



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE PROCESOS FARMACÉUTICOS: ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE BOLOS DE SULFAMETAZINA SÓDICA OBTENIDOS POR GRANULACIÓN POR FUSIÓN.

INFORME DE SERVICIO SOCIAL
TITULACION

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A :

MARIA DEL ROCÍO GONZÁLEZ CALVILLO

ASESORES: DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO
D.A.R. JUAN JOSE DIAZ ESQUIVEL
DRA. ALMA LUISA REVILLA VAZQUEZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO.

2002

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.

PAGINACIÓN

DISCONTINUA



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos:

El Informe de Servicio Social: Desarrollo y validación de procesos farmacéuticos:
"Estudio de estabilidad de Bolos de Sulfametazina sódica obtenidos por granulación
por fusión".

que presenta la pasante: María del Rocío González Calvillo
con número de cuenta: 9210131-9 para obtener el título de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido 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"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 4 de Diciembre de 2001

PRESIDENTE	<u>D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>	
VOCAL	<u>Dra. Raquel López Arellano</u>	
SECRETARIO	<u>Q.F.B. Juan Chiu Chan</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>Dr. David Quintanar Guerrero</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Q.B.P. Martha E. García Corrales</u>	

AGRADECIMIENTOS

A mi Lupita y Julián por su apoyo incondicional y por no haber perdido nunca la confianza en mi.

A mis hermanos porque de alguna manera son parte de esto.

A mis asesores en especial a la Doctora Raquel por la confianza, apoyo y la ayuda brindada para la realización de este trabajo.

Al profesor Juan José por su tolerancia, apoyo, regaños y sus bromas diarias que alegraron mi estancia en este centro del saber.

A Tere por su ayuda y apoyo incondicional.

A mis amigas: Karys por sus risas, Sandra porque me quiere mucho, Lupita por los candys, Cristy por los sándwich, Adriana por sus comentarios siempre oportunos, y sobre todo a Gris con la que he convivido durante un largo período de mi vida.

A las chicas multimedia por compartir éste momento conmigo, en especial a Bety y Miriam por sus sabios consejos.

A los laboratoristas por su disposición en todo momento para el préstamo de material en especial a Clark y a Don Juan.

A Juan por su tolerancia y comprensión.

A la Universidad, por permitirme ser parte de ella y por forjarme a ser cada día mejor.

Y Sobre todo a Dios...

ÍNDICE GENERAL	I
ÍNDICE DE FIGURAS	III
INDICE DE TABLAS	IV
LISTA DE ABREVIACIONES	V
OBJETIVOS	VI
INTRODUCCIÓN	VII
1. MARCO TEÓRICO	
1.1. Estabilidad	1
1.1.1. Factores que influyen en la Estabilidad de un producto farmacéutico.	1
1.1.2. Tipos de Estabilidad.	2
1.1.3. Estudios de Estabilidad.	4
1.1.4. Aplicación de la cinética química en los estudios de estabilidad.	7
1.1.5. Estabilidad en estado sólido.	7
1.1.6. Material de empaque y estabilidad.	9
1.2. Cromatografía	11
1.2.1. Clasificación de los métodos Cromatográficos.	11
1.2.2. Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR).	12
1.2.3. Equipo Cromatográfico.	13
1.3. Espectroscopia de absorción de Infrarrojo Cercano (NIR).	17
1.3.1. Infrarrojo	17
1.3.2. Espectroscopia de Infrarrojo Cercano.	18
1.3.3. Tipos de Vibraciones moleculares.	19
2. Parte Experimental	21
2.1. Materiales, Reactivos y Equipo.	21

2.2.	Estudio de estabilidad acelerada a Bolos de Sulfametazina Sódica.	23
2.3.	Evaluaciones de Control al Producto terminado.	26
2.3.1.	Apariencia y Textura.	26
2.3.2.	Análisis Cualitativo por Espectroscopia de Infrarrojo Cercano:	27
2.3.3.	Resistencia a la Ruptura.	27
2.3.4.	Determinación del contenido de humedad.	28
2.3.5.	Procedimiento para determinar el contenido de principio activo por HPLC.	28
3.	Resultados y Discusión	
3.1.	Aspecto y Textura	31
3.2	Resistencia a la ruptura	31
3.3	Contenido de Humedad	32
3.4	Contenido de Sulfametazina sódica en los Bolos.	34
3.5	Espectroscopia de Infrarrojo Cercano (NIR).	41
3.6	Determinación de la cinética de degradación de la Sulfametazina en el Bolo.	43
4	Conclusiones	45
5	Referencias	46
6.	Anexos	50
6.1.	Anexo 1: Preparación de soluciones utilizadas en el ensayo para la cuantificación de sulfametazina sódica en bolos.	50
6.2	Anexo 2: Resultados de la Cuantificación de SMZs en lo Bolos por HPLC.	52
6.3	Anexo 3: Análisis de Varianza y Prueba de diferencia significativa honesta.	63
6.4	Anexo 4	66

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Sistema de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución	13
2. Espectro Electromagnético	17
3. Tipos de Vibraciones moleculares.	20
4. Proceso general de Fabricación de los Bolos de Sulfametazina.	24
5. Apariencia del Bolo de Sulfametazina Sódica.	31
6. Cromatograma de la Sulfametazina y Sulfatiazol.	35
7. Comparación del Estándar de Sulfametazina con los cromatogramas de muestra sometidas a diferentes condiciones de almacenamiento por 90 días.	40
8. Espectro de Absorción en Infrarrojo Cercano de los Bolos de Sulfametazina Sódica.	41
9. Espectro de absorción en Infrarrojo Cercano de Bolos almacenados por 90 días.	42
10. Variación del contenido de SMZs en los bolos almacenados a 40°C y 75% de H. R.	43

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Estudios de Estabilidad Acelerada	6
2. Características de los materiales de empaque	9
3. Regiones del espectro de infrarrojo	17
4. Formula de los Bolos de Sulfametazina sódica	23
5. Condiciones de fabricación de los Bolos	23
6. Condiciones de almacenamiento, utilizadas para evaluar la estabilidad de lo Bolos de SMZs.	25
7. Variación de las condiciones de almacenamiento	26
8. Contenido de Humedad en los Bolos de SMZs almacenados por 90 días	32
9. Cuantificación del contenido inicial de SMZs por lote	35
10. Porcentaje de Sulfametazina sódica en los Bolos almacenados a 30°C y H.R. ambiental.	36
11. Porcentaje de SMZs en los Bolos almacenados a 40°C y 75% de Humedad relativa	37
12. Porcentaje de SMZs en los Bolos almacenados a 60°C.	38
13. Valores de probabilidad de F	39
14. Contenido de SMZs inicial en los Bolos, determinado por HPLC.	52
15. Contenido de SMZs en los Bolos almacenados a 60°C por 15 días	53
16. Contenido de SMZs en los Bolos almacenados a 30°C por 30 días	54
17. Contenido de SMZs en los Bolos almacenados a 40°C y 75% de H. R. Por 30 días	55
18. Contenido de SMZs en los Bolos almacenados a 60°C por 30 días	56
19. Contenido de SMZs en los Bolos almacenados por 60 días a 30°C.	57
20. Contenido de SMZs en los Bolos almacenados a 40°C por 60días.	58
21. Contenido de SMZs en los Bolos almacenados a 60°C por 60días.	59
22. Contenido de SMZs en los Bolos almacenados a 30°C por 90días.	60
23. Contenido de SMZs en los Bolos almacenados a 40°C por 60días.	61
24. Contenido de SMZs en los Bolos almacenados a 60°C por 60días.	62

LISTA DE ABREVIACIONES.

A	Area
CLAR	Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución
°C	Grados Centígrados
gl	Grados de libertad
H. R.	Humedad Relativa
Ha	Hipótesis Alternativa
Ho	Hipótesis Nula
mg	Miligramos
min	Minutos
ml	Mililitros
mm	Milímetros
NIR	Infrarrojo Cercano
nm	Nanometros
Prod.	Producción
rmp	Revoluciones por minuto
SMZb	Sulfametazina base
SMZs	Sulfametazina sódica
Pr-F	Probabilidad de F

OBJETIVO GENERAL

Determinar la estabilidad de los Bolos de Sulfametazina Sódica por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución en base a la norma NOM-073-SSA1-1996.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Determinar la influencia de la temperatura y la humedad sobre la estabilidad de bolos con sulfametazina sódica.
2. Establecer el periodo de caducidad tentativo de los bolos
3. Determinar las condiciones adecuadas para el almacenamiento de los bolos.

OBJETIVO ACADEMICO

Crear un caso de estudio de sobre la estabilidad de un medicamento para después aplicar esta información en las asignaturas de Tecnología farmacéutica, Diseño y Estabilidad de Medicamentos, Análisis de Medicamentos y Control de Calidad I y II de la carrera de Q.F..B. en la FES Cuautitlán de la UNAM.

OBJETIVO SOCIAL

Contribuir en el desarrollo de la formulación de bolos de liberación prolongada con sulfametazina sódica , que se utilizarán en el tratamiento de la coccidiosis en cabras, lo que permitirá el aumento en la producción de carne caprina y sus demás derivados.

INTRODUCCIÓN.

De acuerdo a la norma NOM-073-SSA-1996 la estabilidad se define como la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados. Es una de las consideraciones más importantes para que un medicamento pueda ser lanzado al mercado, el asegurar que el medicamento, contenido en su envase de determinado material, cumpla con los fines para los que fue fabricado, durante su vida de anaquel y mientras el paciente los esté utilizando. Resulta evidente, entonces, evaluar de manera integral al medicamento, ya que puede no contener lo indicado en el marbete, puede sufrir modificaciones ó descomposición con el tiempo, dando como resultado una pérdida en la actividad biológica o terapéutica, en su aceptación, o aumentar la posibilidad de producir efectos adversos.(NOM-073-SSA1-1996)

El objetivo de los estudios de estabilidad, es proveer evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento, varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como: temperatura, humedad y luz; y establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el periodo de caducidad. Siendo los estudios de estabilidad acelerada extremadamente útiles para proveer un pronóstico de estabilidad fácil y rápido.

Una variedad de métodos pueden ser usados para determinar dichos estudios, se han aplicado varios métodos instrumentales y analíticos específicos, algunos ejemplos son: Espectrofotometría UV/VIS, Calorimetría, Cromatografía en sus diferentes aplicaciones, etc.

Los métodos por cromatografía de líquidos presentan una gran utilidad para el monitoreo de estabilidades, debido a que es un método que permite separar, identificar y cuantificar al principio activo; siempre y cuando se tengan las condiciones cromatográficas adecuadas que proporcionen resultados confiables.

En este estudio se determinó la estabilidad de bolos con sulfametazina sódica, mediante Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución, lo que permitió establecer el periodo de caducidad tentativo de estos, así como las condiciones adecuadas para su almacenamiento.

1. Marco Teórico

1.1. ESTABILIDAD

La estabilidad de un principio activo contenido en una forma farmacéutica es un factor esencialmente importante para determinar si el producto será terapéuticamente útil.

El reconocimiento de este concepto, con la habilidad de optimizar la estabilidad del principio activo y la vida de anaquel del producto han sido algunas de las realizaciones más importantes durante la investigación y desarrollo de medicamentos.

1.1.1. Factores que influyen en la Estabilidad de un producto Farmacéutico. (Aguilar\ Villafuerte, p19)

Existen varios factores que pueden influir en la intensidad y velocidad de deterioro de un producto farmacéutico, algunos de los factores más importantes son:

- a) Factores ambientales como: temperatura, humedad, luz, oxígeno y otras condiciones físicas (por ejemplo: vibraciones o congelación), además de estar influidos por microorganismos capaces de inducir transformaciones.

b) Factores relacionados con el producto, entre los que pueden figurar:

1. Las propiedades químicas y físicas de la sustancia activa, del medicamento y de los elementos auxiliares (como excipientes) utilizados (por ejemplo, la presencia de ciertas impurezas, la forma particular polimórfica o cristalina, el tamaño de las partículas y la posible presencia de agua o de otro solvente).
2. La forma farmacéutica y su composición.
3. El proceso de fabricación utilizado (condiciones ambientales y de operación del proceso fabricación)
4. La naturaleza del contenedor o de los envases con los que el producto puede entrar en contacto directo o que de cualquier otra forma puede influir sobre la estabilidad.

1.1.2. Tipos de Estabilidad (Villafuerte,p21)(Valdés,p3-4).

Las alteraciones que se han observado en las formas farmacéuticas pueden agruparse en:

Estabilidad física: En este caso se estudia si ha ocurrido algún cambio en las propiedades físicas, estas tratan sobre la resistencia mecánica de las tabletas, cápsulas, supositorios; polimorfismos y seudopolimorfismos (formación de hidratos) y de los correspondientes cambios de solubilidad; cambios en el estado de agregación por ejemplo, la evaporación o

sublimación de fármacos o excipientes, como es en el caso de aceites volátiles; cambios en la distribución en el tamaño de partícula en el caso de tabletas, ungüentos, supositorios y suspensiones; alteraciones coloidales en el caso de soluciones, cambios de coloración, uniformidad, etc.

