Ángulo de reposo determinado en condiciones estáticas.

GRUPO TUKEY	MEDIA	N (OBSERVACIONES)	LOTE
A	72.993	3	SIM1
A	68.777	3	IQC
A	68.107	3	HELM
A	65.55	3	SIM2

Diferencia mínima significativa= 7.7838

Grupo de Tukey con la misma letra, no son significativamente diferentes.

Aplicando las mismas pruebas estadísticas a los valores del índice de Carr e índice de Hausner mostrado por cada lote, se demostró que no existe diferencia significativa entre sí:

**Tabla 33.** Análisis de Varianza para el Índice de Consolidación de Carr.

Source	Gl	Suma de Cuadrados	Cuadrado Medio	F Calculado	P F
Modelo	3	22.280778	7.426926	3.09	0.0896
Error	8	19.212377	2.401547		
Total	11	41.493155			

**Tabla 34.** Prueba de Tukey para el Índice de Consolidación de Carr.

GRUPO TUKEY	MEDIA	N (OBSERVACIONES)	LOTE
A	27.27	3	SIM2
A	26.602	3	IQC
A	24.649	3	HELM
A	23.948	3	HELM

Diferencia mínima significativa= 4.052

Grupo de Tukey con la misma letra, no son significativamente diferentes

Tabla 35. Análisis de Variancia para el Índice de Hausner.

Source	G.L	Suma de Cuadrados	Cuadrado Medio	F Calc	P F
Model	3	0.0078745	0.002624	3.56	0.0669
Error	8	0.0058943	0.000736		
Total	11	0.0137687			

Tabla 36. Prueba de Tukey para el Índice de Hausner.

GRUPO TUKEY	MEDIA	N (OBSERVACIONES)	LOT
A	1.3782	3	SIM2
A	1.3631	3	IQC
A	1.3272	3	HELM
A	1.3153	3	SIM1

Diferencia mínima significativa= 0.071

Grupo de Tukey con la misma letra, no son significativamente diferentes.

### 3.2.3.3.- DIFERENCIA DE VOLUMENES $V_{10} - V_{500}$

El estudio del volumen antes y después de los tasamientos permiten apreciar el comportamiento de las partículas que constituyen al polvo. Una diferencia de  $V_{10} - V_{500}$  inferior a 20 ml predice una alimentación regular de la matriz en la tableteadora, la eliminación de aire será rápida y mejor será el reacomodo del polvo; si ésta diferencia es mayor a 20 ml la materia prima será incapaz de alimentar correctamente una máquina de compresión. Delacourte-Thibaut, Guyot, Traisnel. (1982), p.132.; Delacourte-Thibaut, Devis, Guyot, Traisnel. (1974), p.491.

La diferencia de volúmenes ( $V_{10} - V_{500}$ ) obtenida a los 10 y 500 golpes utilizando 40g.de materia prima, debe ser menor a 8 ml para que exista una alimentación adecuada de la matriz. ( este volumen es una relación de 100 g = 20ml ), pero ninguno de los lotes de Sulfametazina sódica presentó valores inferiores a 8 ml: Helm con 17.6 ml, IQC con 19.33 ml, y SIM1 SIM2 con 22.6 ml y 26.3ml respectivamente, esto indica que son deficientes: tanto el reacomodo como la eliminación del aire interparticular de los 4 lotes de Sulfametazina Sódica. El valor de la diferencia de volúmenes de cada lote representa el volumen que ocupaba el aire en el polvo antes de la consolidación.

Las pruebas estadísticas aplicadas Análisis de Variancia y Prueba de Tukey, demostraron que existe evidencia de que el valor de  $V_{10} - V_{500}$  del lote HELM es diferente con respecto al valor de los lotes restantes, ver tablas 38 y 39:

**Tabla 37. Análisis de Variancia para la Diferencia de  $V_{10} - V_{500}$ .**

Source	G. I.	Suma de Cuadrados	Cuadrado Medio	F Calculado	F <sub>0.05</sub>
Model	3	180.67	60.22	5.88	0.0202
Error	8	82.0	10.25		
Total	11	262.67			

**Tabla 38. Prueba de Tukey para la Diferencia de  $V_{10} - V_{500}$ .**

GRUPO TUKEY	ME DIA	N (OBSERVACIONES)	LOTE
A	26.333	3	SIM2
B-A	26.000	3	SIM1
B-A	19.333	3	IQC
B	17.667	3	HELM

Diferencia mínima significativa= 8.3712

Grupo de Tukey con la misma letra no son significativamente diferentes

La diferencia entre el lote SIM2 y HELM= 8.67

### 3.2.3.4 DENSIDAD APARENTE Y CONSOLIDADA:

En cuanto a la densidad aparente, que es el resultado del arreglo de las partículas de manera natural, las pruebas estadísticas aplicadas: Análisis de Variancia y Prueba de Tukey, inferen que los valores mostrados por cada lote de sulfametazina sódica son semejantes entre sí (ver tablas 40 y 41):

**Tabla 39. Análisis de Variancia para la Densidad Aparente**

Source	G. I.	Suma de Cuadrados	Cuadrado Medio	F Calc.	F <sub>0.05</sub>
Model	3	0.0011108	0.0003703	0.82	0.5182
Error	8	0.0036107	0.0004513		
Total	11	0.0047214			

**Tabla 40. Prueba de Tukey para la Densidad Aparente**

GRUPO TUKEY	MEDIA	N (OBSERVACIONES)	LOTE
A	0.4474	3	SIM2
A	0.4447	3	IQC
A	0.4424	3	SIM1
A	0.4230	3	HLM

Diferencia mínima significativa = 0.0558

Grupo Tukey con la misma letra, no son significativamente diferentes.

La hipótesis de que las densidades compactadas -resultado del arreglo de las partículas bajo la influencia de una fuerza aplicada- son iguales entre los cuatro lotes, fue rechazada en la prueba del Análisis de Variancia y en la Prueba de Tukey, ya que en esta última se denota que los lotes diferentes entre sí son IQC-HELM, debido a que se reporta una diferencia de 0.07967, siendo la diferencia mínima significativa de 0.0741

**Tabla 41 Análisis de Variancia de la Densidad Compactada.**

Source	G.L.	Suma de Cuadrados	Cuadrado Medio	F (calculado)	P - F
Model	3	0.0098349	0.0032783	4.09	0.0494
Error	8	0.0064169	0.0008021		
Total	11	0.0162518			

**Tabla 42. Prueba de Tukey para la Densidad compactada**

GRUPO TUKEY	MEDIA	N (OBSERVACIONES)	LOTE
A	0.63600	3	IQC
B-A	0.58767	3	SIM2
B-A	0.58193	3	SIM1
B	0.55693	3	HELM

Diferencia mínima significativa = 0.0741

Grupo de Tukey con la misma letra no son significativamente diferentes

El comportamiento reológico presentado en las tablas anteriores se explica mediante la gran influencia que ejercen diversos aspectos Cartensen. (1980), p.184-185 :

- ✓ tamaño de partícula
- ✓ forma de partícula
- ✓ textura
- ✓ contenido de humedad.

Los lotes de Sulfametazina Sódica, presentan un tamaño de partícula desde 31.13  $\mu\text{m}$  del lote SIM1 hasta 13.74  $\mu\text{m}$  del lote SIM2, este margen de tamaño proporciona a la materia prima un exceso de "finos" y se sabe que se presentan problemas de flujo cuando las partículas son muy finas o cuando son muy cohesivas. La cohesión es una característica muy representativa de las partículas pequeñas, y que afecta en gran medida a la fluidez, existen diversas soluciones; al adicionar un deslizante, se incrementa la distancia entre las partículas lo que ocasiona que disminuya la constante dieléctrica afectando así la magnitud de la fuerza de cohesividad; la granulación es otra alternativa con la cual se modifica el tamaño y la forma de las partículas promoviendo así la fluidez Cartensen J.T. (1980), p.96.184-185.

La figura 25 muestra como el tamaño de partícula influye sobre la velocidad de flujo, así mismo se observa que existe un flujo optimo cuando el tamaño de las partículas se encuentra entre 400-1000 $\mu\text{m}$ .

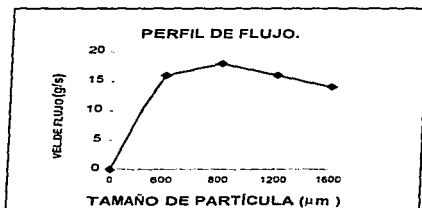


Figura 25.. Influencia del tamaño de partícula en el flujo de una materia prima.  
Cartensen T.J. (1980), p.185

En cuanto a la forma y textura de las partículas mostradas por los cuatro lotes de Sulfametazina sódica, estas no influyen positivamente sobre el flujo del polvo, ya que la forma irregular y la textura rugosa aumenta la fricción interparticular y la disminución del flujo. El porcentaje de agua contenido en los lotes IQC, SIM1 y SIM2 es de aproximadamente 3% y el lote Helm presenta 5% de agua, estos porcentajes pudieran estar afectando de manera significativa el flujo del polvo.

### 3.2.3.5. CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN.

La consolidación se entiende como un proceso por el cual se incrementa el esfuerzo mecánico del material, resultado de las interacciones entre las partículas, pero comúnmente se le confunde con el proceso de compresión, que es la reducción del volumen del material como resultado del desplazamiento de la fase gaseosa Lachman L. (1986), p.66. En cualquiera de los dos casos, se involucra el reacomodo de las partículas, el cuál es obviamente muy importante en la formación de una tableta, si el grado con que se arregla un polvo es demasiado lento, entonces la compresión dará como resultado la fractura y un flujo plástico en ciertas regiones antes de que el arreglo total se lleve a cabo. El flujo plástico involucra una ruptura de las partículas debida a su falta de elasticidad cuando se le aplica una fuerza. Además se asume que si el reacomodo no es lo suficientemente rápido y existe la formación de un vacío, llevará eventualmente a la formación inadecuada de tabletas con un sustancial espacio de aire, ocasionando una inestabilidad física de la tableta. Cartensen J.T. (1980), p.188.

El comportamiento de los lotes de Sulfametazina sódica en cuanto a su reacomodo interparticular, se presenta en la figura 26 y 27. En ambas figuras se puede apreciar que el reacomodo interparticular, requiere de una alta fuerza externa para que sea constante, el lote que se acomodó más rápidamente fue HELM y requirió de por lo menos 90 golpes, de tal manera que presenta la constante de velocidad más alta ver figura 28 y tabla 44.