Estabilidad Química: Atañe tanto al principio activo como a los excipientes, a pesar de que los estudios de estabilidad se dirijan exclusivamente a la cuantificación de los principios activos y se basa en la determinación a través del tiempo de mantenimiento de la integridad durante el tiempo de vida útil señalado, empleando para ello métodos de análisis fisicoquímicos específicos. Pueden contemplar el aislamiento, purificación y determinación de productos de descomposición. Las alteraciones químicas son provocadas por hidrólisis, oxidación, reducción, descarboxilación, etc.

Estabilidad Microbiológica: Estudia si la esterilidad o la resistencia al crecimiento microbiano establecida en una formulación es efectiva durante el período útil especificado. Puede incluir la determinación de la potencia en el caso de los antibióticos a fin de comprobar su caducidad.

Estabilidad Biológica: esta relacionada principalmente con aquellos productos de fuerte actividad biológica tales como enzimas y hormonas, etc.

1.1.3. Estudios de Estabilidad.

Se pueden definir como aquellas pruebas o ensayos que se realizan a un medicamento o materia prima para determinar como se modifican sus características físicas, químicas y terapéuticas bajo la influencia de diversos factores ambientales como son temperatura, humedad y luz, con el objeto de determinar el periodo útil y las condiciones de almacenamiento en que sus características permanecen dentro de los límites especificados.(Aguilar)

El alcance y el diseño de un estudio de estabilidad varia de acuerdo al producto y al proceso de manufactura involucrado. Normalmente el formulador de un producto primero determina los efectos de la temperatura, humedad, luz, aire y pH en la materia prima y a partir de esta información una o más formulaciones son preparadas, empaçadas adecuadamente y almacenadas bajo una variedad de condiciones ambientales, tanto exageradas como normales. En intervalos de tiempo apropiados, se determina la potencia de un cierto número de muestras del producto, mediante un método indicativo de estabilidad previamente establecido y el cual ha sido validado, se observan los cambios físicos y en caso de ser necesario se evalúa la esterilidad o la resistencia al crecimiento microbiano, y si es aplicable se determina su toxicidad y biodisponibilidad.

Antes del estudio de Estabilidad se debe determinar que atributos o parámetros críticos, pueden ser controlados:

1. Se debe definir el uso para el que será destinado el producto.
2. Se deben identificar y definir los parámetros críticos, así como los atributos del producto que son importantes para su uso.
3. Se deben desarrollar y validar métodos para medir estos parámetros críticos, que proporcionen datos relevantes; los métodos deben ser indicativos de estabilidad, sensitivos a los cambios que puedan ocurrir durante el almacenamiento y uso del producto.
4. Se deben estudiar los cambios en los parámetros críticos del producto con respecto al tiempo.
5. Se deben determinar cuales serán los límites para cada parámetro y como se medirán con el método seleccionado.

Los estudios de estabilidad se pueden clasificar en:

- Estudios de estabilidad acelerada:

Estudios realizados en circunstancias que incrementan la velocidad de degradación química, física y biológica de un fármaco o medicamento, utilizando condiciones exageradas de almacenamiento con el fin de poder observar las reacciones de degradación así como predecir el tiempo de conservación en condiciones determinadas. Se deben llevar a cabo con tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de empaque sometidos al registro.

El estudio debe tener una duración de 180 días en el caso de medicamentos con fármacos nuevos y 90 días para medicamentos con fármacos ya conocidos.(NOM-073-SSA-1996)

Tabla No. 1 Estudios de Estabilidad Acelerada.

Tipo de Forma Farmacéutica	Condiciones de Almacenamiento		Análisis (Días)
	Temperatura (C°)	Humedad Relativa (%)	
Sólidos	40 ± 2	75 ± 5	30, 60 y 90
Líquidos y Semisólidos	40 ± 2	Ambiental	30, 60 y 90
Todas las Formas Farmacéuticas	30 ± 2	Ambiental	Inicial y 90

- Estudios de estabilidad a largo plazo

Son aquellos en los que se evalúan las características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el periodo de caducidad bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares establecidas. Estos estudios se realizan para confirmar la fecha de caducidad tentativa, periodo en el cual se deben mantener tres lotes piloto o de producción a 30 °C ± 2° o a las condiciones particulares.(NOM-073-SSA-1996)

1.1.4. Aplicación de la cinética química en los estudios de estabilidad

Es innegable el desarrollo de la estabilidad de los medicamentos como una especialidad independiente dentro del campo de la Ciencias Farmacéuticas, un paso firme en el avance de esta fue dado con la aplicación de los conceptos de la cinética química a los procesos de descomposición de los principios activos, estableciendo de esta forma lo que se conoce como el análisis acelerado de la estabilidad lo cual ofreció la posibilidad de conocer de una manera bastante precisa el tiempo de vida útil de una forma farmacéutica en un periodo de tiempo razonablemente corto. (Valdés, p54)

Es importante reconocer que estabilidad no es un sinónimo de cinética química, aunque, todavía la mayoría de los fenómenos de algún orden limitado son asociados con reacciones químicas o son descritos por algún sistema de ecuaciones que se parece a aquellos encontrados en la cinética química. (Carstensen, p16)

1.1.5. Estabilidad en estado sólido.

Cuando se evalúa la estabilidad de una formulación sólida, se deben considerar tanto las propiedades químicas como las físicas.

Las causas químicas del deterioro de un comprimido pueden ser incompatibilidad de los componentes, oxidación, hidrólisis, racemización, epimerización y deshidratación.

En toda forma de dosificación sólida hay alguna cantidad de humedad libre (proporcionada tanto por el principio activo como por los excipientes) y además, en tabletas un pequeño porcentaje, típicamente del 2% es requerido para facilitar la compresión. Esta agua libre tiene la habilidad para actuar como un vector para reacciones químicas entre el principio activo y los excipientes (manifestándose como incompatibilidad), como soluciones saturadas y además promueve la hidrólisis en la superficie. Las soluciones formadas alrededor de las partículas del principio activo y de los excipientes son saturadas y la fuerza iónica y el pH en esta zona es significativamente diferente. (Wells, p176-177)

Los comprimidos estables mantienen su tamaño, forma, peso y color originales en condiciones normales de manipulación y almacenamiento durante toda su vida. Además, la disponibilidad in vitro de los principios activos no debe cambiar apreciablemente con el tiempo. Se consideran como señales de inestabilidad física de los comprimidos no recubiertos, el exceso de polvo o de partículas sólidas en el fondo del envase, las grietas o descamaciones en la parte anterior de un comprimido o la aparición de cristales sobre la superficie o en las paredes del envase. (Vargas, 937)

1.1.6. Material de empaque y estabilidad._(Contreras)

Cuando se desarrolla una forma farmacéutica es posible identificar que características requiere el empaque o recipiente (Tabla No. 2), para conservar sus propiedades, desde que se realizan los estudios de estabilidad al principio activo puro.

Al seleccionar el material de empaque se debe considerar:

- Tipo de unidad de empaque.
- Tipo de materiales de empaque.
- Posibles problemas de interacción.

Tabla No. 2. Características de un buen material de empaque.

Característica	Ejemplos
Baja permeabilidad	Al vapor de agua, al oxígeno y para evitar la pérdida de solventes.
Baja penetración de la luz	Luz ultravioleta que promueva reacciones químicas.
Baja adsorción y absorción	De componentes de los medicamentos como fármacos, conservadores y de sabores.
Baja migración	Desde materiales de plástico, de hule y de vidrio, hacia el medicamento.
Máxima resistencia al ataque químico	Desde el medio ambiente y desde componentes del medicamento.
Empaques de alta calidad	Juntas o uniones que sellen bien, empaques sin fracturas u otros defectos.

Algunas características de los materiales más comúnmente empleados

son(Envapack):

Policlururo de vinilo (PVC): Inerte, inocuo, impermeable al oxígeno y al vapor, resistente a la acción de hongos y bacterias, resistente a la mayoría de los reactivos químicos, sólido y resistente a impactos y choques, rango de temperatura de uso de -18°C a 82°C .

Polipropileno (PP): Posee un baja permeabilidad al vapor de agua, pero es muy permeable al oxígeno, ofrece una resistencia regular ante solventes químicos, aunque es muy resistente ante ácidos y bases, resiste hasta los 100°C y su resistencia al impacto va de regular a buena.

Polietileno(PE): Su resistencia química a los ácidos es buena, así como a las bases y a las sales, proporciona una buena barrera al vapor de agua; sin embargo los agentes oxidantes fuertes y los solventes orgánicos pueden causar grave deterioro de su estructura, además no es una buena barrera contra los olores, sabores, aromas y gases.

Vidrio: material inerte, impermeable y resistente a los ataques químicos.

En general un buen empaque para un producto farmacéutico debe cumplir los siguientes criterios: buena protección, poca interacción, buena resistencia mecánica y una calidad elevada y consistente.

La única manera de lograr productos estables en algunos casos y con mezclas reactivas, es con la selección de un empaque capaz de proporcionar a la forma farmacéutica, un microclima adecuado. Se debe considerar que el mismo empaque es susceptible de cambios a causa de las condiciones externas o climáticas, por lo que este siempre debe ser más estable que su contenido.

1.2. CROMATOGRAFÍA

La USP23 define a la cromatografía como un procedimiento por el cual diferentes solutos son separados por un proceso de migración diferencial dinámico en un sistema consistente de dos o más fases, una de las cuales se mueve en una dirección dada y en el cual las sustancias individuales exhiben movilidades diferentes por razón de sus diferencias en adsorción, partición, solubilidad, tamaño molecular o densidad de carga iónica. Las sustancias individuales obtenidas pueden ser identificadas o determinadas por métodos analíticos.

La fase estacionaria puede ser un sólido o un líquido dispuesto sobre un sólido que actúa como soporte, de gran área superficial. La fase móvil es un fluido (puede ser gas, líquido o fluido supercrítico) que se usa como portador de la mezcla. (Red latinoamericana de química)

1.2.1. Clasificación de los métodos Cromatográficos.

Existen muchas maneras de clasificar los métodos cromatográficos en función de diferentes parámetros: (Red latinoamericana de química)

- De acuerdo a la fase móvil puede ser gaseosa, líquida ó de fluido supercrítico
- Según el mecanismo de retención o tipo de equilibrio implicado en la transferencia de los solutos entre las fases se clasifica en

cromatografía de fase normal, fase reversa, intercambio iónico, exclusión molecular).

- Por la forma de contacto entre las fases puede ser de columna ó superficie plana.
- La clasificación por escala física se basa en la cantidad de muestra aplicada: analítica, pico gramos; semipreparativa, microgramos-gramos; preparativa, gramos.

1.2.2. Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR).

CLAR es una técnica de separación basada en una fase estacionaria sólida y una fase móvil líquida. La separación se realiza por partición, adsorción o intercambio iónico dependiendo de las características de la fase estacionaria.

Es un método popular de análisis, que no esta limitado por la volatilidad o estabilidad de los componentes de la muestra. Los avances en CLAR permiten varias aplicaciones, que incluyen la separación, identificación, purificación y posterior cuantificación de varios compuestos. Su simplicidad, alta especificidad y su amplio rango de sensibilidad la hacen ideal para el análisis de muchos fármacos tanto en formas farmacéuticas como en fluidos biológicos. (Taburet)(Analytical Spect. Res. G.)(Lieberman)

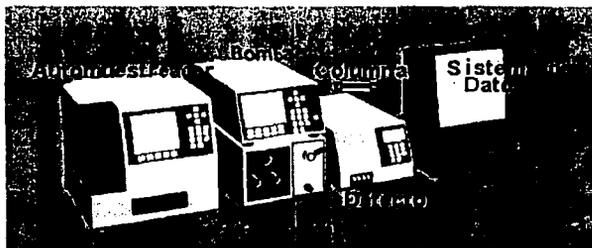


Fig. No. 1. Sistema de Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución

1.2.3. Equipo Cromatográfico

El cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución (Fig No. 1), está constituido por:

- Depósito de la fase móvil
- Inyector o automuestreador
- Bomba
- Columna
- Detector
- Sistema de Registro

Depósito de la fase móvil

Es el recipiente que contiene la fase móvil, se ubica en un sitio externo. Se pueden utilizar frascos de vidrio o de algún polímero resistente inerte a los disolventes empleados, deben estar tapados adecuadamente para impedir la contaminación de los solventes con partículas del aire. (Robles)

Fase móvil

La fase móvil actúa como un portador para la solución de la muestra. En un ensayo, una solución de la muestra es inyectada junto con la fase móvil. Como la solución de la muestra fluye a través de la columna junto con la fase móvil, los componentes de la solución migran interactuando de manera no-covalente con los componentes de la columna. Las interacciones químicas de la fase móvil y la muestra, con la columna, determinan el grado de separación de los componentes contenidos en la muestra. (Analytical Spec. Res. 6.) La fase móvil puede ser un disolvente o una mezcla de disolventes. Los más comúnmente utilizados en cromatografía de líquidos de alta resolución son:

- Para fase reversa: acetonitrilo, metanol, etanol y agua.
- Para la fase normal: cloroformo, hexano y tolueno. (Contreras)

Bomba

Es la encargada de impulsar la fase móvil proveniente del reservorio hasta el inyector y desde allí a través de la columna hasta el detector. (Robles, p14)

Sistema de Inyección

Estos sistemas han variado durante la historia del sistema de CLAR, en un principio se utilizaba la inyección de la muestra con jeringas de alta presión las cuales ya están de desuso. Hoy se utiliza el sistema de válvulas inyectoras. (Robles) Las muestras se inyectan automáticamente en el cromatógrafo desde un porta muestras, sin interrumpir el flujo del solvente a

través del sistema, mientras una válvula orienta el caudal hacia la columna. (Analytical Spec. Res. G.)

Columna (Red latinoamericana de químico)

Es el lugar donde ocurre la separación, básicamente consta de dos elementos:

- Material de Empaque
 - Naturaleza de la superficie del empaque (esta puede ser modificada física o químicamente)
 - Tamaño de la Partícula
 - Forma de la Partícula
- Contenedor del Empaque
 - Longitud
 - Diámetro
 - Material

Fase estacionaria (Analytical Spec. Res. G.) (Red latinoamericana de químico)

La fase estacionaria en CLAR se refiere al sólido de soporte contenido dentro de la columna sobre el cual fase móvil fluye continuamente. Idealmente el material de soporte debe ser un material inerte que "mantenga" la fase estacionaria sobre su superficie como una película delgada. La mayoría de los soportes cromatográficos están hechos de diatomita. Químicamente es casi todo sílice, con algunas impurezas. Domina el campo de los soportes debido a su estructura, superficie y disponibilidad.

Detectores.

Es el componente que emite las respuestas dadas al eluir la muestra, proporcionando señales subsecuentes. Se coloca inmediatamente después de la fase estacionaria para detectar los compuestos conforme van eluyendo de la columna. La eficiencia de un detector cromatográfico depende de la relación entre la cantidad física medida y de las características de la señal que emite.

Existen varios detectores que pueden ser acoplados a la columna cromatográfica. La selección de éste depende de las propiedades físico-químicas de los analitos de interés y de la disponibilidad del mismo.

Registrador

Al realizar un análisis cromatográfico se espera obtener un gráfico o cromatograma de los componentes de la muestra que permita extraer conclusiones cualitativas y cuantitativas. Este registro se obtiene a partir de un modulo capaz de recibir la señal proveniente del detector por medio de un sistema de toma y procesamiento de datos para generar un perfil cromatográfico.

1.3. ESPECTROSCOPIA DE ABSORCIÓN DE INFRARROJO CERCANO (NIR)

1.3.1. Infrarrojo

Todas las moléculas de interés farmacéutico absorben alguna forma de energía electromagnética, (Fig. No 2). Dentro del espectro electromagnético la energía infrarroja es una pequeña porción dividida en tres regiones: infrarrojo cercano, medio y lejano (ver tabla No. 3). (Brittain)

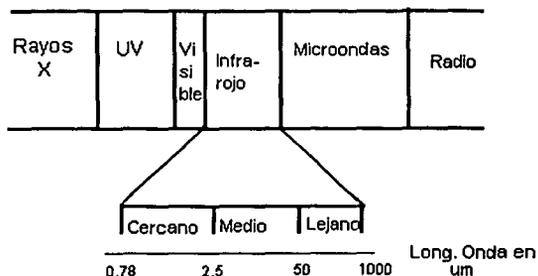


Fig. 2. Espectro Electromagnético (Skoog)

Tabla No. 3. Regiones del espectro de infrarrojo. (Skoog)

Región	Intervalo de longitud de Onda (λ), μm
Cercano	0.78 a 2.5
Medio	2.5 a 50
Lejano	50 a 1000

1.3.2. Espectroscopia de Infrarrojo Cercano

La espectroscopia por NIR es la medición de la intensidad de luz del infrarrojo cercano absorbida por una muestra a una cierta longitud de onda. El infrarrojo cercano abarca el rango de los 780 a los 2,500 nm y es lo suficientemente energético para excitar sobretonos y combinaciones de vibraciones moleculares a altos niveles de energía. (Skoog)

La espectroscopia de NIR se utiliza comúnmente para la medición cualitativa y cuantitativa de grupos funcionales orgánicos, especialmente O-H, N-H y C=O. Los límites de detección son normalmente del 0.1% y sus aplicaciones incluyen el análisis farmacéutico agrícola, clínico y de polímeros.

La espectroscopia por NIR se ha extendido rápidamente como una técnica analítica dentro de la industria farmacéutica por sus aplicaciones tanto cualitativas como cuantitativas, la naturaleza de los productos farmacéuticos, mezclas de compuestos predominantemente orgánicos, los hacen matrices ideales para el monitoreo por NIR, es ampliamente utilizada para la caracterización de materias primas, y comienza a ser aceptada para el análisis de tabletas intactas, homogeneidad de mezclas, determinación de tamaño de partícula y medición del contenido de humedad. Todo esto se ha permitido gracias al uso de sofisticadas técnicas estadísticas, que incluyen el análisis por componentes principales y mínimos cuadrados parciales. (Axon)(Lewis)

1.3.3. Tipos de Vibraciones moleculares.^(Skoog)

Las posiciones relativas de los átomos en un molécula no están exactamente fijas, sino que fluctúan continuamente como consecuencia de un conjunto de diferentes tipos de vibración.

Se distinguen dos tipos básico de vibraciones: de tensión y de flexión (ver figura 3):

Vibración de tensión: Supone un cambio continuo en la distancia interatómica a lo largo del eje de enlace entre los dos átomos.

Vibraciones de flexión: Se caracterizan por un cambio del ángulo entre los enlaces y son de 4 tipos.

- a) De tijereteo
- b) De balanceo
- c) De aleteo
- d) De torción

Una molécula con más de dos átomos, puede presentar todos los tipos de vibraciones; lo que puede producir interacciones o acoplamientos de las vibraciones si estas implican enlaces a un mismo átomo central.

Los sobretonos de absorción son el resultado de transiciones prohibidas originados en los niveles de alta energía vibracional, son de 10-1000 veces menos intensos que sus bandas de absorción fundamental correspondientes.

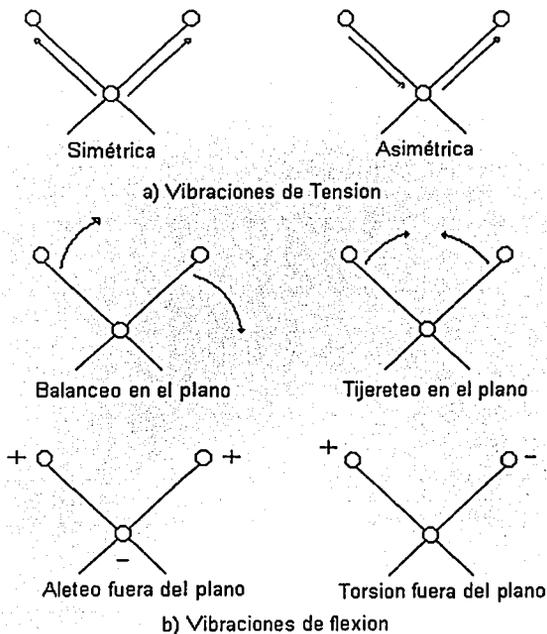


Figura No. 3. Tipos de Vibraciones moleculares.

Nota: + indica movimiento del plano hacia el lector; - indica un movimiento del plano de la página alejándose del lector.

2 Parte Experimental

2.1. MATERIALES, REACTIVOS Y EQUIPO.

□ MATERIAL:

- Embudos de separación de 125ml.
- Embudo de filtración.
- Vasos de precipitado de 100ml.
- Pipetas volumétricas de 5 ml.
- Pipetas volumétricas de 10 ml.
- Matraces aforados de 250 ml.
- Matraces aforados de 25 ml.
- Mortero con pistilo.
- Agitadores de vidrio.
- Papel Filtro Whatman No. 41.

□ REACTIVOS:

- Sulfametazina base grado USP (Spectrum).
- Sulfametazina sódica (Astroquim)
- Acetonitrilo (CH_3CN) grado HPLC (Merck, Omnisolv) 99.99%.
- Ácido acético glacial (CH_3COOH glacial-99.8%) (Merck).
- Agua Grado CLAR
- Helio 99.995% de Pureza (Aga).
- Cloroformo Grado reactivo analítico (Productos químicos Monterrey)
- Hidróxido de sodio grado reactivo analítico (Merck).

□ EQUIPO:

- Balanza analítica Ohaus, modelo AP250D-0 (Equipar, No. de serie: 1115481240).
- Bomba Cuaternaria Waters 616 (No. de Serie: MX6CM8678M).
- Controlador de la Bomba Water 600S (No. de Serie: SX5KM0096M).
- Automuestreador Waters 717 Plus (No. de Serie: MX6DM1948M).
- Columna Simetry C₁₈[®] de 3.9 x 150 mm (Waters No. de parte WAT054205).
- Detector PDA Waters 996 (No. de serie MX5NM6889M).
- Bomba de Vacío CENCO (No. de Serie: 1928).
- Equipo de filtración para fases móviles (Millipore).
- Purificador de agua, Milli Q (Millipore, No. de serie: F6MN12661L).
- Analizador de humedad por halógeno (Mettler Toledo, Modelo: HR73).
- NIR System Modelo 6500, No. Serie: 2082.
- Termo-higrómetro electrónico (Boeckel, No. de serie: BOE-330)
- Parrilla eléctrica
- Estufas
Maspa Mod. HDP-334
Kinet Pat. No. 53874

2.2. Estudio de estabilidad acelerada a Bolos de Sulfametazina Sódica

Se evaluó la estabilidad de 7 lotes piloto de bolos de Sulfametazina, producidos en la Sección de Tecnología Farmacéutica de la FES-C, cuya formula porcentual se muestra en la tabla No. 4.

Tabla No. 4. Formula de los Bolos de Sulfametazina sódica.

Ingrediente	F2
Sulfametazina Sódica (Astroquim, No. Lote: 0005041.319)	28.5%
Aceite de Castor Hidrogenado (Rilanit Especial, No. Lote: 73204)	25.0%
Hierro Reducido (Mallinckrodt, No. Lote: B14244).	46.0%
Estearato de Magnesio (Helm)	0.5%
Total	100%

Los Bolos fueron obtenidos bajo diferentes condiciones de fabricación, entre las que se varió la temperatura de fusión de producción y velocidad de mezclado en base a un diseño factorial 2^2 con tres repeticiones en el centro de las condiciones experimentales consideradas, los lotes se presentan en la tabla 5.

Tabla No. 5. Condiciones de fabricación de los Bolos.

Lote	Temperatura Prod. (° C)	Velocidad de Mezclado(rpm)
01	85	25
02	75	15
03	75	35
04	85	25
05	95	15
06	95	35
07	85	25

El procedimiento General de fabricación de los Bolos fué:

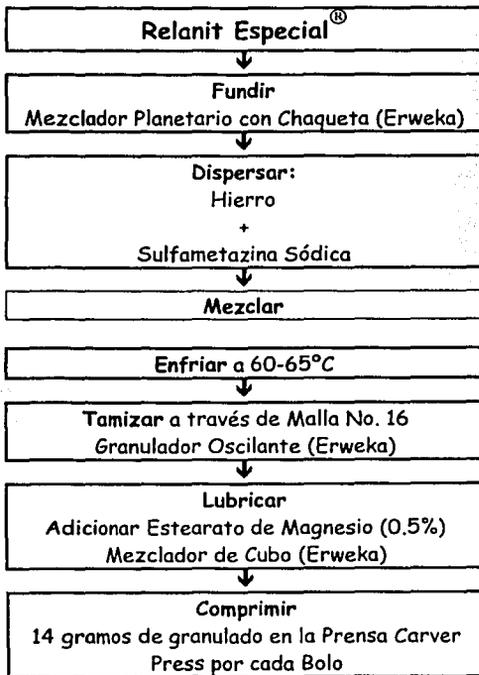


Figura No. 4 Proceso general de fabricación de los bolos de sulfametazina.

Se fabricaron lotes piloto de 3.5 kilogramos, y se comprimieron 220 bolos por lote.

Los Bolos fueron empacados en recipientes de policloruro de vinilo (PVC) de 130ml de capacidad, con tapa de rosca, en cada uno se colocaron entre 12 y 13 bolos, utilizándose dos recipientes para completar 25 bolos de cada lote, etiquetándose con los siguientes datos:

- a. Nombre del Producto (Bolos de Sulfametazina).
- b. Formulación (F2).
- c. Número de Lote (01, 02, 03, 04, 05, 06, 07).
- d. Temperatura a la que se sometió (30, 40 y 60°C).

Los 7 lotes fueron sometidos a las condiciones de almacenamiento para estudios de estabilidad acelerada especificadas en la NOM-073-SSA1-1993 para formas farmacéuticas sólidas por un período de 90 días y además con el propósito de acelerar aún más la degradación de los bolos, estos se sometieron también a 60°C y H. R. ambiente (ver tabla 6).