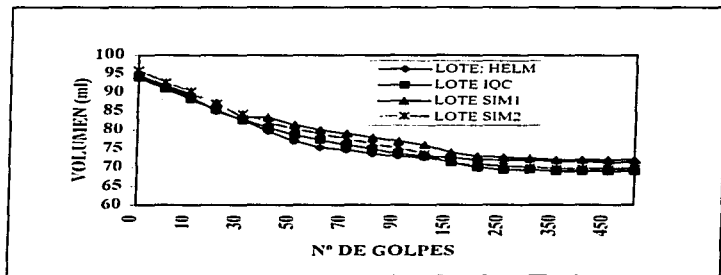


Figura 26. Cinética de Consolidación puntual de la Sulfametazina Sódica.

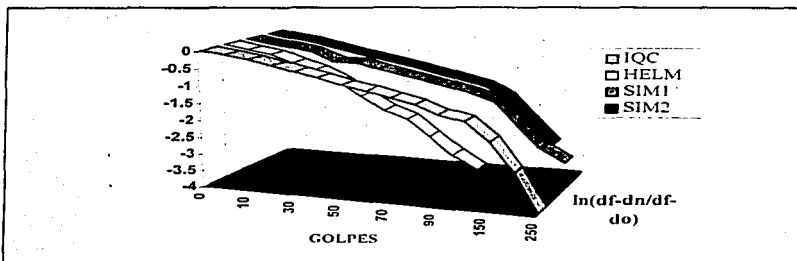


Figura 27. Cinética de Consolidación puntual de la Sulfametazina Sódica.

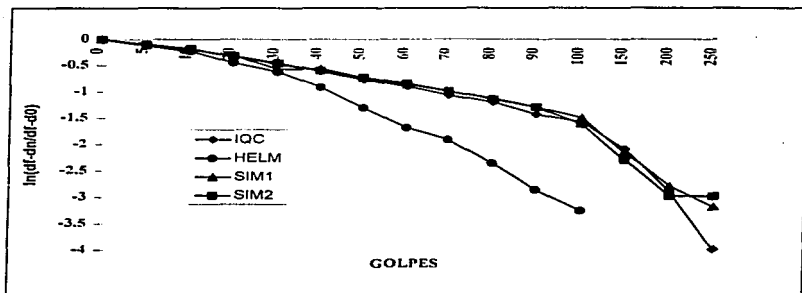


Figura 28. Constantes de Velocidad de Consolidación de los 4 lotes de Sulfametazina Sódica.

Esto obedece a la siguiente ecuación :  $\rho_f - \rho_n = (\rho_f - \rho_0) e^{(-kn)} = d_f - d_n = (d_f - d_0) e^{(-kn)}$  donde:  
 $d_f$ : es la densidad del polvo a un número infinito de asentamientos  
 $d_n$ : densidad a  $n$  número de asentamientos.  
 $d_0$ : densidad del polvo a 0 asentamientos  
 $k$  es la constante de velocidad de asentamiento

**Tabla 43** Constante de Velocidad de Consolidación para la Sulfametazina Sódica.

LOTE	K n <sup>1</sup>	Coefficiente de Correlación Multiple (r)	R <sup>2</sup> Ajustado
HELM	0.02695	0.9426	0.8607
IQC	0.02274	0.9597	0.8925
SIM1	0.01348	0.9518	0.8827
SIM2	0.01870	0.9812	0.9365

El análisis de varianza de las constantes de consolidación (Tabla 45) nos muestra que hay diferencia significativa entre las medias de las constantes de los lotes analizados, y con la prueba de Tukey se determinó qué par de medias son significativamente diferentes. La tabla 46 nos muestra que las constantes de velocidad de consolidación de los lotes HELM y SIM1 son significativamente diferentes, ya que presentan una diferencia mayor a la mínima significativa.

**Tabla 44.** Análisis de Varianza para la Constante de Velocidad de Consolidación de los 4 Lotes de Sulfametazina Sódica.

Source	Gl	Suma de Cuadrados	Cuadrado Medio	F Calculado	P.F
Model	3	0.0002973	0.0000991	5.72	0.0217
Error	8	0.0001387	0.0000173		
Total	11	0.0004360			

**Tabla 45.** Prueba de Tukey para las Constante de Velocidad de Consolidación de los 4 lotes de Sulfametazina Sódica

GRUPO	MEDIA	Nº OBSERVACIONES	LOTE
A	0.026951	3	HELM
B-A	0.022749	3	IQC
B-A	0.018701	3	SIM2
B	0.013485	3	SIM1

Diferencia mínima significativa= 0.0109

Grupo de Tukey con la misma letra no son significativamente diferentes



## **RESUMEN DE RESULTADOS.**

Tabla 46: Resumen de Resultados.

PRUEBA	RESULTADOS OBTENIDOS		OBSERVACIONES.
CARACTERIZACIÓN FÍSICA			
MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO	En los 4 lotes de Sulfametazina Sódica se observaron aglomerados de forma irregular y de superficie rugosa, resultado del apilamiento de cristales en forma de aguja diferenciándose por la presencia de formas cúbicas en los lotes HELM e IQC.		
ESPECTROSCOPIA DE ULTRAVIOLETA	No existe diferencia significativa entre los coeficientes de extinción calculados para los 4 lotes de Sulfametazina Sódica a $\lambda_1=243\text{nm}$ y $\lambda_2=300\text{nm}$ , además con los reportados en la bibliografía para la Sulfametazina en un medio ácido (0.01N HCl)		Existe semejanza de los coeficientes experimentales calculados para los 4 lotes de Sulfametazina Sódica con los reportados en la bibliografía Florey. (1978), p.406; para la Sulfametazina en un medio ácido (0.01N en HCl)
ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO	Los 4 lotes de Sulfametazina Sódica presentaron diferencias en las bandas de $3565\text{cm}^{-1}$ a $2.500\text{cm}^{-1}$ , de $1418\text{cm}^{-1}$ a $1376\text{cm}^{-1}$ , en la región de $1000\text{cm}^{-1}$ , y en la región de $650\text{cm}^{-1}$ a $600\text{cm}^{-1}$		
CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO	El punto de fusión para los 4 lotes de Sulfametazina Sódica son de $305.2^\circ\text{C}$ para HELM, de $304.4^\circ\text{C}$ para IQC, de $303.8^\circ\text{C}$ para SIM1 y de $303.9^\circ\text{C}$ para SIM2		En la región de $400^\circ\text{C}$ a $450^\circ\text{C}$ se presenta la descomposición de la Sulfametazina Sódica, y en la región de $80^\circ\text{C}$ a $90^\circ\text{C}$ se observa la presencia de un hidrato.
DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA	Se determinó que el tamaño de partícula de los 4 lotes se clasifican como polvo fino, ya que los tamaños van desde $13.74\mu\text{m}$ de SIM2 hasta $31\mu\text{m}$ .		La distribución del tamaño de partícula de cada lote no fue homogénea

Continuación de la tabla 46.

PRUEBA	RESULTADOS OBTENIDOS	OBSERVACIONES
<b>CARACTERIZACIÓN QUÍMICA</b>		
DETERMINACIÓN DE LA HUMEDAD POR EL MÉTODO DE KARL FISCHER	Se encontró que no hay diferencia significativa entre los porcentajes de agua de los lotes SIM1 3.02% y SIM2 3.17%, pero si existe diferencia significativa entre los lotes: HELM con 5.59% e IQC con 2.53%.	Cada porcentaje de agua es proporcional con el tiempo de almacenamiento.
ESPECTROSCOPIA DE ABSORCIÓN ATÓMICA.	No hay diferencia significativa de la concentración de Sodio entre los 4 lotes de Sulfametazina Sódica.	
CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN	Al no mostrar diferencia significativa entre los tiempos de retención y entre las áreas correspondientes a cada señal, se establece que los 4 lotes tienen el mismo grado de pureza..	
<b>CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA.</b>		
ANGULO DE REPOSO EN CONDICIONES ESTÁTICO; VELOCIDAD DE FLUJO; ÍNDICE DE CARR. DE HAUSNER; DENSIDAD APARENTE.	El resultado de cada una de estas pruebas reológicas, clasifica el flujo de cada materia prima como pobre o nulo.	No existe diferencia significativa entre los valores reportados de los 4 lotes para cada prueba reológica.
DENSIDAD COMPACTADA.	Existe evidencia estadística de que las densidades compactadas de los lotes HELM e IQC son significativamente diferentes	
DIFERENCIA DE $V_{10} - V_{500}$	Ninguna de las diferencias de los volúmenes es satisfactoria para predecir una adecuada alimentación de la matriz de compactación.	El valor de HELM, resultó ser significativamente diferente al resto de los lotes.
CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN Y VELOCIDAD DE CONSOLIDACIÓN	El lote HELM presentó la cinética de consolidación más alta con una $K = 0.02628 \text{ n}^{-1}$ .	Se comprobó estadísticamente que las medias de las constantes de velocidad de consolidación de cada lote de Sulfametazina Sódica, son significativamente diferentes entre sí.

# CAPITULO 4

## CONCLUSIONES.

## CONCLUSIONES :

Se determinaron las diferencias en cuanto a las características físicas, químicas y reológicas para los 4 lotes de Sulfametazina Sódica de 3 diferentes proveedores, mediante los resultados obtenidos de pruebas aplicadas, llegando a las siguientes conclusiones:

1. Las partículas de los 4 lotes de Sulfametazina Sódica son el resultado de aglomerados de forma irregular por apilamiento de cristales en forma de acicular diferenciándose por la presencia de formas cúbicas en los lote HELM e IQC.
2. A partir de las pruebas de Espectroscopia de Absorción Atómica, Espectroscopia de Ultravioleta y Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución se infiere que no hubo diferencia significativa de las características de pureza entre los 4 lotes de Sulfametazina Sódica.
3. En los 4 lotes de Sulfametazina Sódica, existen 5 bandas de absorción infrarroja que muestran diferencias entre sí.
4. A partir de los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido para las 4 muestras de Sulfametazina Sódica, se obtuvieron los puntos de fusión : 305.2°C para HELM, de 304.4°C para IQC, de 303.8°C para SIM1 y de 303.9°C para SIM2
5. El tamaño de partícula promedio de 13.74 $\mu$ m a 31.  $\mu$ m y el alto porcentaje de finos, son algunas de las causas del escaso o nulo flujo de las 4 muestras de Sulfametazina Sódica.
6. Los porcentajes de agua son el resultado del tiempo y de las condiciones de almacenamiento a las que fueron sometidos las 4 muestras de Sulfametazina Sódica, por lo que se recomienda controlar la humedad del almacén.
7. El estudio reológico demostró que las 4 muestras de Sulfametazina Sódica poseen bajas propiedades de flujo, por lo que se sugiere hacer una granulación húmeda para aumentar el tamaño y así mejorar las condiciones de flujo, o realizar un estudio de compatibilidad para la selección de excipientes y el proceso de fabricación.
8. A partir de la cinética de consolidación se demostró que el lote HELM libera más rápidamente el aire interparticular con una  $k=0.0269 \text{ n}^{-1}$ . Se encontró evidencia estadística de que los valores de las medias proporcionados por la densidad compactada, la velocidad de consolidación, y la diferencia de Volúmenes  $V_{10} - V_{500}$  son significativamente diferentes entre los lotes de Sulfametazina Sódica
9. Las pruebas recomendadas para el Control de Calidad al recibir un lote de Sulfametazina Sódica son :
  - FÍSICAS:
    - ⇒ Espectroscopia de Ultravioleta
    - ⇒ Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución.
    - ⇒ Determinación del Tamaño de Partícula