Tabla No. 6. Condiciones de almacenamiento, utilizadas para evaluar la estabilidad de lo Bolos de SMZs.

Temperatura (°C)	Humedad Relativa (%)
30	Ambiental
40	75 ± 5
60	Ambiental

Previamente se acondicionaron tres estufas a estas condiciones, para mantener la humedad relativa a 75% se utilizó una solución sobresaturada de

cloruro de sodio. Estas condiciones se verificaron de Lunes a Viernes durante los 90 días del estudio.

En general, las condiciones de almacenamiento no variaron más de 2°C en el caso de temperatura, ni del 5% en H. R.; especificados por la NOM-073-SSA1, de acuerdo con los datos que se presentan en la tabla No. 7

Tabla No. 7. Variación de las condiciones de almacenamiento.

	Estufa a 30°C	Estufa a 60°C	Estufa a 45°C y 75% de H.R.	
Media	29.9683	59.8730	45.0794	75.6667
D. Est.	0.4388	0.8326	0.8854	1.8491
C. V.	1.4641	1.3907	1.9641	2.4438

2.3. Evaluaciones de Control al Producto terminado.

Los Bolos fueron analizados al inicio y mensualmente. Se tomó una muestra de 6 Bolos de cada lote y por cada temperatura; evaluándose:

- Apariencia y textura.
- Contenido de principio activo (%).
- Resistencia a la ruptura (kp).
- Contenido de humedad (%).
- Análisis cualitativo por Espectroscopia de Infrarrojo Cercano.

En total cada mes la muestra consistía de 42 bolos.

El orden en el que se realizaron fue el siguiente:

1. Evaluación de apariencia y textura.
2. Se adquiría el Espectro por Infrarrojo Cercano a cada Bolo.
3. Determinación de la resistencia a la ruptura de cada bolo.
4. Análisis de contenido de humedad a los bolos pulverizados.
5. Cuantificación del principio activo por CLAR.

2.3.1. Apariencia y Textura.

Se evaluó la apariencia y textura de cada bolo por comparación con él inicial; se reportó como "característica" o "no característica" con la inicial.

2.3.2. Análisis Cualitativo por Espectroscopia de Infrarrojo Cercano.

Se obtuvo el espectro de Infrarrojo cercano para cada bolo, en el rango de los 1100 a 2500 nm, la lectura se realizó utilizando el bolo completo al que previamente se le retiraba el exceso de lubricante con un pañuelo desechable.

2.3.3. Resistencia a la Ruptura.

Para esta prueba se utilizaron los 6 bolos que se tomaron de cada lote y se determinó en un Durómetro Vanderkamp® Mod. VK200, marca Vankel.

2.3.4. Determinación del contenido de humedad.

Los seis bolos de cada lote se pulverizaron, hasta obtener un polvo fino, posteriormente el contenido de humedad se determinó por triplicado a través de un método termogravimétrico en el Analizador de humedad bajo las siguientes condiciones de análisis:

- Temperatura: 65°C
- Método de Secado: Escalonado
- Tiempo de Secado: 3 minutos
- Cantidad de Muestra: 1 g

2.3.5. Procedimiento para determinar el contenido de principio activo por CLAR.^(Núñez)

Ensayo analítico para la cuantificación de Sulfametazina Sódica en los bolos:

1. En un mortero pulverizar los bolos hasta la obtención de un polvo fino.
2. Pesar una muestra del polvo de bolo equivalente a 0.2 g de Sulfametazina base en un vaso de precipitado de 100 ml.
3. Tomar 5 ml de la solución del estándar interno de STZB y vertirlos en el vaso de precipitado de 100 ml.

4. Agregar 55 ml de agua desionizada, para llegar a un volumen aproximado de 60 ml.
5. Calentar la solución anterior hasta alcanzar una temperatura de 90-95°C agitando ligeramente.
6. Enfriar la solución con baño de agua fría hasta alcanzar la temperatura ambiente (aproximadamente 25°C).
7. Enjuagar el termómetro con aproximadamente 10 ml de NaOH 0.1 N.
8. Filtrar la solución con un embudo de vidrio utilizando papel filtro Whatman No. 41; y recibir en un matraz volumétrico de 250. Lavar 3 ó 4 veces el vaso de precipitado con porciones de 5-10 ml de NaOH 0.1 N.
9. Llevar al aforo con NaOH 0.1N.
10. Tomar 10 ml de la solución anterior y vertirlos en un embudo de separación de 125 ml que contenga 20 ml de cloroformo grado reactivo.
11. Extraer agitando moderadamente durante tres minutos, liberar la presión durante la extracción a los 15 y 90 segundos.
12. Dejar en reposo el embudo de separación por 10 minutos.
13. Desechar la fase orgánica y tomar del embudo de separación 5 ml de fase acuosa y vertirlos en un matraz volumétrico de 25 ml. Llevar al aforo con agua desionizada.
14. Filtrar 5 ml de la última solución, con una membrana de 0.45 µm utilizando un acrodisco tipo GHP de propileno adaptado a una jeringa de 10 ml y recibir el filtrado en un vial.

Condiciones cromatográficas para analizar el contenido de Sulfametazina Sódica en los bolos y para analizar al estándar externo:

Inyectar 20 μ l de la muestra filtrada o estándar filtrado, utilizando el inyector automático Waters 717 plus, bajo las siguientes condiciones cromatográficas:

- Columna: Symmetry C₁₈ 3.9 x 150 mm (WAT054205).
- Fase móvil: CH₃COOH (0.25%) y CH₃CN en proporción de 85:15.
- Velocidad de flujo: 1 ml/min.
- Bomba Cuaternaria Waters: Modo isocrático.
- Volumen de inyección: 20 μ l.
- Tiempo de análisis: 8 min.
- Longitud de onda: 266 nm.
- Software Millennium versión 3.2

3 Resultados y Discusión.

3.1. ASPECTO Y TEXTURA:

Todos los bolos almacenados a las distintas temperaturas de análisis no presentaron ninguna modificación en su aspecto y textura, durante el estudio de estabilidad, por lo que se reportaron como "características con el inicial".

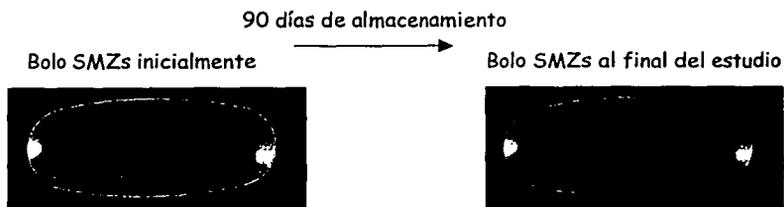


Figura No. 5. Apariencia del Bolo de Sulfametazina Sódica

3.2. RESISTENCIA A LA RUPTURA:

La resistencia a la ruptura fue la misma para todos los lotes y se mantuvo constante durante los 90 días, en todos los bolos fue mayor de 35 kp.

3.3. CONTENIDO DE HUMEDAD

El contenido de humedad de los bolos se evaluó por triplicado, en la tabla No. 8 se muestra el resultado mensual por lote.

Tabla No. 8. Contenido de humedad en los bolos de SMZs almacenados por 90 días.

L o t e	R e p.	Contenido de Humedad en los Bolos (%)									
		Inicial	Día 30			Día 60			Día 90		
			30°C	40°C	60°C	30°C	40°C	60°C	30°C	40°C	60°C
1	1	0.19	0.20	0.23	0.20	0.20	0.19	0.20	0.19	0.23	0.19
1	2	0.20	0.20	0.20	0.19	0.19	0.19	0.19	0.23	0.18	0.20
1	3	0.19	0.20	0.19	0.20	0.19	0.19	0.18	0.19	0.21	0.20
2	1	0.19	0.20	0.20	0.20	0.19	0.22	0.20	0.22	0.20	0.21
2	2	0.19	0.20	0.20	0.20	0.20	0.19	0.19	0.22	0.16	0.18
2	3	0.19	0.19	0.20	0.20	0.18	0.20	0.20	0.16	0.20	0.19
3	1	0.20	0.20	0.19	0.20	0.19	0.18	0.20	0.16	0.20	0.22
3	2	0.18	0.20	0.19	0.19	0.18	0.19	0.19	0.24	0.19	0.21
3	3	0.19	0.19	0.19	0.19	0.21	0.20	0.18	0.20	0.19	0.19
4	1	0.19	0.21	0.20	0.20	0.20	0.21	0.21	0.19	0.21	0.17
4	2	0.18	0.20	0.19	0.18	0.20	0.19	0.19	0.22	0.17	0.24
4	3	0.20	0.20	0.20	0.19	0.19	0.19	0.19	0.18	0.19	0.19
5	1	0.20	0.20	0.20	0.20	0.21	0.19	0.20	0.21	0.19	0.25
5	2	0.18	0.19	0.18	0.20	0.19	0.20	0.17	0.24	0.21	0.18
5	3	0.19	0.20	0.20	0.18	0.20	0.19	0.21	0.16	0.20	0.18
6	1	0.19	0.17	0.20	0.20	0.19	0.20	0.19	0.19	0.18	0.19
6	2	0.19	0.20	0.17	0.18	0.18	0.19	0.18	0.20	0.19	0.18
6	3	0.20	0.20	0.21	0.20	0.21	0.18	0.20	0.20	0.18	0.21
7	1	0.24	0.18	0.20	0.20	0.19	0.20	0.21	0.20	0.21	0.20
7	2	0.20	0.20	0.21	0.18	0.18	0.18	0.19	0.18	0.19	0.21
7	3	0.17	0.20	0.20	0.19	0.20	0.19	0.19	0.18	0.19	0.19
Prom.		0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19

Se realizó un análisis de varianza (Anova) para determinar cambios significativos en el contenido de humedad promedio en los bolos, provocados por las condiciones de almacenamiento.

Análisis de Anova. ($\alpha = 0.05$)

Fuente	Suma de Cuadrados	gl	Cuadrados Medios	F-Calc	Pr-F
Entre grupos	0,000571905	3	0,000190635	1,00	0,3936
Dentro grupos	0,0392476	206	0,000190522		
Total (Corr.)	0,0398195	209			

Un valor de probabilidad de F (Pr-F) mayor de 0.05, indica que no se presentó diferencia estadística significativa en el contenido promedio de humedad en los bolos durante el estudio de estabilidad, con un nivel de probabilidad del 95%.

Debido a que la Sulfametazina sódica es altamente higroscópica se considero inicialmente que era factible un incremento en el contenido de humedad de los bolos. Sin embargo, como ya se demostró, el bolo no presentó cambios en este sentido, lo que se atribuye a la consistencia lípidica del bolo, proporcionada por el aceite de castor hidrogenado (Relanit Especial®).

3.4. CONTENIDO DE SULFAMETAZINA SÓDICA EN LOS BOLOS.

El contenido de Sulfametazina sódica (SMZs) en los bolos, fué cuantificado por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR), utilizando Sulfatiazol base como estándar interno (Fig. No. 6), este método fue previamente validado (Núñez), como un método indicativo de estabilidad, que permite la identificación selectiva de los productos de degradación de la SMZs.

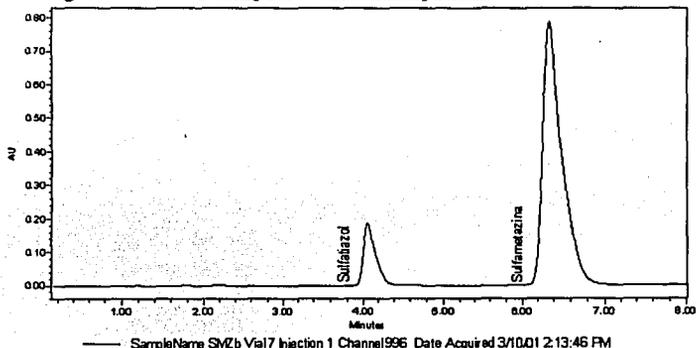
El porcentaje de SMZs en los Bolos se determinó mediante la siguiente fórmula:

$$\left[\frac{\text{AreaSMZs}}{\text{AreaSTZb}} \right] \times \left[\frac{\text{SMZb(mg/ml)}}{\text{Muestra(mg)}} \right] \times \text{Factor de Dilución} = \% \text{ de SMZs en el Bolo}$$

Con un factor de dilución de 134881.4 ml.

Durante el estudio de Estabilidad se estableció como límite una pérdida no mayor del 5% de Sulfametazina Sódica en los Bolos, de acuerdo con lo establecido por la FDA en las Guías para Estudios de Estabilidad de 1998.

Figura No. 6 Cromatograma de la Sulfametazina y Sulfafazol



Resultados Iniciales:

El contenido inicial de SMZs en los bolos se muestra en la tabla No. 8. En este análisis solo se consideran los Lotes 1, 4 y 7 que fueron obtenidos bajo las mismas condiciones de fabricación.

Tabla No. 9. Cuantificación del contenido inicial de SMZs por lote.