- QUÍMICAS:
  - ⇒ Determinación del Porcentaje de Humedad.
- REOLÓGICAS:
  - ⇒ Ángulo de Reposo
  - ⇒ Cinética de Consolidación:
    - Diferencia de Volúmenes a los 10 y 500 golpes
    - Velocidad de flujo
    - Índice de Carr y Hausner

10. Se demostró la variabilidad significativa de las características físicas tales como: su morfología, su espectro de infrarrojo, de las químicas el porcentaje de humedad y de las reológicas la diferencia de volúmenes  $V_{10} - V_{500}$ , la densidad compactada, y las constantes de velocidad de consolidación.
11. Todos los lotes presentaron problemas de flujo, parámetro que deberá ser considerado en la formulación para el desarrollo de los bolos.

## ANEXOS.

## **ANEXO A-1. DEFINICIÓN Y FUNDAMENTO DE LAS TÉCNICAS EXPERIMENTALES UTILIZADAS.**

### **ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO**

**DEFINICIÓN.** Skoog D.A (1994), p.296-297; Stanley H.P, (1982), p.170

La Espectroscopia de Infrarrojo se define como una técnica de Análisis Instrumental Analítica, la cuál utiliza la radiación Infrarroja situada en regiones de longitud de onda mayor del extremo rojo del espectro visible, siendo el intervalo más utilizado de 670 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ .

La absorción de la luz Infrarroja produce cambios en las vibraciones de una molécula, ello dependerá de los grupos funcionales que se encuentren en la misma, un grupo de átomos da origen a bandas de absorción características; por esta razón es una técnica útil para dilucidar la estructura de un compuesto (identificación).

**FUNDAMENTO** Skoog D.A (1994), p.298-299; Ralph L.,(1977), p.198.:

Las moléculas orgánicas no son conjuntos rígidos de átomos, sino que pueden representarse mejor como unidos entre sí por resortes y experimentando continuos movimientos longitudinales y de flexión.

Para absorber una radiación infrarroja, una molécula debe experimentar un cambio neto en el momento dipolar como consecuencia de su movimiento vibratorio. Sólo en estas circunstancias puede interactuar la molécula con el campo eléctrico alternante de la radiación y causar cambios en sus movimientos.

El momento dipolar está determinado por la magnitud de la diferencia de cargas y la distancia entre ambos centros de carga. Si la frecuencia de la radiación iguala a la frecuencia de una vibración natural de la molécula, ocurre una transferencia neta de energía que da por resultado un cambio en la amplitud de la vibración molecular; la consecuencia es la absorción de la radiación. La absorción de la radiación Infrarroja se limita así, en gran parte, a especies moleculares para las cuales existen pequeñas diferencias de energía entre los estados vibratorios y rotatorios.

Trazando una curva del porcentaje de transmitancia contra la frecuencia o número de onda, es posible obtener un gráfico de las cantidades relativas de los movimientos moleculares longitudinales y de flexión de los diferentes átomos de la molécula. Las vibraciones corresponden a las de extensión y flexión, una vibración por extensión corresponde a un cambio continuo en la distancia interatómica a lo largo del eje del enlace entre dos átomos.; las vibraciones por flexión se caracterizan por un cambio en el ángulo de dos enlaces siendo de cuatro tipos: de tijeras, de oscilación, sacudido y de torsión.

### **ESPECTROSCOPIA DE ABSORCIÓN ATÓMICA O ABSORCIÓN EN LLAMA**

**DEFINICIÓN.** Skoog D.A. (1986), p.317-318; Willard M.D. (1984), p.383-384

La Espectroscopia de Absorción Atómica o en llama es, una técnica de análisis instrumental moderno, dicha técnica utiliza la radiación que proviene de una lámpara de cátodo hueco(LCH), la cuál cumple la misma función que la celda en un espectrofotómetro, esto es, se puede considerar que la llama está constituida por una solución gaseosa diluida de la muestra atomizada, en el proceso de atomización, las moléculas constituyentes se descomponen y se convierten en partículas gaseosas elementales.



Se pasa entonces la radiación de la fuente adecuada a través de la muestra atomizada y de la ranura de un espectrofotómetro. Para discriminar de la radiación que proviene de la muestra y la emitida por la llama, por lo general se divide el haz antes que alcance la llama. El circuito de detector está diseñado para rechazar la señal continua que proviene de la emisión de la llama, y mide la señal alterna de absorción que proviene de la fuente y la muestra.

La Espectroscopia de absorción atómica, constituye así, un medio sensible para la cuntificación de más de 60 elementos.

### **FUNDAMENTOS:**

En la Espectroscopia de absorción atómica, se hace pasar por la flama la radiación de una fuente externa de luz, que emite las líneas espectrales correspondientes a la energía necesaria para una transición electrónica del estado normal al estado excitado.

Los gases de la flama, se consideran como un medio que contiene átomos libres y no excitados, capaces de absorber radiación de una fuente externa (en esta lámpara los átomos gaseosos del elemento se excitan por medio de descargas eléctricas, los átomos excitados emiten la radiación característica a medida que regresan a sus niveles energéticos más bajos. Por tanto, una línea de emisión tiene la misma longitud de onda que una línea de absorción resonante), cuando dicha radiación corresponde exactamente a la energía requerida para una transición del elemento investigado de un estado electrónico normal a un estado electrónico de excitación.. La radiación absorbida pasa entonces a través de un monocromador, que aísla la línea espectral excitante de la fuente de luz y se envía hacia el detector.

La absorción de radiación de la fuente de luz, depende de la población del estado normal, la cual es proporcional a la concentración de la solución rociada en la flama. La absorción se mide por medio de la diferencia entre las señales transmitidas en presencia del elemento analizado.

### **MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO**

**DEFINICIÓN:** Grimstone A.V.(1980),p.55-57.

La Microscopia Electrónica de Barrido se puede definir como una técnica de Análisis Cualitativo óptica, la cuál utiliza un haz de electrones extremadamente fino para bombardear muestras sólidas , produciendo así una imagen de alta resolución.

El uso principal de la Microscopia Electrónica radica en el estudio de la superficie topográfica de los objetos sólidos, por lo que se puede dilucidar: formas tamaño, textura y diámetros de compuestos microscópicos como estructuras celulares, cristales, muestras sólidas de materias primas, entre otras.

Las características principales de esta técnica son:  
La primera es que puede ser operado sobre un gran margen de aumentos, de 10X a 1000 000 X. . La segunda característica de este instrumento es que posee una gran profundidad de foco; por consecuencia la superficie topográfica de los objetos puede ser examinada con gran facilidad y las microfografías presentan una clara apariencia tridimensional.

## FUNDAMENTOS:

Al emplear un haz de electrones extremadamente fino para barrer la muestra, se producen varios efectos sobre dicha muestra, el principal es que origina sobre sí mismo emisión de electrones, llamados electrones secundarios, los cuales pueden ser aprovechados para producir una imagen de la siguiente manera.

Cerca de la muestra hay un dispositivo llamado colector; que consiste en una pantalla o Jaula de Faraday; esto es, un cilindro de metal vacío, con una malla en su abertura y cargado positivamente.

Los electrones emitidos por la muestra son atraídos por la pantalla y algunos penetran a través de la malla. Dentro de la jaula, son acelerados por un potencial altamente positivo hacia un escintilador, el cual convierte la energía cinética de los electrones en luz visible, la cual se convierte en una señal eléctrica por medio de un fotomultiplicador, dicha señal se emplea para modular el haz de un tubo de rayos catódicos. Hay una total correspondencia punto por punto entre el campo barrido del objetivo y la pantalla del tubo de rayos catódicos. Cualquier variación en la intensidad de emisión de electrones secundarios por parte de la muestra, se traducirá en un cambio de brillo en el punto correspondiente de la pantalla. En este sentido la imagen se construye punto a punto, línea a línea.

## DETERMINACIÓN DE LA HUMEDAD POR EL MÉTODO DE KARL FISHER :

DEFINICIÓN: Connors K.A. (1980), p.520-522.

La valoración de Karl Fisher, es un método volumétrico específico para la determinación del agua enlazada de cristalización (agua de hidratación) y agua no enlazada (es la humedad adsorbida en la superficie del sólido). El reactivo utilizado, es una solución de yodo bióxido de azufre y piridina en metanol, las relaciones molares aproximadas son de 1:3:10, por lo que la fuerza del reactivo queda así limitada por su contenido de yodo. La fuerza observada ( que se traduce a: Título= en miligramos de agua / 1ml de reactivo) es siempre menor que la teórica debido al consumo de yodo en las reacciones que se llevan a cabo entre los componentes del reactivo. Con la siguiente fórmula se calcula el porcentaje de humedad:

$$\bullet \quad \% \text{HUMEDAD} = \frac{\text{ml gastados del reactivo} \times \text{Factor del reactivo} \times 100}{\text{peso de muestra}}$$

FUNDAMENTO  
FEUM. (1988), p.60.

La determinación titrimétrica de agua, se basa en la reacción cuantitativa del agua con yoduro (I<sub>2</sub>), una solución anhidra de bióxido de sulfuro (SO<sub>2</sub>), en presencia de piridina metanol, el cual reacciona con los iones H<sup>+</sup>. Una vez que toda la cantidad de agua ha reaccionado con el reactivo, un pequeño exceso del reactivo proporciona una coloración amarilla indicando visualmente el término de la titulación.

## CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC)

**DEFINICIÓN:** Yost R.W. (1980), p.3, 5, 33.

La Cromatografía es esencialmente un método físico de separación en el cuál los componentes a separar se distribuyen entre dos fases: una de ellas es un lecho estacionario mientras la otra se mueve por percolación a través de este lecho

Los procesos cromatográficos son el resultado de repetidas adsorciones y desorciones durante el movimiento de los componentes de la muestra a lo largo del lecho estacionario, alcanzándose la separación gracias a las diferencias en los coeficientes de distribución de los distintos componentes de la muestra. Se utiliza lecho estacionario como término general para denominar cualquiera de las diferentes formas en que puede usarse la fase estacionaria que puede estar empaquetada en una columna o comprimida en un soporte metálico (cromatografía en capa fina).

### FUNDAMENTO:

Durante el desarrollo de una cromatografía, la fase móvil arrastra las moléculas de la muestra a través del lecho de la fase estacionaria. Durante el trayecto las distintas moléculas de la muestra son retardadas por la fase estacionaria en función de la interacción de los componentes de la fase estacionaria y móvil. Estas interacciones son selectivas, lo cual significa que para un determinado sistema (fase estacionaria-fase móvil) serán diferentes para cada componente de la muestra. Si se inyecta esta muestra en la corriente de la fase móvil al comienzo de la columna, eventualmente saldrá por el otro extremo. Si no existiera interacción las moléculas del soluto se desplazarían a lo largo de la columna en la misma velocidad que la fase móvil, sin embargo debido a las interacciones, las moléculas de la muestra saldrán más tarde.

Según sea la polaridad relativa de las dos fases, se tendrán dos fenómenos en la columna:

La Cromatografía en fase normal y en fase inversa: el lecho estacionario es de naturaleza fuertemente polar y la fase móvil es apolar para la primera cromatografía. Las muestras polares quedan retenidas en la columna durante tiempos mayores que los materiales menos polares o apolares. La segunda es exactamente a la inversa: el lecho estacionario es de naturaleza apolar, mientras la fase móvil es un líquido polar.

**ANÁLISIS TÉRMICO:** Willard M.D. (1984), p.533.

Al someterse a un intervalo amplio de temperaturas, una sustancia puede sufrir cambios físicos y químicos, reaccionar con la atmósfera circundante o desprender agua de cristalización y otros productos. Todos los cambios van acompañados por absorción o liberación de energía en forma de calor. Algunos cambios implican una ganancia o pérdida de peso, y pueden presentarse cambios termomecánicos o de conductividad eléctrica. La velocidad o temperatura a la que los materiales presentan transiciones físicas o químicas a medida que se calientan y enfrían, así como los cambios de energía y de peso involucrados en dichas transiciones, engloba el estudio de **ANÁLISIS TÉRMICO**.

CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (CDB):

FUNDAMENTOS: Cruz H.R., Faustino M.S., (1994), p.14-16.

Debido a que en esta técnica se utilizan dos portamuestras ( uno de referencia y un segundo que contiene la muestra), se mide la energía por unidad de tiempo requerida para cada portamuestras para estar a la misma temperatura , reportándose esta diferencia como una función de la temperatura  
A la representación gráfica de la diferencia entre la potencia de los dos portamuestras contra la temperatura se le denomina termograma donde se ilustran picos endotérmicos y exotérmicos.

A partir de los termogramas pueden evaluarse las siguientes variables de respuesta:

- la temperatura de inicio de la transición térmica  $T_i$ .
- entalpía de la transición térmica  $H$  (área bajo la curva).

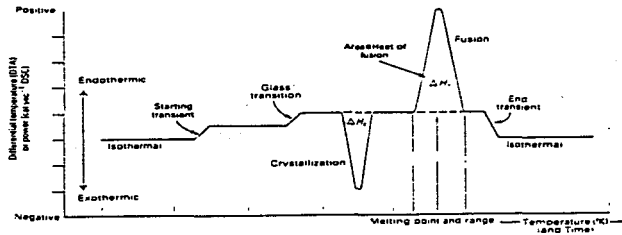


Figura 29. Termograma Esquemático Wells I.J. (1988), p.87.

Para el estudio del punto de fusión con un pico endotérmico se muestran tres datos importantes :  
( $T_0$ ) que regularmente se le conoce como temperatura onset, primer cambio ó temperatura de fusión;  
( $T_e$ ) temperatura de inicio extrapolada  
( $T_m$ ) temperatura del pico.

A continuación se observan las características mencionadas (Figura 31) Ford.J.L. (1989), p.25-26.

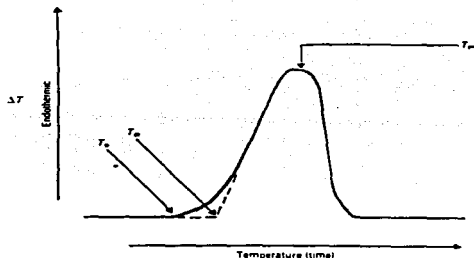


Fig. 30. Endoterma característico de Fusión. Ford.J.L. (1989), p.26.

**PROPIEDADES REOLÓGICAS. Cartensen J.T. (1980), 184-185 :**

Para el formulador es de importancia primaria una evaluación de las propiedades de flujo cuando se hace uso de la materia prima. Dentro de éstas propiedades se citan:

- ◆ mediciones del ángulo de reposo
- ◆ las diferentes densidades del polvo o granulado
- ◆ la cinética de consolidación.

las cuales son extremadamente útiles para determinar las condiciones de equipo, de formulación y de proceso de producción, para realizar una forma farmacéutica requerida con las condiciones deseadas (3)

**CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN.**

Neuman (1967) y Carr (1965), desarrollaron una prueba muy sencilla para evaluar el comportamiento reológico comparando el volumen inicial de una cantidad de polvo, así como su volumen final después de una serie de tazamientos o golpes y el grado de "compactación". Una fórmula empírica usada para evaluar el flujo fue dada por Carr titulándose índice de compresibilidad ver la siguiente fórmula Wells I.J. (1988), p.209-211:

$$\% \text{ COMPRESIBILIDAD} = \frac{\rho_{\text{final}} - \rho_{\text{inicial}}}{\rho_{\text{final}}} \times 100$$

Compresibilidad es estrictamente un término erróneo, ya que no involucra estrictamente una compresión en forma, por lo que índice de consolidación es más apropiado. La tabla A-1, proporciona datos para una mejor comparación para la evaluación del flujo.

Tabla A-1. Índice de Carr. Wells I.J. (1988), p.210;

ÍNDICE DE CONSOLIDACIÓN (%)	FLUJO
5-15	EXCELENTE
12-16	BUENO
• 18-21	SUFICIENTE
• 23-35	POBRE
• 33-38	ESCASO
>40	NULO

• ADICIONANDO DESLIZANTE 2% PUEDE MEJORAR EL FLUJO

Mediante la Cinética de Consolidación y los volúmenes inicial (a 0 golpes y final a 500 golpes), se pueden obtener las diferentes densidades e índices (tabla A-2):

Tabla A-2 Ecuaciones de Índices y densidades.

- densidad aparente :  $(\rho_a) = m/V_0$
- densidad compactada :  $(\rho_c) = m/V_{500}$
- índice de compresibilidad de Carr :  $[(\rho_c - \rho_a) / (\rho_c)] \cdot 100$
- índice de Hausner :  $= \rho_c / \rho_a$

En el año de 1967 Hausner definió un índice, relacionando ambas densidades definidas por Carr. En esta relación se pueden tener el comportamientos bien definido tabla A-3:

Tabla A-3. Índice de Hausner Wells I.J. (1988), p.210.

RELACION DE HAUSNER = $\rho_c / \rho_a$		
valores < 1.25	buen flujo	= 20% con respecto a Carr
1.25-1.5	flujo escaso	
valores > 1.5	pobre fluidez	= 33% con respecto a Carr

Las constantes de velocidad de consolidación fueron estimadas empleando la ecuación de **Kuno**:

**Tabla A-4:** Ecuación de la Constante de Velocidad de consolidación

$$\rho_f - \rho_n = (\rho_f - \rho_0) \exp(-kn)$$

- \*  $\rho_f$  = densidad final a un número infinito de asentamientos
  - \*  $\rho_0$  = densidad aparente inicial
- \*  $\rho_n$  = densidad aparente a cierto (n) número de asentamientos
  - \* k = constante de velocidad de compactación
  - \* n = número de asentamientos

El índice de Carr, es sólo una medida para evaluar el flujo, pero no refleja la facilidad o velocidad con que ocurre la consolidación, ya que muchos polvos pueden tener un alto índice, lo que sugiere que tiene poco flujo, pero muchos consolidan rápidamente y esto es importante para el llenado uniforme de la matriz de compactación **Wells I.J. (1988), p.210.** Marshal en 1977, explicó mediante la Física de Compresión en Tabletas, que la compactación implica la participación de una matriz y la presión externa de dos punzones. **Cartensen T.J. (1980), p.187.**

#### ÁNGULO DE REPOSO ESTÁTICO:

Cuando únicamente la fuerza gravitatoria actúa sobre un cúmulo de polvo, éste tiende a adoptar una forma cónica. Existe una limitante: el ángulo que se forma con la horizontal no puede exceder un valor, este se conoce como el ángulo de reposo ( $\theta$ ).

El balance del cono está influenciado por la fuerza gravitacional y por la fricción causada por las fuerzas interparticulares. Acorde a esto existen tres aspectos involucrados: el ángulo de reposo, el flujo y la forma de la partícula.

La prueba experimental es muy sencilla, y fue desarrollada en el año de 1966 por Jones y Pilpel **Wells I.J. (1988), p.211;** el resultado es el ángulo de reposo. Al conocer el radio de la base donde se suspende el cúmulo de material y la altura de este, la relación existente es el la hipotenusa/cateto adyacente. En la tabla de ángulo de reposo se puede observar la relación del ángulo de reposo y el flujo

Tabla A-5. Relación Ángulo de Reposo y Flujo Wells L.J. (1988), p.211.

ÁNGULO DE REPOSO (°)	FLUJO
< 25	excelente flujo
25-30	bueno
* 30-40	suficiente
> 40	escaso flujo

\* ADICIONANDO DESLIZANTE 2% PUEDE MEJORAR EL FLUJO

### ÁNGULO DE REPOSO DINÁMICO:

Se define como el ángulo de una pila de material formado con respecto a la horizontal, el cuál está influenciado por el movimiento de las partículas a través de un embudo (flujo a través de un embudo), donde la única fuerza ejercida sobre este es la gravitacional, dando por consecuencia un ángulo diferente con respecto al estático.