Lote	% SMZs Inicial
1	28.385
1	28.2583
1	28.1309
4	27.922
4	28.2032
4	28.0761
7	27.9158
7	28.0246
7	28.6185
Media	28.1705
Des. Est.	0.2274
C. V.	0.8074

Resultados de los Bolos almacenados a 30°C y Humedad relativa ambiente.

Tabla No. 10 Porcentaje de Sulfametazina sódica en los bolos almacenados a 30°C y H.R. ambiental.

Lote	Día de análisis		
	30	60	90
1	28.4574	28.037	27.7339
1	28.4527	28.518	27.8612
1	27.9497	28.137	28.0078
4	28.2974	27.935	28.0323
4	28.122	28.12	28.0884
4	28.1989	28.118	28.0088
7	29.1515	28.092	27.9362
7	28.6839	28.075	27.9448
7	28.2583	28.123	27.9137
Media	28.3969	28.1283	27.9475
Des. Est.	0.3540	0.1589	0.1053
C. V.	1.2466	0.5649	0.3770

Resultados de los Bolos almacenados a 40°C y 75% de Humedad relativa.

Tabla No. 11. Porcentaje de SMZs promedio en los Bolos almacenados a 40°C y 75% de Humedad relativa.

Lote	Día de análisis		
	30	60	90
1	28.4785	27.8490	27.7656
1	28.2709	27.7620	27.8170
1	28.4817	27.8580	27.7835
4	28.1153	27.8570	27.6713
4	28.2971	27.8540	27.6898
4	27.9381	27.8930	27.6970
7	27.8501	28.1220	27.6157
7	28.2483	28.0520	27.5828
7	28.2047	27.9240	27.5437
Media	28.2094	27.9079	27.6852
C. V.	0.7635	0.4003	0.3359

Resultados de los Bolos almacenados a 60°C y humedad relativa ambiente.

Tabla No. 12. Porcentaje de SMZs promedio, en los Bolos almacenados a 60°C.

Lote	Día de análisis			
	15	30	60	90
1	28.1642	28.3644	27.5920	28.1656
1	28.0976	28.3119	28.0620	28.0181
1	28.1733	28.6910	28.0490	27.7780
4	28.1594	28.1946	28.2940	27.9128
4	28.2297	28.0684	28.1200	27.9646
4	27.9843	28.2944	28.1780	27.9705
7	28.2162	28.4965	28.0670	27.8769
7	28.3640	27.7932	28.1720	27.8230
7	28.2300	27.8786	27.9190	27.7678
Media	28.1798	28.2326	28.0503	27.9197
Des. Est.	0.1037	0.2859	0.2010	0.1270
C. V.	0.3679	1.0127	0.7164	0.4550

Se realizó un análisis de varianza para determinar si existe alguna diferencia estadística significativa entre el contenido promedio de SMZs determinado inicialmente y el porcentaje de SMZs promedio mensual, para cada una de las condiciones de almacenamiento, este análisis se incluye en el anexo No. 3

En todas las condiciones de almacenamiento se obtuvo un valor de probabilidad de F menor a 0.05 (tabla No. 13); lo que indica una diferencia significativa en el contenido promedio de SMZs en los bolos al ser almacenados por 90 días.

Tabla No. 13 Valores de probabilidad de F

Condiciones de almacenamiento	Probabilidad de F
30° C	0.0029
40°C, 75% H. R.	0.0000
60°C	0.0234

Para verificar si estas diferencias estadísticas se deben a una disminución en el contenido de principio activo de los bolos, se realizó la prueba de diferencia significativa honesta (HSD), ya que mediante esta prueba es posible identificar que par de medias son realmente distintas, este análisis también se incluye en el anexo No. 3.

En el caso de los Bolos almacenados a 30 y a 60° C esta diferencia se debe a que el porcentaje de SMZs promedio determinado el día 30 es significativamente mayor al de los demás días, mientras que el contenido inicial y final no son distintos; por lo tanto no existe evidencia estadística de degradación en los Bolos almacenados bajo estas condiciones.

En cambio, en los bolos almacenados a 40°C y 75 % de H. R. si existe una diferencia estadística en el porcentaje de SMZs final, con respecto al porcentaje inicial; sin embargo, no hay evidencia que demuestre la degradación del principio activo, ya que durante todo el estudio de estabilidad acelerada no se detectaron los productos de degradación de la SMZs (Acido Sulfanílico, 2-amino-4,6-dimetilpirimidina, sulfanilamida y 2-hidroxi-4,6-dimetilpirimidina),

esto se comprueba mediante la Fig. No. 7, en la que se comparan el cromatograma del estándar de SMZb con los de la SMZs en los Bolos sometidos a cada una de las condiciones de almacenamiento por 90 días.

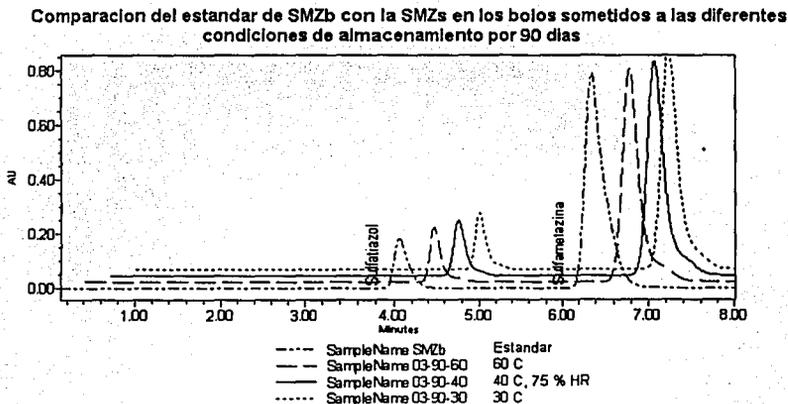


Figura No. 7

3.7. ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO CERCANO (NIR).

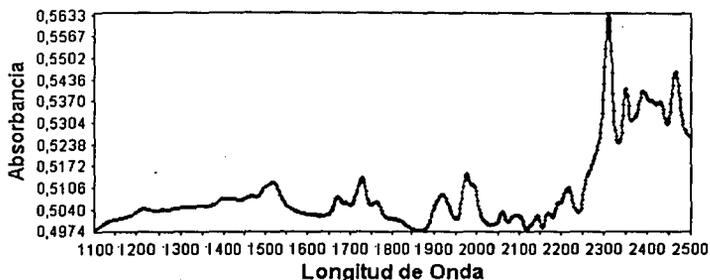


Figura No. 8. Espectro de Absorción en Infrarrojo Cercano de los Bolos de Sulfametazina Sódica.

Durante el Estudio de Estabilidad se registro el Espectro de absorción en NIR de cada Bolo, con la finalidad de evidenciar algún cambio químico o físico en este, por ejemplo, la formación de algún hidrato, o la presencia de productos de degradación, que provocaran modificaciones en el Espectro de absorción, tales como la aparición o desaparición de picos.

En total se obtuvieron 462 espectros, de los cuales solo se presenta una comparación del espectro inicial del Bolo y los espectros después de ser almacenados por 90 días bajo las distintas condiciones de almacenamiento evaluadas en este estudio.

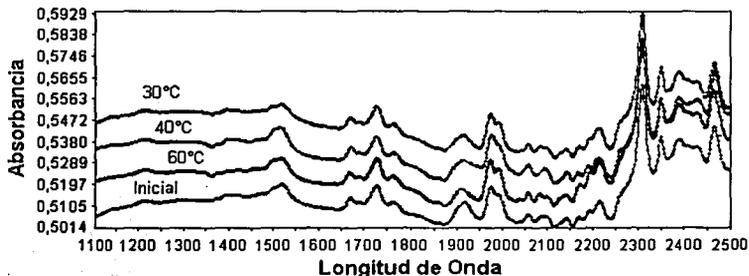


Fig No. 9. Espectro de absorción en Infrarrojo Cercano de Bolos almacenados por 90 días.

Como se puede notar en los espectros obtenidos por NIR de la Fig. No. 9, no se detecta ningún cambio en los espectros, que evidencié alguna modificación física o química en los Bolos.

3.5. Determinación de la cinética de degradación de la Sulfametazina en el Bolo.

En la figura No. 10 se representa la variación del porcentaje de SMZs en los Bolos almacenados a 40°C y 75 % de H. R., como puede observarse no es posible determinar la cinética de degradación de la SMZs, ya que para esto se requiere tener un porcentaje avanzado de degradación, algunos autores recomiendan un 50 % como mínimo. (Sbarbati).

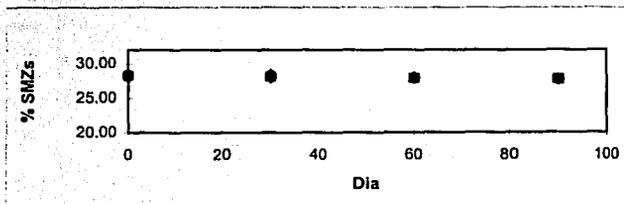


Fig No. 10 Variación del contenido de SMZs en los bolos almacenados a 40°C y 75% de H. R.

Se realizó un análisis estadístico en Statgraphics Plus versión 4 (ver ANEXO 4) con el fin de relacionar la variación del contenido de SMZs en los bolos almacenados por 90 días, con las distintas condiciones evaluadas.

En este análisis estadístico se obtuvo un coeficiente de determinación (r^2) de 0.3594 debido a la variación poco significativa en el porcentaje de SMZs, pero fue posible mostrar que el Bolo es más sensible a los cambios de Humedad Relativa, que al aumento en la temperatura de almacenamiento, ya

que de acuerdo con este análisis solo los días de almacenamiento y el porcentaje de humedad relativa tienen efecto sobre la estabilidad de los bolos.

Por lo que es posible que los Bolos sean mantenidos bajo las condiciones normales de almacenamiento establecidas en la NOM-073-SSA1-1996, que consisten en: locales secos (no más de 65% de humedad relativa), bien ventilados a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C), al abrigo de la luz intensa y de olores extraños u otras formas de contaminación.

Al no haberse presentado ningún cambio en los Bolos fuera de las especificaciones establecidas en este estudio y de acuerdo a la NOM-073, que establece que cuando una forma farmacéutica demuestra ser estable, durante un Estudio de Estabilidad acelerada, es posible asignarle un período de caducidad tentativo de dos años a los Bolos de SMZs.

4. CONCLUSIONES.

El estudio demuestra, que los Bolos con Sulfametazina sódica son estables bajo las condiciones de almacenamiento de estabilidad acelerada, especificadas en la norma NOM-073-SSA1-1993 y a 60°C, asignándoles un periodo de caducidad tentativo de dos años, y condiciones normales de almacenamiento, al no encontrarse cambios significativos en las características de los bolos y no presentarse productos de degradación de la Sulfametazina sódica.

5. REFERENCIAS.

1. Aguilar Sánchez Ma. D. "Desarrollo de Métodos Analíticos y Estudios de Estabilidad para la Sulfametazina Sódica en Materia Prima y Plasma. Desarrollo y Validación de un Método Analítico para Evaluar la Estabilidad de la Sulfametazina Sódica por CLAR". Tesis. Q.F.B. UNAM. p. 10-12,17-26. (1998).
2. Analytical Spectroscopy Research Group.
<http://kerovac.pharm.uky.edu/default.html> High Performance Liquid Chromatography (HPLC): A Users Guide. (Septiembre 2001)
3. Axon, Brown, Hammond y Maris. "Focusing Near Infrared spectroscopy on the business objectives of modern pharmaceutical production". *Journal Near Infrared Spectrosc.* 6, A13-A-19. (1998).
4. Bugay, David. "Pharmaceutical Excipients: Characterization by IR, Raman and NMR Spectroscopy". *Drugs and Pharmaceutical Sciences.* Marcel Dekker. USA. Vol. 94, (1999).
5. Brittain, Harry. "Physical Characterization of Pharmaceutical Solids". Marcel Dekker. USA. p 59-68. (1995).
6. Carstensen, Jens. "Drug Stability": Principles and Practices. USA. Marcel Dekker. (1990).
7. Contreras Olivares Norma "Validación de un Método Analítico para Cuantificar Naproxeno Sódico en Plasma por CLAR en una combinación de Naproxeno Sódico con Clorhidrato de Ambroxol". Tesis. Q.F.B. UNAM. p 22. (1995).