**ANEXO A-2. RESULTADOS DE PRUEBAS ESTADISTICAS: ANALIS DE VARIANZA Y PRUEBA DE TUKEY (SISTEMA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO: SAS).**

• SALIDA DE PRUEBAS ESTADISTICAS PARA COEFICIENTE DE EXTINCIÓN  $\lambda = 300\text{nm}$

The SAS System

15

18:07 Wednesday, July 3, 1996

OBS	LOTE	E1CM1P
1	HELM	221.42
2	HELM	226.70
3	HELM	232.70
4	IQC	229.95
5	IQC	234.06
6	IQC	224.57
7	SIM1	233.92
8	SIM1	228.27
9	SIM1	227.67
10	SIM2	227.08
11	SIM2	227.93
12	SIM2	227.66

The SAS System

18:07 Wednesday, July 3, 1996

Analysis Variable : E1CM1P

-----  
LOTE=HELM  
-----

N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
3	226.9400000	5.6438285	221.4200000	232.7000000

-----  
LOTE=IQC  
-----

N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
3	229.5266667	4.7591421	224.5700000	234.0600000

The SAS System

18:07 Wednesday, July 3, 1996

Analysis Variable : E1CM1P

-----  
LOTE=SIM1  
-----

N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
3	229.9533333	3.4483088	227.6700000	233.9200000

-----  
LOTE=SIM2  
-----

N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
3	227.5566667	0.4343194	227.0800000	227.9300000

The SAS System 18  
18:07 Wednesday, July 3, 1996

Analysis of Variance Procedure  
Class Level Information

Class	Levels	Values
LOTE	4	HELM IQC SIM1 SIM2

Number of observations in data set = 12

The SAS System 19  
18:07 Wednesday, July 3, 1996

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: ElCM1P

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	3	19.468692	6.489564	0.39	0.7636
Error	8	133.163400	16.645425		
Corrected Total	11	152.632092			

R-Square	C.V.	Root MSE	ElCM1P Mean
0.127553	1.785551	4.0799	228.49

The SAS System 20  
18:07 Wednesday, July 3, 1996

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: ElCM1P

Source	DF	Anova SS	Mean Square	F Value	Pr > F
LOTE	3	19.468692	6.489564	0.39	0.7636

The SAS System 21  
18:07 Wednesday, July 3, 1996

Analysis of Variance Procedure

Tukey's Studentized Range (HSD) Test for variable: ElCM1P

NOTE: This test controls the type I experimentwise error rate, but

generally has a higher type II error rate than REGWQ.

Alpha= 0.05 df= 8 MSE= 16.64543  
 Critical Value of Studentized Range= 4.529  
 Minimum Significant Difference= 10.668

Means with the same letter are not significantly different.

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
A	229.953	3	SIM1
A	229.527	3	IOC
A	227.557	3	SIM2

The SAS System 22  
 18:07 Wednesday, July 3, 1996

Analysis of Variance Procedure

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
A	226.940	3	HELM

• SALIDA DE PRUEBAS ESTADISTICAS PARA COEFICIENTE DE EXTINCIÓN  $\lambda = 243nm$   
 The SAS System 9

12:11 Sunday, June 9, 1996

OBS	LOTE	ABS	CONCMGML	CONCGL	COG100ML	E	E1CM1P
1	HELM	1.0787	0.02260	0.02260	.002260	47.73	477.30
2	HELM	1.0953	0.02247	0.02247	.002247	48.74	487.45
3	HELM	1.0742	0.02141	0.02141	.002141	50.17	501.75
4	IOC	1.1381	0.02294	0.02294	.002294	49.61	496.12
5	IOC	1.1365	0.02255	0.02255	.002255	50.40	503.99
6	IOC	1.0994	0.02267	0.02267	.002267	48.50	484.96
7	SIM1	1.1443	0.02264	0.02264	.002264	50.54	505.43
8	SIM1	1.1099	0.02253	0.02253	.002253	49.26	492.63
9	SIM1	1.1130	0.02266	0.02266	.002266	49.12	491.17
10	SIM2	1.1282	0.02301	0.02301	.002301	49.03	490.31
11	SIM2	1.1214	0.02284	0.02284	.002284	49.10	490.98
12	SIM2	1.1031	0.02252	0.02252	.002252	48.98	489.83

The SAS System 10  
 12:11 Sunday, June 9, 1996

----- LOTE=HELM -----

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
ABS	3	1.0827333	0.0111132	1.0742000	1.0953000
CONCMGML	3	0.0221600	0.000652763	0.0214100	0.0226000
CONCGL	3	0.0221600	0.000652763	0.0214100	0.0226000
COG100ML	3	0.0022160	0.000065276	0.0021410	0.0022600
E	3	48.8800000	1.2260098	47.7300000	50.1700000
E1CM1P	3	488.8266667	12.2730450	477.3000000	501.7300000

The SAS System 11  
 12:11 Sunday, June 9, 1996

----- LOTE=IQC -----

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
ABS	3	1.1246667	0.0218962	1.0994000	1.1381000
CONCMGML	3	0.0227200	0.000199750	0.0225500	0.0229400
CONCGL	3	0.0227200	0.000199750	0.0225500	0.0229400
COG100ML	3	0.0022720	0.000013975	0.0022550	0.0022940
E	3	49.5033333	0.9544807	48.5000000	50.4000000
E1CM1P	3	495.0233333	9.5622818	484.9600000	503.9900000

The SAS System 12  
12:11 Sunday, June 9, 1996

----- LOTE=SIM1 -----

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
ABS	3	1.1224000	0.0190292	1.1099000	1.1443000
CONCMGML	3	0.0226100	0.000070000	0.0225300	0.0226600
CONCGL	3	0.0226100	0.000070000	0.0225300	0.0226600
COG100ML	3	0.0022610	7E-6	0.0022530	0.0022660
E	3	49.6400000	0.7825599	49.1200000	50.5400000
E1CM1P	3	496.4100000	7.8455847	491.1700000	505.4300000

The SAS System 13  
12:11 Sunday, June 9, 1996

----- LOTE=SIM2 -----

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
ABS	3	1.1175667	0.0129817	1.1031000	1.1282000
CONCMGML	3	0.0227900	0.000248797	0.0225200	0.0230100
CONCGL	3	0.0227900	0.000248797	0.0225200	0.0230100
COG100ML	3	0.0022790	0.000024880	0.0022520	0.0023010
E	3	49.0366667	0.0602771	48.9800000	49.1000000
E1CM1P	3	490.3733333	0.5776100	489.9800000	490.9800000

The SAS System 14  
12:11 Sunday, June 9, 1996

Analysis of Variance Procedure  
Class Level Information

Class	Levels	Values
LOTE	4	HELM IQC SIM1 SIM2

Number of observations in data set = 12

The SAS System 15  
12:11 Sunday, June 9, 1996

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: E1CM1P

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	3	118.71337	39.57112	0.52	0.6798
Error	8	607.90340	75.98793		
Corrected Total	11	726.61677			

R-Square	C.V.	Root MSE	E1CM1P Mean
0.163378	1.769402	8.7171	492.66

The SAS System 12:11 Sunday, June 9, 1996 16

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: E1CM1P

Source	DF	Anova SS	Mean Square	F Value	Pr > F
LOTE	3	118.71337	39.57112	0.52	0.6798

The SAS System 12:11 Sunday, June 9, 1996 17

Analysis of Variance Procedure

Tukey's Studentized Range (HSD) Test for variable: E1CM1P

NOTE: This test controls the type I experimentwise error rate, but generally has a higher type II error rate than REGWQ.

Alpha= 0.05 df= 8 MSE= 75.98793  
Critical Value of Studentized Range= 4.529  
Minimum Significant Difference= 22.793

Means with the same letter are not significantly different.

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
A	496.410	3	SIM1
A	495.023	3	IQC
A	490.373	3	SIM2

The SAS System 12:11 Sunday, June 9, 1996 18

Analysis of Variance Procedure

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
A	488.827	3	HELM

Analysis of Variance Procedure  
Class Level Information

Class	Levels	Values
LOTE	4	HELM IOC SIM1 SIM2

Number of observations in data set = 12

• SALIDA DE PRUEBAS ESTADÍSTICAS PARA PRUEBAS REOLÓGICAS.

The SAS System

1

19:37 Monday, June 10, 1996

OBS	LOTE	DENSAP	DENSCOMP	INDCARR	INDHAUSN	V10V500	ANGREP
1	HLM	0.4383	0.5592	23.4084	1.3056	17	70.00
2	HLM	0.4195	0.5614	25.2760	1.3382	18	67.66
3	HLM	0.4112	0.5502	25.2635	1.3360	18	66.66
4	IOC	0.4536	0.5985	24.2105	1.3194	18	72.33
5	IOC	0.4388	0.6990	27.9474	1.3878	20	67.00
6	IOC	0.4417	0.6205	27.6494	1.3821	20	67.00
7	SIM1	0.4417	0.5931	25.5268	1.3427	24	74.66
8	SIM1	0.4434	0.5692	22.1011	1.2837	21	72.66
9	SIM1	0.4422	0.5835	24.2159	1.3195	33	71.66
10	SIM2	0.4268	0.5831	26.2990	1.3662	26	66.33
11	SIM2	0.4928	0.5895	27.0907	1.3715	26	69.66
12	SIM2	0.4226	0.5904	28.4214	1.3970	27	60.66

The SAS System

2

19:37 Monday, June 10, 1996

----- LOTE=HLM -----

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
DENSAP	3	0.4230000	0.0138849	0.4112000	0.4383000
DENSCOMP	3	0.5569333	0.0059341	0.5502000	0.5614000
INDCARR	3	24.6493000	1.0746691	23.4084000	25.2760000
INDHAUSN	3	1.3272667	0.0187642	1.3056000	1.3382000
V10V500	3	17.6666667	0.5773503	17.0000000	18.0000000
ANGREP	3	68.1066667	1.7142151	66.6600000	70.0000000

The SAS System

3

19:37 Monday, June 10, 1996

----- LOTE=IOC -----

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
DENSAP	3	0.4447000	0.0078428	0.4388000	0.4536000
DENSCOMP	3	0.6360000	0.0548885	0.5985000	0.6990000
INDCARR	3	26.6024333	2.0768269	24.2105000	27.9474000
INDHAUSN	3	1.3631000	0.0379525	1.3194000	1.3878000
V10V500	3	19.3333333	1.1547005	18.0000000	20.0000000

ANGREP 3 68.7766667 3.0772769 67.0000000 72.3300000

The SAS System

19:37 Monday, June 10, 1996 4

-----  
LOTE-SIM1

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
DENSAP	3	0.4424333	0.000873689	0.4417000	0.4434000
DENSCOMP	3	0.5819333	0.0120268	0.5692000	0.5931000
INDCARR	3	23.9479333	1.7284993	22.1011000	25.5268000
INDHAUSN	3	1.3153000	0.0297284	1.2837000	1.3427000
V10V500	3	26.0000000	6.2449980	21.0000000	33.0000000
ANGREP	3	72.9933333	1.5275252	71.6600000	74.6600000

The SAS System

19:37 Monday, June 10, 1996 5

-----  
LOTE-SIM2

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
DENSAP	3	0.4474000	0.03993736	0.4226000	0.4928000
DENSCOMP	3	0.5876667	0.0039804	0.5831000	0.5904000
INDCARR	3	27.2703667	1.0725463	26.2990000	28.4214000
INDHAUSN	3	1.3782333	0.0164670	1.3662000	1.3970000
V10V500	3	26.3333333	0.5773503	26.0000000	27.0000000
ANGREP	3	65.5500000	4.5504176	60.6600000	69.6600000

The SAS System

19:37 Monday, June 10, 1996 6

Analysis of Variance Procedure  
Class Level Information

Class	Levels	Values
LOTE	4	HLM IQC SIM1 SIM2

Number of observations in data set = 12

The SAS System

19:37 Monday, June 10, 1996 7

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: DENSAP

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	3	0.0011108	0.0003703	0.82	0.5182
Error	8	0.0036107	0.0004513		
Corrected Total	11	0.0047214			

R-Square	C.V.	Root MSE	DENSAP Mean
0.235257	4.835110	0.0212	0.4394

The SAS System 19:37 Monday, June 10, 1996 8

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: DENSAP

Source	DF	Anova SS	Mean Square	F Value	Pr > F
LOTE	3	0.001108	0.0003703	0.82	0.5182

The SAS System 19:37 Monday, June 10, 1996 9

Analysis of Variance Procedure

Tukey's Studentized Range (HSD) Test for variable: DENSAP

NOTE: This test controls the type I experimentwise error rate, but generally has a higher type II error rate than REGWQ.

Alpha= 0.05 df= 8 MSE= 0.000451  
 Critical Value of Studentized Range= 4.529  
 Minimum Significant Difference= 0.0555

Means with the same letter are not significantly different.

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
A	0.44740	3	SIM2
A	0.44470	3	IQC
A	0.44243	3	SIM1

The SAS System 19:37 Monday, June 10, 1996 10

Analysis of Variance Procedure

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
A	0.42300	3	HLM

The SAS System 19:37 Monday, June 10, 1996 11

Analysis of Variance Procedure  
 Class Level Information

Class	Levels	Values
LOTE	4	HLM IQC SIM1 SIM2



Number of observations in data set = 12

The SAS System 12  
19:37 Monday, June 10, 1996

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: DENSCOMP

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	3	0.0098349	0.0032783	4.09	0.0494
Error	8	0.0064169	0.0008021		
Corrected Total	11	0.0162518			

R-Square	C.V.	Root MSE	DENSCOMP Mean
0.605159	4.795122	0.0283	0.5906

The SAS System 13  
19:37 Monday, June 10, 1996

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: DENSCOMP

Source	DF	Anova SS	Mean Square	F Value	Pr > F
LOTE	3	0.0098349	0.0032783	4.09	0.0494

The SAS System 14  
19:37 Monday, June 10, 1996

Analysis of Variance Procedure

Tukey's Studentized Range (HSD) Test for variable: DENSCOMP

NOTE: This test controls the type I experimentwise error rate, but generally has a higher type II error rate than REGWQ.

Alpha= 0.05 df= 8 MSE= 0.000802  
Critical Value of Studentized Range= 4.529  
Minimum Significant Difference= 0.0741

Means with the same letter are not significantly different.

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
A	0.63600	3	IQC
A			
B	0.58767	3	SIM2
B			
B	0.58193	3	SIM1

The SAS System

15

19:37 Monday, June 10, 1996

Analysis of Variance Procedure

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
B			
B	0.55693	3	HLM

The SAS System

19:37 Monday, June 10, 1996 16

Analysis of Variance Procedure  
Class Level Information

Class	Levels	Values
LOTE	4	HLM IQC SIM1 SIM2

Number of observations in data set = 12

The SAS System

19:37 Monday, June 10, 1996 17

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: INDCARR

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	3	22.280778	7.426926	3.09	0.0896
Error	8	19.212377	2.401547		
Corrected Total	11	41.493155			

R-Square	C.V.	Root MSE	INDCARR Mean
0.536975	6.049349	1.5497	25.618

The SAS System

19:37 Monday, June 10, 1996 18

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: INDCARR

Source	DF	Anova SS	Mean Square	F Value	Pr > F
LOTE	3	22.280778	7.426926	3.09	0.0896

The SAS System

19:37 Monday, June 10, 1996 19

Analysis of Variance Procedure

Tukey's Studentized Range (HSD) Test for variable: INDCARR

NOTE: This test controls the type I experimentwise error rate, but generally has a higher type II error rate than REGWQ.

Alpha= 0.05 df= 8 MSE= 2.401547  
Critical Value of Studentized Range= 4.529  
Minimum Significant Difference= 4.052

Means with the same letter are not significantly different.

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
A	27.270	3	SIM2
A	26.602	3	IQC
A	24.649	3	HLM

The SAS System 19:37 Monday, June 10, 1996 20

Analysis of Variance Procedure

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
A	23.948	3	SIM1

The SAS System 19:37 Monday, June 10, 1996 21

Analysis of Variance Procedure  
Class Level Information

Class	Levels	Values
LOTE	4	HLM IQC SIM1 SIM2

Number of observations in data set = 12

The SAS System 19:37 Monday, June 10, 1996 22

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: INDHAUSN

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	3	0.0078745	0.0026248	3.56	0.0669
Error	8	0.0058943	0.0007368		
Corrected Total	11	0.0137687			

R-Square C.V. Root MSE INDHAUSN Mean

0.571910 2.016659 0.0271 1.3460

The SAS System 19:37 Monday, June 10, 1996 23

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: INDHAUSN

Source	DF	Anova SS	Mean Square	F Value	Pr > F
LOTE	3	0.0078745	0.0026248	3.56	0.0669

The SAS System 19:37 Monday, June 10, 1996 24

Analysis of Variance Procedure

Tukey's Studentized Range (HSD) Test for variable: INDHAUSN

NOTE: This test controls the type I experimentwise error rate, but generally has a higher type II error rate than REGWO.

Alpha= 0.05 df= 8 MSE= 0.000737  
Critical Value of Studentized Range= 4.529  
Minimum Significant Difference= 0.071

Means with the same letter are not significantly different.

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
A	1.37823	3	SIM2
A	1.36310	3	IQC
A	1.32727	3	HLM

The SAS System 19:37 Monday, June 10, 1996 25

Analysis of Variance Procedure

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
A	1.31530	3	SIM1

The SAS System 19:37 Monday, June 10, 1996 26

Analysis of Variance Procedure  
Class Level Information

Class	Levels	Values
LOTE	4	HLM IQC SIM1 SIM2

Number of observations in data set = 12

The SAS System 27  
19:37 Monday, June 10, 1996

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: V10V500

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	3	180.66667	60.22222	5.88	0.0202
Error	8	82.00000	10.25000		
Corrected Total	11	262.66667			

R-Square	C.V.	Root MSE	V10V500 Mean
0.687817	14.33535	3.2016	22.333

The SAS System 28  
19:37 Monday, June 10, 1996

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: V10V500

Source	DF	Anova SS	Mean Square	F Value	Pr > F
LOTE	3	180.66667	60.22222	5.88	0.0202

The SAS System 29  
19:37 Monday, June 10, 1996

Analysis of Variance Procedure

Tukey's Studentized Range (HSD) Test for variable: V10V500

NOTE: This test controls the type I experimentwise error rate, but generally has a higher type II error rate than REGWQ.

Alpha= 0.05 df= 8 MSE= 10.25  
Critical Value of Studentized Range= 4.529  
Minimum Significant Difference= 8.3712

Means with the same letter are not significantly different.

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
A	26.333	3	SIM2
A			
B	26.000	3	SIM1
B			
B	19.333	3	IQC

The SAS System 30  
19:37 Monday, June 10, 1996

Analysis of Variance Procedure

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
B			
B	17.667	3	HLM

The SAS System 19:37 Monday, June 10, 1996 31

Analysis of Variance Procedure  
Class Level Information

Class	Levels	Values
LOTE	4	HLM IQC SIM1 SIM2

Number of observations in data set = 12

The SAS System 19:37 Monday, June 10, 1996 32

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: ANGREP

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	3	85.844867	28.614956	3.23	0.0822
Error	8	70.895600	8.861950		
Corrected Total	11	156.740467			

R-Square	C.V.	Root MSE	ANGREP Mean
0.547688	4.323333	2.9769	68.857

The SAS System 19:37 Monday, June 10, 1996 33

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: ANGREP

Source	DF	Anova SS	Mean Square	F Value	Pr > F
LOTE	3	85.844867	28.614956	3.23	0.0822

The SAS System 19:37 Monday, June 10, 1996 34

Analysis of Variance Procedure

Tukey's Studentized Range (HSD) Test for variable: ANGREP

NOTE: This test controls the type I experimentwise error rate, but generally has a higher type II error rate than REGWQ.

Alpha= 0.05 df= 8 MSE= 8.86195  
 Critical Value of Studentized Range= 4.529  
 Minimum Significant Difference= 7.7838

Means with the same letter are not significantly different.

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
A	72.993	3	SIM1
A	68.777	3	IOC
A	68.107	3	HLM

The SAS System 35  
 19:37 Monday, June 10, 1996

Analysis of Variance Procedure

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
A	65.550	3	SIM2

• SALIDA DE PRUEBAS ESTADÍSTICAS DEL PROGRAMA SAS PARA DATOS DE CLAR.