8. Damian Reyes Placida G. "Estudios de envejecimiento de comprimidos de Naproxen en presencia de excipientes usando difracción de rayos X". Tesis. Q.F.B. UNAM. p.14-20. (1995).
9. Envapack. Materiales de empaque <http://www.envapack.com/materiales/> (Enero 2002).
10. Hadjiioannou; Christian; Koupparis y Macheras. "Quantitative Calculations in Pharmaceutical Practice and Research". USA. VCH Publishers. (1993).
11. Hanna, Samir. Stability Kinetics. "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets". 2da. Ed. USA. Dekker. Vol. 3. (1990).
12. Latham, J. L. "Elementos de cinética química" México. El Manual Moderno. P-1. (1980).
13. Lewis, Neil; Carroll, John y Clarke, Fiona. A near infrared view of pharmaceutical formulation analysis. *NIRS news*. Vol. 12, No. 3, p. 16-18. (2001).
14. Lieberman and Lachman. "Pharmaceutical Dosage Forms" Marcel Dekker, pag. 24-42. (1980).
15. Mendoza Ángeles, Angélica María. "Desarrollo y Validación de un Método Analítico por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (CLAR), para Determinar la Pureza de la Sulfametazina Sódica". Tesis. Q.F.B. UNAM. (1998).
16. Munson. James. "High-Performance Liquid Chromatography: Theory, Instrumentation, and Pharmaceutical Applications". *Pharmaceutical Analysis: Modern Methods*. USA. Marcel Dekker. Parte B. p 16. (1984).
17. NOM-073-SSA1-1993 (1996) "Estabilidad de Medicamentos". Diario oficial de la Federación. 8. Marzo, México D.F

18. Núñez Hiracheta Armando. "Reporte de desarrollo y validación de un método analítico por CLAR para determinar la estabilidad de bolos de sulfametazina sódica"(1998).
19. Red Latinoamericana de Química. <http://www.relaq.mx>;Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia. (Septiembre 2001)
20. Robles León Ma. Eufemia. "Desarrollo y Validación de un Método Analítico para Cuantificar, por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución en Fase Inversa, Pefloxacino Presente en una Forma Farmacéutica Inyectable". Tesis. UNAM. QFB. p 9-12. (1998).
21. Sbarbati de Nudelman. "Estabilidad de Medicamentos". El Ateneo. Argentina. (1975).
22. Skoog, Douglas. "Análisis Instrumental". 4ta. ed. Mc Graw Hill. España 935p. (1994).
23. Taburet, A. M. "Métodos Instrumentales Cromatográficos". *Análisis Químicos Farmacéuticos de Medicamentos*. México. Limusa. p 405. (1998).
24. Valdés Santurio, José Raúl. "Ventajas y Limitaciones de la Cinética Química en los Estudios de Estabilidad". *Industria Médico Farmaceutica*. Vol. 1 No. 4. pp 54-71.
25. Valdés Santurio, José Raúl. "La estabilidad de los productos farmacéuticos". *Industria Médico Farmacéutica*. Aportación del autor a la Dra. Raquel López. pp 1-9.
26. Vargas, Elizabeth. "Estabilidad de los productos farmacéuticos". *Remington Farmacia*. 19.ava ed. Argentina. Ed. Panamericana. (1998).

27. Villafuerte Robles, Leopoldo. "Envejecimiento y estabilidad de los medicamentos". *Informacéutico*. Vol. 7. No. 4, Septiembre 2000. p 19-29.
28. Wells, James. "Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drugs Substances". Ingaterra, J. I. Wells/Ellis Horwood Limited. (1988).

6. ANEXO 1

Preparación de soluciones utilizadas en el ensayo para la cuantificación de sulfametazina sódica en bolos.

- Preparación de la solución Stock de Sulfatiazol base (STZB) (8mg/ml):

Pesar exactamente alrededor de 2 g de Sulfatiazol base, disolverlos con 9 ml de hidróxido de sodio (NaOH) 1.0 N, transferir la solución a un matraz volumétrico de 250 ml, lavar el contenedor donde se pesó con suficiente agua desionizada. Llevar al volumen de aforo con agua desionizada.

- Preparación de la solución Stock de Sulfametazina base (SMZB) (0.8 mg/ml):

Pesar exactamente alrededor de 0.2 g de Sulfametazina base y transferirlos a un matraz volumétrico de 250 ml, adicionar 3 ml de hidróxido de sodio (NaOH) 1.0 N y 20 ml de agua desionizada para disolverlos. Llevar al aforo con agua desionizada.

- Preparación del estándar externo de Sulfametazina Base (160µg/ml):

Tomar 5 ml de la solución Stock de estándar interno y 5 ml de la solución Stock de sulfametazina base con una pipeta volumétrica y vertirlos en un matraz volumétrico de 25 ml y llevar a volumen de aforo con agua desionizada.

Filtrar 5 ml de la ésta solución, con una membrana de 0.45 μm utilizando un acrodisco tipo GHP de propileno adaptado a una jeringa de 10 ml y recibir el filtrado en un vial.

- Preparación de la Fase Móvil, Ácido Acético (0.25%):Acetonitrilo, 85:15.

Tomar con una pipeta graduada 2.5ml de ácido acético glacial, y vertirlos en un matraz aforado de 1000ml, llevar al aforo con agua desionizada.

ANEXO 2

Resultados de la Cuantificación de SMZs en lo Bolos por HPLC.

Tabla No. 14 Contenido de SMZs inicial en los Bolos, determinado por HPLC.

No. In.	Lote	A. STZb	A. SMZs	(A.SMZs/A.STZb)	RA SMZs/RA SMZb	Muestra (mg)	% SMZ
1	1	1979277	11600570	5,8610	0,9985	759,9	28,3850
2	1	1973527	11515207	5,8348	0,9940	759,9	28,2583
3	1	1979841	11499983	5,8085	0,9895	759,9	28,1309
1	2	1960649	11483897	5,8572	0,9978	758,5	28,4189
2	2	1962331	11422663	5,8210	0,9917	758,5	28,2431
3	2	1947468	11439737	5,8742	1,0007	758,5	28,5012
1	3	1973358	11421159	5,7877	0,9860	755,4	28,1969
2	3	1950785	11422704	5,8554	0,9975	755,4	28,5270
3	3	1954271	11288600	5,7764	0,9841	755,4	28,1418
No. In.	Lote	A. STZb	A. SMZs	(A.SMZs/A.STZb)			
1	SMZb	2023366	11889523	5,8761			
2	SMZb	2017987	11844730	5,8696	[SMZbase en	0,16016	
3	SMZb	1997267	11712166	5,8641	ug/ml=		
			Promedio =	5,8699			

No. In.	Lote	A. STZb	A. SMZs	(A.SMZs/A.STZb)	RA SMZs/RA SMZb	Muestra (mg)	% SMZ
1	4	1957928	11454107	5,8501	0,9794	758,9	27,9220
2	4	1952978	11540196	5,9090	0,9893	758,9	28,2032
3	4	1946075	11447579	5,8824	0,9848	758,9	28,0761
1	5	1944759	11367222	5,8451	0,9786	758	27,9310
2	5	1949573	11388053	5,8413	0,9780	758	27,9131
3	5	1913767	11300455	5,9048	0,9886	758	28,2166
1	6	1944752	11601654	5,9656	0,9988	756	28,5826
2	6	1945797	11619498	5,9716	0,9998	756	28,6111
3	6	1947421	11493029	5,9017	0,9881	756	28,2761
1	7	1942359	11347019	5,8419	0,9781	758	27,9158
2	7	1951673	11445878	5,8646	0,9819	758	28,0246
3	7	1920307	11500569	5,9889	1,0027	758	28,6185
No. Inyec.	Lote	A. STZb	A. SMZs	(A.SMZs/A.STZb)			
1	SMZb	1966502	11666348	5,9325			
2	SMZb	1954486	11824164	6,0498			
3	SMZb	1973337	11714854	5,9366	[SMZ base=	0,1604	
			Promedio	5,9730			

Tabla No. 15 Contenido de SMZs en los Bolos almacenados a 60°C por 15 días.

No. In.	Lote	A. STZb	A. SMZs	(A.SMZs/A.STZb)	RA SMZs/ RA SMZb	Muestra (mg)	% SMZ
1	1	1939215	11238393	5,7953	0,9606	754,5	28,1642
2	1	1937632	11202646	5,7816	0,9584	754,5	28,0976
3	1	1931244	11195806	5,7972	0,9610	754,5	28,1733
1	2	1955757	11254895	5,7548	0,9539	756,9	27,8783
2	2	1954818	11238726	5,7492	0,9530	756,9	27,8516
3	2	1948238	11244815	5,7718	0,9567	756,9	27,9609
1	3	1944830	11206433	5,7622	0,9551	755,94	27,9497
2	3	1946774	11301288	5,8051	0,9623	755,94	28,1581
3	3	1938284	11321352	5,8409	0,9682	755,94	28,3317
1	4	1940487	11273633	5,8097	0,9630	756,5	28,1594
2	4	1948878	11350643	5,8242	0,9654	756,5	28,2297
3	4	1970920	11379245	5,7736	0,9570	756,5	27,9843
1	5	1987817	11459980	5,7651	0,9556	755,2	27,9914
2	5	1991452	11492116	5,7707	0,9566	755,2	28,0186
3	5	1974240	11486498	5,8182	0,9644	755,2	28,2491
1	6	1955162	11360710	5,8106	0,9632	759,41	28,0560
2	6	1948907	11389991	5,8443	0,9688	759,41	28,2185
3	6	1973724	11471572	5,8121	0,9634	759,41	28,0633
1	7	1926950	11272464	5,8499	0,9697	760,2	28,2162
2	7	1940878	11413404	5,8805	0,9748	760,2	28,3640
3	7	1950174	11413895	5,8528	0,9702	760,2	28,2300

No. In.	Lote	A. STZb	A. SMZs	(A.SMZs/A.STZb)
1	SMZb	1997755	12052427	6,0330
2	SMZb	2003044	12041637	6,0117
3	SMZb	2009495	12164835	6,0537
			Promedio =	6,0328

[] SMZb 0,164

Tabla No. 16 Contenido de SMZs en los Bolos almacenados a 30°C por 30 días

No. In.	Lote	A. STZb	A. SMZs	(A.SMZs/A.STZb)	RA SMZs/ RA SMZb	Muestra (mg)	% SMZ
1	1	1974452	11403609	5,7756	0,9832	753,3	28,4574
2	1	1994619	11518156	5,7746	0,9831	753,3	28,4527
3	1	2001578	11354038	5,6725	0,9657	753,3	27,9497
1	2	1979487	11478162	5,7986	0,9872	763,6	28,1852
2	2	2010793	11425070	5,6819	0,9673	763,6	27,6181
3	2	1994736	11478403	5,7543	0,9796	763,6	27,9703
1	3	2001197	11323983	5,6586	0,9633	750,73	27,9765
2	3	1996366	11288690	5,6546	0,9627	750,73	27,9568
3	3	1994341	11300489	5,6663	0,9646	750,73	28,0144
1	4	1985995	11375330	5,7278	0,9751	751,29	28,2974
2	4	2020721	11502517	5,6923	0,9691	751,29	28,1220
3	4	1997058	11398911	5,7079	0,9717	751,29	28,1989
1	5	2001184	11529151	5,7612	0,9808	761,8	28,0697
2	5	2000350	11567919	5,7829	0,9845	761,8	28,1758
3	5	1990207	11673884	5,8657	0,9986	761,8	28,5788
1	6	1984851	11470785	5,7792	0,9839	752,36	28,5107
2	6	1997592	11547561	5,7807	0,9841	752,36	28,5184
3	6	1968153	11401446	5,7930	0,9862	752,36	28,5787
1	7	1954770	11623623	5,9463	1,0123	757,1	29,1515
2	7	1924645	11260918	5,8509	0,9961	757,1	28,6839
3	7	1955187	11269893	5,7641	0,9813	757,1	28,2583

Tabla No. 17 Contenido de SMZs en los Bolos almacenados a 40°C y 75% de H. R. Por 30 días.

No. In.	Lote	A. STZb	A. SMZs	(A.SMZs/A.STZb)	RA SMZs/ RA SMZb	Muestra (mg)	% SMZ
1	1	1979058	11512936	5,8174	0,9904	758,19	28,4785
2	1	2003520	11570285	5,7750	0,9831	758,19	28,2709
3	1	1997579	11621990	5,8180	0,9905	758,19	28,4817
1	2	1955096	11144809	5,7004	0,9704	754,31	28,0493
2	2	1961543	11248044	5,7343	0,9762	754,31	28,2161
3	2	1976655	11232186	5,6824	0,9674	754,31	27,9609
1	3	2014143	11434292	5,6770	0,9665	750,1	28,091
2	3	2027687	11473510	5,6584	0,9633	750,1	27,9991
3	3	1994130	11447525	5,7406	0,9773	750,1	28,4058
1	4	2004548	11448872	5,7114	0,9723	754	28,1153
2	4	1990971	11444867	5,7484	0,9786	754	28,2971
3	4	2011330	11415220	5,6755	0,9662	754	27,9381
1	5	1963774	11496115	5,8541	0,9966	758,2	28,6578
2	5	1960587	11452111	5,8412	0,9944	758,2	28,5946
3	5	1966841	11444447	5,8187	0,9906	758,2	28,4846
1	6	1983392	11549968	5,8233	0,9914	761	28,4024
2	6	2000789	11718467	5,8569	0,9971	761	28,5662
3	6	1986532	11463586	5,7707	0,9824	761	28,1454
1	7	1993316	11288244	5,6630	0,9641	754,73	27,8501
2	7	1989956	11430366	5,7440	0,9779	754,73	28,2483
3	7	1967795	11285632	5,7352	0,9764	754,73	28,2047

Tabla No. 18. Contenido de SMZs en los Bolos almacenados a 60°C por 30 días.