The SAS System

127

15:11 Saturday, July 20, 1996

OBS	LOTE	RTMINUT	MICROGML	AREA
1	HLM	4.637	0.0555	7788167
2	HLM	4.650	0.0529	9163358
3	HLM	4.642	0.0514	6917528
4	HLM	4.645	0.0658	7336690
5	HLM	4.638	0.0491	7377667
6	HLM	4.648	0.0561	7772667
7	IOC	4.642	0.0518	6959002
8	IOC	4.645	0.0576	7265448
9	IOC	4.643	0.0500	7969507
10	IOC	4.655	0.0540	7891791
11	IOC	4.633	0.0489	7083665
12	IOC	4.643	0.0563	7834014
13	SIM1	4.650	0.0500	8488294
14	SIM1	4.635	0.0597	6739577
15	SIM1	4.637	0.0489	7786237
16	SIM1	4.647	0.0552	7970687
17	SIM1	4.642	0.0527	7292929
18	SIM1	4.638	0.0513	6827141

The SAS System 128  
 15:11 Saturday, July 20, 1996

OBS	LOTE	RTMINUT	MICROGML	AREA
19	SIM2	4.635	0.0512	7936702
20	SIM2	4.645	0.0494	7804837
21	SIM2	4.647	0.0592	6782633
22	SIM2	4.647	0.0591	7371618

23 SIM2 4.633 0.0510 7560528  
 24 SIM2 4.632 0.0533 7551653  
 The SAS System 15:11 Saturday, July 20, 1996 129

-----  
 LOTE-HLM  
 -----

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
RTMINUT	6	4.6433333	0.0052789	4.6370000	4.6500000
MICROGML	6	0.0513333	0.0058339	0.0491000	0.0658000
AREA	6	7729346.17	781843.06	6917528.00	9183358.00

-----  
 LOTE-IQC  
 -----

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
RTMINUT	6	4.6435000	0.0070356	4.6330000	4.6550000
MICROGML	6	0.0531000	0.0034710	0.0489000	0.0576000
AREA	6	7500571.17	448671.09	6959002.00	7969507.00

The SAS System 15:11 Saturday, July 20, 1996 130

-----  
 LOTE-SIM1  
 -----

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
RTMINUT	6	4.6415000	0.0059582	4.6350000	4.6500000
MICROGML	6	0.0529667	0.0039627	0.0489000	0.0597000
AREA	6	7517480.83	685892.36	6739577.00	8488294.00

-----  
 LOTE-SIM2  
 -----

Variable	N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
RTMINUT	6	4.6398333	0.0072226	4.6320000	4.6470000
MICROGML	6	0.0538667	0.0042763	0.0494000	0.0592000
AREA	6	7501328.83	405229.04	6782633.00	7936702.00

The SAS System 15:11 Saturday, July 20, 1996 131

Analysis of Variance Procedure  
 Class Level Information

Class	Levels	Values
LOTE	4	HLM IQC SIM1 SIM2

Number of observations in data set = 24

The SAS System

132



15:11 Saturday, July 20, 1996

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: RTMINUT

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	3	0.0000538	0.0000179	0.43	0.7306
Error	20	0.0008252	0.0000413		
Corrected Total	23	0.0008790			

R-Square	C.V.	Root MSE	RTMINUT Mean
0.061199	0.138372	0.0064	4.6420

The SAS System 133  
15:11 Saturday, July 20, 1996

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: RTMINUT

Source	DF	Anova SS	Mean Square	F Value	Pr > F
LOTE	3	0.0000538	0.0000179	0.43	0.7306
The SAS System 134					
15:11 Saturday, July 20, 1996					

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: MICROGML

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	3	0.0000178	0.0000059	0.30	0.8279
Error	20	0.0004004	0.0000200		
Corrected Total	23	0.0004181			

R-Square	C.V.	Root MSE	MICROGML Mean
0.042506	8.321416	0.0045	0.0538

The SAS System 135  
15:11 Saturday, July 20, 1996

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: MICROGML

Source	DF	Anova SS	Mean Square	F Value	Pr > F
LOTE	3	0.0000178	0.0000059	0.30	0.8279
The SAS System 136					
15:11 Saturday, July 20, 1996					

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: AREA

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	3	2.246E+11	7.488E+10	0.21	0.8904
Error	20	7.236E+12	3.618E+11		
Corrected Total	23	7.461E+12			
R-Square		C.V.	Root MSE		AREA Mean
0.030110		7.954148	601507		7562182

The SAS System 137  
15:11 Saturday, July 20, 1996

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: AREA

Source	DF	Anova SS	Mean Square	F Value	Pr > F
LOTE	3	2.246E+11	7.488E+10	0.21	0.8904

The SAS System 138  
15:11 Saturday, July 20, 1996

Analysis of Variance Procedure

Tukey's Studentized Range (HSD) Test for variable: RTMINUT

NOTE: This test controls the type I experimentwise error rate, but generally has a higher type II error rate than REGWQ.

Alpha= 0.05 df= 20 MSE= 0.000041  
Critical Value of Studentized Range= 3.958  
Minimum Significant Difference= 0.0104

Means with the same letter are not significantly different.

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
A	4.643500	6	IQC
A			
A	4.643333	6	HLM
A			
A	4.641500	6	SIM1

The SAS System 139  
15:11 Saturday, July 20, 1996

Analysis of Variance Procedure

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
A			
A	4.639833	6	SIM2

The SAS System 15:11 Saturday, July 20, 1996 140

Analysis of Variance Procedure

Tukey's Studentized Range (HSD) Test for variable: MICROGNL

NOTE: This test controls the type I experimentwise error rate, but generally has a higher type II error rate than REGWQ.

Alpha= 0.05 df= 20 MSE= 0.00002  
Critical Value of Studentized Range= 3.958  
Minimum Significant Difference= 0.0072

Means with the same letter are not significantly different.

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
A	0.055133	6	HLM
A			
A	0.053867	6	SIM2
A			
A	0.053100	6	IQC

The SAS System 15:11 Saturday, July 20, 1996 141

Analysis of Variance Procedure

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
A			
A	0.052967	6	SIM1

The SAS System 15:11 Saturday, July 20, 1996 142

Analysis of Variance Procedure

Tukey's Studentized Range (HSD) Test for variable: AREA

NOTE: This test controls the type I experimentwise error rate, but generally has a higher type II error rate than REGWQ.

Alpha= 0.05 df= 20 MSE= 3.618E11  
Critical Value of Studentized Range= 3.958  
Minimum Significant Difference= 972016

Means with the same letter are not significantly different.

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
A	7729346	6	HLM
A			
A	7517481	6	SIM1
A			
A	7501329	6	SIM2

The SAS System 143

15:11 Saturday, July 20, 1996

Analysis of Variance Procedure

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
A			
A	7500571	6	IQC

• SALIDA DE PRUEBAS ESTADÍSTICAS DEL PROGRAMA SAS PARA DATOS DEL PORCENTAJE DE HUMEDAD.

The SAS System

2  
11:18 Friday, December 27, 1996

OBS	LOTE	PORCAGUA
1	Helm	5.82
2	Helm	5.34
3	Helm	5.61
4	IQC	2.63
5	IQC	2.57
6	IQC	2.39
7	SIM1	3.06
8	SIM1	3.16
9	SIM1	2.86
10	SIM2	3.16
11	SIM2	2.87
12	SIM2	3.49

The SAS System 3  
11:18 Friday, December 27, 1996

Analysis Variable : PORCAGUA

-----  
LOTE=Helm  
-----

N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
3	5.5900000	0.2406242	5.3400000	5.8200000

-----  
LOTE=IQC  
-----

N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
3	2.5300000	0.1249000	2.3900000	2.6300000

The SAS System 4  
11:18 Friday, December 27, 1996

Analysis Variable : PORCAGUA

-----  
LOTE=SIM1  
-----

N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
3	3.0266667	0.1527525	2.8600000	3.1600000

-----

-----  
LOTE=SIM2  
-----

N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
3	3.1733333	0.3102150	2.8700000	3.4900000

-----

The SAS System

11:18 Friday, December 27, 1996

5

Analysis of Variance Procedure  
Class Level Information

Class	Levels	Values
LOTE	4	Helm IQC SIM1 SIM2

Number of observations in data set = 12

The SAS System

11:18 Friday, December 27, 1996

6

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: PORCAGUA

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	3	16.842467	5.614156	116.32	0.0001
Error	8	0.386133	0.048267		
Corrected Total	11	17.228600			

R-Square	C.V.	Root MSE	PORCAGUA Mean
0.977588	6.136781	0.2197	3.5800

The SAS System

11:18 Friday, December 27, 1996

7

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: PORCAGUA

Source	DF	Anova SS	Mean Square	F Value	Pr > F
LOTE	3	16.842467	5.614156	116.32	0.0001

## The SAS System

8

11:18 Friday, December 27, 1996

## Analysis of Variance Procedure

Tukey's Studentized Range (HSD) Test for variable: PORCAGUA

NOTE: This test controls the type I experimentwise error rate, but generally has a higher type II error rate than REGWQ.

Alpha = 0.05 df = 8 MSE = 0.048267  
 Critical Value of Studentized Range = 4.529  
 Minimum Significant Difference = 0.5744

Means with the same letter are not significantly different.

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
A	5.5900	3	Helm
B	3.1733	3	SIM2
C	3.0267	3	SIM1

## The SAS System

9

11:18 Friday, December 27, 1996

## Analysis of Variance Procedure

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
C	2.5300	3	IQC

• ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS CONSTANTES DE CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN.

NOTA: EL ANÁLISIS DE REGRESIÓN FUE REALIZADO CONSIDERANDO QUE EL INTERCEPTO = 0, YA QUE ASÍ LO PERMITÍA EL ESTUDIO ESTADÍSTICO.

## • LOTE HELM

golpes	ln(df-dn/df-d0)	80	-2.192535237
0	0	90	-2.872076765
5	-0.114168198	100	-2.872076765
10	-0.203170697	150	-2.872076765
20	-0.42544957	0	0
30	-0.651881825	5	-0.148037852
40	-0.971285375	10	-0.23704035
50	-1.282115181	20	-0.459319223
60	-1.492186665	30	-0.527527473
70	-1.492186665	40	-0.884202417
80	-2.158665584	50	-1.315984834
90	-2.838207112	60	-1.800493149
100	-2.838207112	70	-2.192535237
150	-2.838207112	80	-2.872076765
0	0	90	-2.872076765
5	-0.107673628		
10	-0.23704035		
20	-0.459319223		
30	-0.685751479		
40	-0.884202417		
50	-1.315984834		

60	-1.800493149
70	-2.192535237

Resumen

Estadísticas de la regresión	
Coefficiente de correlación múltiple	0.94261277
Coefficiente de determinación R <sup>2</sup>	0.88851883
R <sup>2</sup> ajustado	0.86074105
Error típico	0.35126498
Observaciones	37

\* LOTE IQC

GOLPES	ln(df-dn/df-d0)	GOLPES	ln(df-dn/df-d0)
0	0	0	0
5	-0.07403278	5	-0.13883644
10	-0.20376189	10	-0.2217241
20	-0.4265635	20	-0.36993601
30	-0.57008709	30	-0.55657165
40	-0.74666023	40	-0.714220059
50	-0.97328205	50	-0.91202633
60	-1.11485394	60	-1.03265432
70	-1.28443648	70	-1.34280925
80	-1.49467662	80	-1.55252978
90	-1.76928661	90	-1.8266062
100	-2.16150649	100	-2.21827799
0	0		
5	-0.11381365		
10	-0.25176236		
20	-0.36203689		
30	-0.56726693		
40	-0.74324502		
50	-0.96924164		
60	-1.27973839		
70	-1.48963671		
80	-1.76389576		
90	-2.83510908		
100	-2.83510908		

Resumen

Estadísticas de la regresión	
Coefficiente de correlación múltiple	0.95972851
Coefficiente de determinación R <sup>2</sup>	0.92107881
R <sup>2</sup> ajustado	0.89250738
Error típico	0.22060422
Observaciones	36

• LOTE SIM1

ln(df-dn/df-d0)	ln(df-dn/df-d0)	GOLPES	ln(df-dn/df-d0)
0	0	100	-1.7358368
5	-0.10109812	150	-2.80813366
10	-0.17895644	0	0
20	-0.31651762	5	-0.10767363
30	-0.42651852	10	-0.19105524
40	-0.55657165	20	-0.28636542
50	-0.71420059	30	-0.88420242
60	-0.80698232	40	-0.52752747
70	-0.91202633	50	-0.68575148
80	-1.03265432	60	-0.88420242
90	-1.17373292	70	-1.00515503
100	-1.34280925	80	-1.14658668
150	-1.8268062	90	-1.31598483
200	-2.21827799	100	-1.52805083
250	-2.89743893	150	-2.19253524
300	-2.89743893	200	-2.87207677
0	0	250	-2.87207677
5	-0.12206237		
10	-0.21786649		
20	-0.32892503		
30	-0.46008619		
40	-0.61887725		
50	-0.81792325		
60	-0.93918455		
70	-1.08091271		
80	-1.25065549		
90	-1.48108001		

Resumen

Estadísticas de la regresión	
Coefficiente de correlación múltiple	0.9518492
Coefficiente de determinación R <sup>2</sup>	0.90601691
R <sup>2</sup> ajustado	0.88276109
Error típico	0.26687771
Observaciones	44

• LOTE SIM2

GOLPES	ln(df-dn/df-d0)	GOLPES	ln(df-dn/df-d0)
0	0	80	-1.37582306
5	-0.09841718	90	-1.58572139
10	-0.17022115	100	-1.85998044
20	-0.29958787	150	-2.93119375
30	-0.45945481	0	0
40	-0.590075	5	-0.1240367
50	-0.748299	10	-0.19712374



60	-0.84138942	20	-0.37428218
70	-0.94674994	30	-0.48400292
80	-1.2091142	40	-0.68835101
90	-1.37853236	50	-0.77108241
100	-2.25508276	60	-0.96858353
150	-2.93462429	70	-1.08904294
0	0	80	-1.22994829
5	-0.09608467	90	-1.39884683
10	-0.20989832	100	-1.60838473
20	-0.34784703	150	-2.95271489
30	-0.52039507		
40	-0.66335161		
50	-0.83932969		
60	-0.94453394		
70	-1.20657359		

Resumen

Estadísticas de la regresión	
Coefficiente de correlación múltiple	0.98125784
Coefficiente de determinación R^2	0.96286895
R^2 ajustado	0.93855116
Error típico	0.15547442
Observaciones	39

• ANALISIS DE VARIANZA Y PRUEBA DE TUKEY PARA LAS MEDIAS DE LAS CONSTANTES DE CONSOLIDACIÓN.

The SAS System

1

16:45 Monday, December 30, 1996

OBS	LOTE	KONSTANT
1	Helm	0.023113
2	Helm	0.023886
3	Helm	0.033853
4	IQC	0.020064
5	IQC	0.027642
6	IQC	0.020542
7	SIM1	0.010254
8	SIM1	0.017770
9	SIM1	0.012432
10	SIM2	0.019273
11	SIM2	0.018909
12	SIM2	0.017921

The SAS System

16:45 Monday, December 30, 1996

Analysis Variable : KONSTANT

----- LOTE=Helm -----

N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
3	0.0269508	0.0059902	0.0231126	0.0338532

----- LOTE=IQC -----

N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
3	0.0227493	0.0042442	0.0200641	0.0276423

The SAS System 3  
16:45 Monday, December 30, 1996

Analysis Variable : KONSTANT

----- LOTE=SIM1 -----

N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
3	0.0134854	0.0038668	0.0102544	0.0177697

----- LOTE=SIM2 -----

N	Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
3	0.0187011	0.000699665	0.0179211	0.0192733

The SAS System 4  
16:45 Monday, December 30, 1996

Analysis of Variance Procedure  
Class Level Information

Class	Levels	Values
LOTE	4	Helm IQC SIM1 SIM2

Number of observations in data set = 12

The SAS System 5  
16:45 Monday, December 30, 1996

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: KONSTANT

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	3	0.0002973	0.0000991	5.72	0.0217
Error	8	0.0001387	0.0000173		

Corrected Total	11	0.0004360			
R-Square		C.V.	Root MSE	KONSTANT Mean	
0.681943		20.33762	0.0042	0.0205	

The SAS System  
16:45 Monday, December 30, 1996

Analysis of Variance Procedure

Dependent Variable: KONSTANT

Source	DF	Anova SS	Mean Square	F Value	Pr > F
LOTE	3	0.0002973	0.0000991	5.72	0.0217

The SAS System  
16:45 Monday, December 30, 1996

Analysis of Variance Procedure

Tukey's Studentized Range (HSD) Test for variable: KONSTANT

NOTE: This test controls the type I experimentwise error rate, but generally has a higher type II error rate than REGWQ.

Alpha= 0.05 df= 8 MSE= 0.000017  
Critical Value of Studentized Range= 4.529  
Minimum Significant Difference= 0.0109

Means with the same letter are not significantly different.

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
A	0.026951	3	Helm
A	0.022749	3	IQC
B	0.018701	3	SIM2

The SAS System  
16:45 Monday, December 30, 1996

Analysis of Variance Procedure

Tukey Grouping	Mean	N	LOTE
B	0.013485	3	SIM1

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

## **BIBLIOGRAFIA.**

1. Beville. R.F. Sulfamides (1991) . In *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Edited by Booth, N.H.Mc. Donald. E.I Iowa State University Press Ames. Iowa.p.785.
2. Cartensen Thuro Jens.. (1980) *Solid Pharmaceutical: Mechanical Properties and Rate Phenomena*. Academic press..U.S.A. p. 96.184-189. 210-211
3. Clarke's.(1986).*Isolation and Identification of Drugs.. 2ªed.*edit Pharmaceutical Press. Great Britain, p.984,985.
4. Connors K.A.. (1981), *Curso de Análisis Farmacéutico: Ensayo del Medicamento*. edit. Reverté, España...p. .520-522.
5. Cruz.Hernández Rosa Ma., Mijangos Santiago Faustino.. (1994). *La Calorimetría Diferencial de Barrido*. algunos fundamentos y posibles alternativas de uso en el Área Farmacéutica.. **Tópicos de Investigación y Posgrado**..(4:14. 14-16).
6. Delacourte-Thibaut, B. Devise. Guyot J.C.. Traisnel M. (1974). *Formulation des Comprimés a L'Aide d'une Chaîne D'Extensiométric*. **Journal Pharmaceutique Belgique**, (29:6. 491)
7. Delacourte-Thibaut, Guyot J.C, Traisnel M.. (1982). *Formulation Technologique des Comprimés Établissement de fiches techniques*, **Science Technologie Pharmaceutique**, (11:3, 132).
8. FEUM.(1988)..5ª ed..*Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*..México.. p.60.
9. Fitzgerald. P.R. (1980) *The Economic Impact of Coccidiosis in Domestic Animals Adv. Veterinary. Science*. (24:121.143.)
10. Florey Klaus. (1978). *Analytical Profiles of Drug Sustances*. Vol.7. .Academic Press. Great Britain. p 402-422
11. Ford. L.J.Timmis P.. (1989). *Pharmaceutical Thermal Analysis*, Ellis Horwood Limited Press..Creat Britain.p.25-26.
12. Grimstone A.V.(1980). 2ª ed.. *Microscopía Electrónica en Biología*. edit. Omega México. p.50-56.
13. Lachman L.,Lieberman H. (1986). 3a ed *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*.. Lea & Febiger Philadelphia press.. U.S:A.. p: 66-73, 171-196.

14. Mesley, R.J., Houghthon, E:E; (1967). Infrared Identification of Pharmaceutically Important Sulphonamides with Particular Reference to the Occurrence of Polymorfism., **Journal:Pharmaceutical Sciences.**, (25:19, 298.)
15. Ralph L. Shriner, Reynold C. Fuson, (1977), 3ª ed., Identificación de Compuestos Orgánicos., Limusa.,México. p.198.
16. Sittig Marshal, (1988), 2ª ed.,Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia.,edit.Park Ridge., New Jersey, U.S.A. p.1412-1413
17. Skoog Douglas.A., (1986), 2ª ed., Análisis Instrumental. edit Interamericana, México, p.317-318.
18. Skoog Douglas.A., (1994), 4ª ed., Análisis Instrumental. edit McGraw-Hill, España, p74, 296-297.
19. Soulsby, E.J.L. (1988). 7a ed., Parasitología y Emfermedades Parasitarias en los Animales Domesticos. Edit. Interamericana, México. p.26
20. Stanley H.Pine; James B. Hendrickson. (1982). 2ª ed., Química Orgánica., edit McGraw-Hill., México.,p170
21. Tacher Stanbler J.A.. (1994). Utilización de Bolos de Sulfametazina Intrarrumial en el Control de la coccidiosis en Cabritos. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, Estado de México. México, Tesis de Licenciatura. p.5-7.16.
22. The United States Pharmacopeia ,USP. (1990) XXII / NF XVII 17 th. of USP Convention, USA. p. 1289, 1527
23. The United States Pharmacopeia. (1975) XXII / NF XVII of USP Convention, USA.p.626
24. Ventura Ríos María Teresa (1996). Diseños Experimentales una Herramienta Estadística para la Investigación en Farmacia. Facultad de Estudios Superiores Cuatitlán. UNAM, Estado de México. México, Tesis de Licenciatura. p.58-59
25. Wells I.J.,(1988) "Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of drug substances. edit Harnols., Great Britain., p.87, 209-214.
26. Willard Hobart. H.,(1984). 6ª ed., Métodos Instrumentales de Análisis. edit. Continental. México.,p.383-384, 533.
27. Yang Shiang Shiu., Guillory Keith J.K. (1972).Polimorphism in Sulfonamides, **Journal Pharmaceutical Sciences** (61:1, 26-28).
28. Yost R.W., Etre L.S., Conton R.D., (1980). Introducción a la Cromatografía Líquida., Perkin - Elmer.