No. In.	Lote	A. STZb	A. SMZs	(A.SMZs/A.STZb)	RA SMZs/RA SMZb	Muestra (mg)	% SMZ
1	1	2003522	11527556	5,7536	0,9795	752,9	28,3644
2	1	1985793	11404405	5,7430	0,9777	752,9	28,3119
3	1	1966710	11446056	5,8199	0,9908	752,9	28,691
1	2	2001868	11480110	5,7347	0,9763	756,4	28,1402
2	2	2007193	11490804	5,7248	0,9746	756,4	28,0917
3	2	2012803	11379766	5,6537	0,9625	756,4	27,7427
1	3	2003979	11662407	5,8196	0,9907	757,8	28,5042
2	3	2001899	11681094	5,8350	0,9934	757,8	28,5795
3	3	2009469	11597624	5,7715	0,9825	757,8	28,2684
1	4	2003850	11539559	5,7587	0,9804	758,1	28,1946
2	4	1993770	11430129	5,7329	0,9760	758,1	28,0684
3	4	2007306	11600410	5,7791	0,9838	758,1	28,2944
1	5	1983821	11484008	5,7888	0,9855	754,4	28,4811
2	5	1960793	11342928	5,7849	0,9848	754,4	28,4616
3	5	1979765	11489850	5,8036	0,9880	754,4	28,554
1	6	1972925	11575455	5,8672	0,9988	756,75	28,7768
2	6	1988350	11623246	5,8457	0,9952	756,75	28,6715
3	6	1974597	11743855	5,9475	1,0125	756,75	29,1707
1	7	1999913	11611054	5,8058	0,9884	756,2	28,4965
2	7	2016743	11419800	5,6625	0,9640	756,2	27,7932
3	7	2003525	11379819	5,6799	0,9670	756,2	27,8786

No. In.	Lote	A. STZb	A. SMZs	(A.SMZs/A.STZb)
1	SMZb	2091925	12307028	5,8831
2	SMZb	2084742	12272387	5,8868
3	SMZb	2081830	12134858	5,8289
1	SMZb	2090433	12235837	5,8533
2	SMZb	2065591	12334705	5,9715
3	SMZb	2033726	12069546	5,9347
1	SMZb	2093601	12062928	5,7618
2	SMZb	2059270	12203507	5,9261
3	SMZb	2019716	11754122	5,8197
			Promedio	5,8740

[] SMZb 0,16164

Tabla No. 19. Contenido de SMZs en los Bolos almacenados por 60 días a 30°C.

No. In.	Lote	A. STZb	A. SMZs	(A.SMZs/A.STZb)	RA SMZs/RA SMZb	Muestra (mg)	% SMZ
1	1	2027320	11664298	5,7536	0,9600	755,6	28.037
2	1	2004137	11728866	5,8523	0,9765	755,6	28.518
3	1	2028778	11714590	5,7742	0,9635	755,6	28.137
1	2	2020480	11813263	5,8468	0,9756	755,7	28.487
2	2	2020565	11645222	5,7633	0,9617	755,7	28.081
3	2	2031489	11857050	5,8366	0,9739	755,7	28.438
1	3	2025925	11819188	5,8340	0,9734	758,8	28.309
2	3	2015590	11802560	5,8556	0,9771	758,8	28.414
3	3	2042748	11896563	5,8238	0,9717	758,8	28.259
1	4	2049104	11770181	5,7441	0,9584	757,1	27.935
2	4	2033931	11760527	5,7822	0,9648	757,1	28.120
3	4	2037300	11779102	5,7817	0,9647	757,1	28.118
1	5	2055147	11789146	5,7364	0,9572	752,9	28.053
2	5	2053915	11811011	5,7505	0,9595	752,9	28.122
3	5	2057239	11819847	5,7455	0,9587	752,9	28.098
1	6	1999816	11580902	5,7910	0,9663	753,5	28.298
2	6	2004471	11566254	5,7702	0,9628	753,5	28.196
3	6	1988439	11475009	5,7709	0,9629	753,5	28.199
1	7	1987843	11440023	5,7550	0,9603	754,3	28.092
2	7	2009943	11560154	5,7515	0,9597	754,3	28.075
3	7	2010293	11582124	5,7614	0,9613	754,3	28.123

Tabla No. 20. Contenido de SMZs en los Bolos almacenados a 40°C por 60días.

No. In.	Lote	A. STZb	A. SMZs	(A.SMZs/A.STZb)	RA SMZs/RA SMZb	Muestra (mg)	% SMZ
1	1	1974360	11313298	5,7301	0,9561	757,6	27.849
2	1	1966662	11234210	5,7123	0,9531	757,6	27.762
3	1	1959815	11233884	5,7321	0,9564	757,6	27.858
1	2	1982767	11348274	5,7235	0,9550	758,7	27.776
2	2	1979056	11328949	5,7244	0,9552	758,7	27.781
3	2	1986465	11322643	5,6999	0,9511	758,7	27.662
1	3	1986929	11457399	5,7664	0,9622	756,4	28.069
2	3	1986972	11426498	5,7507	0,9595	756,4	27.993
3	3	2001269	11357071	5,6749	0,9469	756,4	27.624
1	4	2001337	11516836	5,7546	0,9602	760,6	27.857
2	4	2019160	11617843	5,7538	0,9601	760,6	27.854
3	4	2018503	11630663	5,7620	0,9614	760,6	27.893
1	5	2012695	11630561	5,7786	0,9642	762,7	27.897
2	5	2016401	11586745	5,7463	0,9588	762,7	27.740
3	5	2007496	11586942	5,7718	0,9631	762,7	27.864
1	6	1964681	11233462	5,7177	0,9540	756	27.847
2	6	1969709	11293280	5,7335	0,9567	756	27.924
3	6	1999404	11279808	5,6416	0,9413	756	27.476
1	7	1992139	11513601	5,7795	0,9644	756,7	28.122
2	7	2006598	11568299	5,7651	0,9620	756,7	28.052
3	7	2018741	11585206	5,7388	0,9576	756,7	27.924

Tabla No. 21. Contenido de SMZs en los Bolos almacenados por 60Días a 60°C.

No. In.	Lote	A. STZb	A. SMZs	(A.SMZs/A.STZb)	RA SMZs/RA SMZb	Muestra (mg)	% SMZ
1	1	2046112	11624192	5,6811	0,9479	758,1	27,592
2	1	2001807	11566043	5,7778	0,9641	758,1	28,062
3	1	2021906	11676582	5,7750	0,9636	758,1	28,049
1	2	1983961	11509220	5,8011	0,9680	759,1	28,138
2	2	1989816	11517859	5,7884	0,9658	759,1	28,076
3	2	1999219	11472981	5,7387	0,9576	759,1	27,835
1	3	1986977	11521506	5,7985	0,9675	756	28,241
2	3	1991492	11630337	5,8400	0,9745	756	28,443
3	3	2009075	11640923	5,7942	0,9668	756	28,220
1	4	1986478	11550879	5,8148	0,9702	756,7	28,294
2	4	1990402	11502559	5,7790	0,9643	756,7	28,120
3	4	1986478	11503657	5,7910	0,9663	756,7	28,178
1	5	2017748	11703607	5,8003	0,9678	757,8	28,183
2	5	2019312	11659278	5,7739	0,9634	757,8	28,054
3	5	2022873	11679084	5,7735	0,9634	757,8	28,052
1	6	2028441	11700399	5,7682	0,9625	753,4	28,190
2	6	2023100	11693789	5,7801	0,9645	753,4	28,248
3	6	2031909	11683991	5,7503	0,9595	753,4	28,102
1	7	2034781	11769648	5,7842	0,9651	758,8	28,067
2	7	2022352	11741563	5,8059	0,9688	758,8	28,172
3	7	2082860	11984152	5,7537	0,9600	758,8	27,919

No. In.	Lote	A. STZb	A. SMZs	(A.SMZs/A.STZb)
1	SMZb	2086351	12391112	5,9391
1	SMZb	2076503	12528257	6,0333
1	SMZb	2061597	12383847	6,0069
		Promedio =		5,9931

] SMZb =

0,164

Tabla No. 22. Contenido de SMZs en los Bolos almacenados por 90 días a 30°C

No. In.	Lote	A. STZb	A. SMZs	(A.SMZs/A.STZb)	RA SMZs/RA SMZb	Muestra (mg)	% SMZ
1	1	1974452	11403609	5,7756	0,9832	753,3	28,4574
2	1	1994619	11518156	5,7746	0,9831	753,3	28,4527
3	1	2001578	11354038	5,6725	0,9657	753,3	27,9497
1	2	1979487	11478162	5,7986	0,9872	763,6	28,1852
2	2	2010793	11425070	5,6819	0,9673	763,6	27,6181
3	2	1994736	11478403	5,7543	0,9796	763,6	27,9703
1	3	2001197	11323983	5,6586	0,9633	750,73	27,9765
2	3	1996366	11288690	5,6546	0,9627	750,73	27,9568
3	3	1994341	11300489	5,6663	0,9646	750,73	28,0144
1	4	1985995	11375330	5,7278	0,9751	751,29	28,2974
2	4	2020721	11502517	5,6923	0,9691	751,29	28,1220
3	4	1997058	11398911	5,7079	0,9717	751,29	28,1989
1	5	2001184	11529151	5,7612	0,9808	761,8	28,0697
2	5	2000350	11567919	5,7829	0,9845	761,8	28,1758
3	5	1990207	11673884	5,8657	0,9986	761,8	28,5788
1	6	1984851	11470785	5,7792	0,9839	752,36	28,5107
2	6	1997592	11547561	5,7807	0,9841	752,36	28,5184
3	6	1968153	11401446	5,7930	0,9862	752,36	28,5787
1	7	1954770	11623623	5,9463	1,0123	757,1	29,1515
2	7	1924645	11260918	5,8509	0,9961	757,1	28,6839
3	7	1955187	11269893	5,7641	0,9813	757,1	28,2583

Tabla No. 23. Contenido de SMZs en los Bolos almacenados por 90 días a 40°C.

No. In.	Lote	A. STZb	A. SMZs	(A.SMZs/A.STZb)	RA SMZs/RA SMZb	Muestra (mg)	% SMZ
1	1	1979058	11512936	5,8174	0,9904	758,19	28,4785
2	1	2003520	11570285	5,7750	0,9831	758,19	28,2709
3	1	1997579	11621990	5,8180	0,9905	758,19	28,4817
1	2	1955096	11144809	5,7004	0,9704	754,31	28,0493
2	2	1961543	11248044	5,7343	0,9762	754,31	28,2161
3	2	1976655	11232186	5,6824	0,9674	754,31	27,9609
1	3	2014143	11434292	5,6770	0,9665	750,1	28,091
2	3	2027687	11473510	5,6584	0,9633	750,1	27,9991
3	3	1994130	11447525	5,7406	0,9773	750,1	28,4058
1	4	2004548	11448872	5,7114	0,9723	754	28,1153
2	4	1990971	11444867	5,7484	0,9786	754	28,2971
3	4	2011330	11415220	5,6755	0,9662	754	27,9381
1	5	1963774	11496115	5,8541	0,9966	758,2	28,6578
2	5	1960587	11452111	5,8412	0,9944	758,2	28,5946
3	5	1966841	11444447	5,8187	0,9906	758,2	28,4846
1	6	1983392	11549968	5,8233	0,9914	761	28,4024
2	6	2000789	11718467	5,8569	0,9971	761	28,5662
3	6	1986532	11463586	5,7707	0,9824	761	28,1454
1	7	1993316	11288244	5,6630	0,9641	754,73	27,8501
2	7	1989956	11430366	5,7440	0,9779	754,73	28,2483
3	7	1967795	11285632	5,7352	0,9764	754,73	28,2047

Tabla No. 24. Contenido de SMZs en los Bolos almacenados por 90 días a 60°C.

No. In.	Lote	A. STZb	A. SMZs	(A.SMZs/A.STZb)	RA SMZs/RA SMZb	Muestra (mg)	% SMZ
1	1	2003522	11527556	5,7536	0,9795	752,9	28,3644
2	1	1985793	11404405	5,7430	0,9777	752,9	28,3119
3	1	1966710	11446056	5,8199	0,9908	752,9	28,691
1	2	2001868	11480110	5,7347	0,9763	756,4	28,1402
2	2	2007193	11490804	5,7248	0,9746	756,4	28,0917
3	2	2012803	11379766	5,6537	0,9625	756,4	27,7427
1	3	2003979	11662407	5,8196	0,9907	757,8	28,5042
2	3	2001899	11681094	5,8350	0,9934	757,8	28,5795
3	3	2009469	11597624	5,7715	0,9825	757,8	28,2684
1	4	2003850	11539559	5,7587	0,9804	758,1	28,1946
2	4	1993770	11430129	5,7329	0,9760	758,1	28,0684
3	4	2007306	11600410	5,7791	0,9838	758,1	28,2944
1	5	1983821	11484008	5,7888	0,9855	754,4	28,4811
2	5	1960793	11342928	5,7849	0,9848	754,4	28,4616
3	5	1979765	11489850	5,8036	0,9880	754,4	28,554
1	6	1972925	11575455	5,8672	0,9988	756,75	28,7768
2	6	1988350	11623246	5,8457	0,9952	756,75	28,6715
3	6	1974597	11743855	5,9475	1,0125	756,75	29,1707
1	7	1999913	11611054	5,8058	0,9884	756,2	28,4965
2	7	2016743	11419800	5,6625	0,9640	756,2	27,7932
3	7	2003525	11379819	5,6799	0,9670	756,2	27,8786

No. In.	Lote	A. STZb	A. SMZs	(A.SMZs/A.STZb)
1	SMZb	2091925	12307028	5,8831
2	SMZb	2084742	12272387	5,8868
3	SMZb	2081830	12134858	5,8289
1	SMZb	2090433	12235837	5,8533
2	SMZb	2065591	12334705	5,9715
3	SMZb	2033726	12069546	5,9347
1	SMZb	2093601	12062928	5,7618
2	SMZb	2059270	12203507	5,9261
3	SMZb	2019716	11754122	5,8197
			Promedio	5,8740

[] SMZb 0,16164

Anexo No. 3

Análisis de Varianza y Prueba de diferencia significativa honesta (HSD).

Hipótesis:

H₀: No existe diferencia significativa en el contenido promedio de SMZs en los bolos.

H_a: Existe diferencia significativa en el contenido promedio de SMZs en los bolos.

Decisión: Si el valor de probabilidad de F es mayor de 0.05 se acepta H₀.

Bolos almacenados a 30°C y Humedad relativa ambiente.

Análisis de Varianza ($\alpha = 0.05$).

Fuente	Suma de Cuadrados	gl	Cuadrados Medios	F-calc	Pr-F
Entre grupos	0.921522	3	0.307174	5.76	0,0029
Dentro grupos	1,70711	32	0,0533472		
Total	2.62863	35			

Prueba de diferencia significativa honesta (HSD).

Límite \pm 0.295044

Estudio de Estabilidad de Bolos de Sulfametazina Sódica Obtenidos por Granulación por Fusión

Contraste	Diferencia
0 - 30	0.2263
0 - 60	0.0421
0 - 90	0.2230
30 - 60	0.2685
30 - 90	*0.4494
60 - 90	0.1808

* denota diferencia estadística significativa

Bolos almacenados a 40°C y 75% de Humedad relativa.

Análisis de Varianza ($\alpha = 0.05$)

Fuente	Suma de Cuadrados	gl	Cuadrados Medios	F-calc	Pr-F
Entre grupos	1.62313	3	0.541044	18.15	0,0000
Dentro grupos	0.954026	32	0.0298133		
Total	2.57716	35			

Prueba de diferencia significativa honesta:
límite ± 0.2205

Contraste	Diferencia
0 - 30	-0.0389
0 - 60	*0.2626
0 - 90	*0.4853
30 - 60	*0.3015
30 - 90	*0.5242
60 - 90	*0.2227

Bolos almacenados a 60°C y humedad relativa ambiente.

Análisis de varianza ($\alpha = 0,05$)

Fuente	Suma de Cuadrados	gl	Cuadrados Medios	F-calc	Pr-F
Entre grupos	0.516	3	0.172	3.62	0,0234
Dentro grupos	1.52012	32	0,0475038		
Total	2.03612	35			

Prueba de diferencia significativa honesta:

Límite ± 0.2698

Contraste	Diferencia
0 - 15	-0.0093
0 - 30	-0.0620
0 - 60	0.1201
0 - 90	0.2507
15 - 30	-0.0527
15 - 60	0.1295
15 - 90	0.2601
30 - 60	0.1822
30 - 90	*0.3128
60 - 90	0.1306

Estudio de Estabilidad de Bolos de Sulfametazina Sódica Obtenidos por Granulación por Fusión

Anexo 4

Lote	Día	Temp	%H.R.	%SMZs
1	0	-1	-1	28.39
1	0	-1	-1	28.26
1	0	-1	-1	28.13
4	0	-1	-1	27.92
4	0	-1	-1	28.20
4	0	-1	-1	28.08
7	0	-1	-1	27.92
7	0	-1	-1	28.02
7	0	-1	-1	28.62
1	15	1	-1	28.16
1	15	1	-1	28.10
1	15	1	-1	28.17
4	15	1	-1	28.16
4	15	1	-1	28.23
4	15	1	-1	27.98
7	15	1	-1	28.22
7	15	1	-1	28.36
7	15	1	-1	28.23
1	30	-0.7142	-1	28.46
1	30	-0.7142	-1	28.45
1	30	-0.7142	-1	27.95
4	30	-0.7142	-1	28.30
4	30	-0.7142	-1	28.12
4	30	-0.7142	-1	28.20
7	30	-0.7142	-1	29.15
7	30	-0.7142	-1	28.68
7	30	-0.7142	-1	28.26
1	30	-0.1428	1	28.48
1	30	-0.1428	1	28.27
1	30	-0.1428	1	28.48
4	30	-0.1428	1	28.12
4	30	-0.1428	1	28.30
4	30	-0.1428	1	27.94
7	30	-0.1428	1	27.85
7	30	-0.1428	1	28.25
7	30	-0.1428	1	28.20
1	30	1	-1	28.36
1	30	1	-1	28.31
1	30	1	-1	28.69
4	30	1	-1	28.19
4	30	1	-1	28.07
4	30	1	-1	28.29
7	30	1	-1	28.50
7	30	1	-1	27.79
7	30	1	-1	27.88
1	60	-0.7142	-1	28.04
1	60	-0.7142	-1	28.52
1	60	-0.7142	-1	28.14
4	60	-0.7142	-1	27.94
4	60	-0.7142	-1	28.12
4	60	-0.7142	-1	28.12

7	60	-0.7142	-1	28.09
7	60	-0.7142	-1	28.08
7	60	-0.7142	-1	28.12
1	60	-0.1428	1	27.85
1	60	-0.1428	1	27.76
1	60	-0.1428	1	27.86
4	60	-0.1428	1	27.86
4	60	-0.1428	1	27.85
4	60	-0.1428	1	27.89
7	60	-0.1428	1	28.12
7	60	-0.1428	1	28.05
7	60	-0.1428	1	27.92
1	60	1	-1	27.59
1	60	1	-1	28.06
1	60	1	-1	28.05
4	60	1	-1	28.29
4	60	1	-1	28.12
4	60	1	-1	28.18
7	60	1	-1	28.07
7	60	1	-1	28.17
7	60	1	-1	27.92
1	90	-0.7142	-1	27.73
1	90	-0.7142	-1	27.86
1	90	-0.7142	-1	28.01
4	90	-0.7142	-1	28.03
4	90	-0.7142	-1	28.09
4	90	-0.7142	-1	28.01
7	90	-0.7142	-1	27.94
7	90	-0.7142	-1	27.94
7	90	-0.7142	-1	27.91
1	90	-0.1428	1	27.77
1	90	-0.1428	1	27.82
1	90	-0.1428	1	27.78
4	90	-0.1428	1	27.67
4	90	-0.1428	1	27.69
4	90	-0.1428	1	27.70
7	90	-0.1428	1	27.62
7	90	-0.1428	1	27.58
7	90	-0.1428	1	27.54
1	90	1	-1	28.17
1	90	1	-1	28.02
1	90	1	-1	27.78
4	90	1	-1	27.91
4	90	1	-1	27.96
4	90	1	-1	27.97
7	90	1	-1	27.88
7	90	1	-1	27.82
7	90	1	-1	27.77

Estudio de Estabilidad de Bolos de Sulfametazina Sódica Obtenidos por Granulación por Fusión

Codificación:
 Temperatura: -1 Ambiental(25°C)
 -0.7142 30°C
 -0.1428 40°C
 1 60°C

Humedad Relativa:
 Ambiental -1
 75 % 1

General Linear Models

Number of dependent variables: 1
 Number of categorical factors: 0
 Number of quantitative factors: 3

Analysis of Variance for SMZNa

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	2.5198	3	0.839933	18.00	0.0000
Residual	4.43307	95	0.0466639		
Total (Corr.)	6.95287	98			

Type III Sums of Squares

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
días	1.70108	1	1.70108	36.45	0.0000
Humedad relativa	0.362282	1	0.362282	7.76	0.0064
temp almacenamiento	0.0206099	1	0.0206099	0.44	0.5079
Residual	4.43307	95	0.0466639		
Total (corrected)	6.95287	98			

All F-ratios are based on the residual mean square error.

R-Squared = 36.2411 percent
 R-Squared (adjusted for d.f.) = 34.2277 percent
 Standard Error of Est. = 0.216018
 Mean absolute error = 0.151695
 Durbin-Watson statistic = 1.3621

The StatAdvisor

This pane summarizes the results of fitting a general linear statistical model relating SMZNa to 3 predictive factors. Since the P-value in the first ANOVA table for SMZNa is less than 0.01, there is

a statistically significant relationship between SMZNa and the predictor variables at the 99% confidence level.

The second ANOVA table for SMZNa tests the statistical significance of each of the factors as it was entered into the model. Notice that the highest P-value is 0.5079, belonging to C. Since the P-value is greater or equal to 0.10, that term is not statistically significant at the 90% or higher confidence level. Consequently, you should consider removing C from the model.

The R-Squared statistic indicates that the model as fitted explains 36.2411% of the variability in SMZNa. The adjusted R-squared statistic, which is more suitable for comparing models with different numbers of independent variables, is 34.2277%. The standard error of the estimate shows the standard deviation of the residuals to be 0.216018. This value can be used to construct prediction limits for new observations by selecting the Reports option from the text menu. The mean absolute error (MAE) of 0.151695 is the average value of the residuals. The Durbin-Watson (DW) statistic tests the residuals to determine if there is any significant correlation based on the order in which they occur in your data file. Since the DW value is less than 1.4, there may be some indication of serial correlation. Plot the residuals versus row order to see if there is any pattern which can be seen.

General Linear Models

Number of dependent variables: 1
 Number of categorical factors: 0
 Number of quantitative factors: 2

Analysis of Variance for SMZNa

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	2.49919	2	1.24959	26.94	0.0000
Residual	4.45368	96	0.0463925		
Total (Corr.)	6.95287	98			

Type III Sums of Squares

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Humedad relativa	0.343855	1	0.343855	7.41	0.0077
dias	1.7603	1	1.7603	37.94	0.0000
Residual	4.45368	96	0.0463925		
Total (corrected)	6.95287	98			

All F-ratios are based on the residual mean square error.

R-Squared = 35.9447 percent
R-Squared (adjusted for d.f.) = 34.6102 percent
Standard Error of Est. = 0.215389
Mean absolute error = 0.152692
Durbin-Watson statistic = 1.36706

The StatAdvisor

This pane summarizes the results of fitting a general linear statistical model relating SMZNa to 2 predictive factors. Since the P-value in the first ANOVA table for SMZNa is less than 0.01, there is a statistically significant relationship between SMZNa and the predictor variables at the 99% confidence level.

The second ANOVA table for SMZNa tests the statistical significance of each of the factors as it was entered into the model. Notice that the highest P-value is 0.0077, belonging to A. Since the P-value is less than 0.01, that term is statistically significant at the 99% confidence level. Consequently, you probably don't want to remove any variables from the model.

The R-Squared statistic indicates that the model as fitted explains 35.9447% of the variability in SMZNa. The adjusted R-squared statistic, which is more suitable for comparing models with different numbers of independent variables, is 34.6102%. The standard error of the estimate shows the standard deviation of the residuals to be 0.215389. This value can be used to construct prediction limits for new observations by selecting the Reports option from the text menu. The mean absolute error (MAE) of 0.152692 is the average value of the residuals. The Durbin-Watson (DW) statistic tests the residuals to determine if there is any significant correlation based on the order in which they occur in your data file. Since the DW value is less than 1.4, there may be some indication of serial correlation. Plot the residuals versus row order to see if there is any pattern which can be seen.

The analysis also computes several multivariate ANOVA statistics for each of the effects in the model. These statistics are used to determine whether a particular effect has a significant relationship with the group of dependent variables being modeled. P-values below 0.10 indicate that an effect is statistically significant at the 90% or higher confidence level. In this case, the most significant factor (according to Wilks' lambda) is B.

Table of Least Squares Means for SMZNa
with 95.0 Percent Confidence Intervals

Level	Count	Mean	Std. Error	Lower Limit	Upper Limit
GRAND MEAN	99	28.0752	0.0216474	28.0322	28.1181

Means of Quantitative Factors

Humedad relativa -0.454545
dias 50.4545

The StatAdvisor

This table shows the mean SMZNa for each level of the factors. It also shows the standard error of each mean, which is a measure of its sampling variability. The rightmost two columns show 95.0% confidence intervals for each of the means. You can display these means and intervals by selecting Means Plot from the list of Graphical Options.

Estimated Response Surface

