

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS BIOQUÍMICAS Y
BIOTECNOLÓGICAS

PROGRAMA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



*“Estudio de estabilidad de la suspensión oral que contiene Sulfametoxazol y
Trimetoprima, en dosis adulta y pediátrica de dos laboratorios”*
Arequipa-Perú 2012-2013

Tesis presentada por los Bachilleres:

ALARCÓN VERA, Diego Yingbers
VALDIVIA BELTRÁN, Irma Margarita

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Asesor:

Ph.D Jaime Cárdenas García

AREQUIPA-PERÚ

2013

Epígrafe



*“Dios concédenos la serenidad para aceptar las cosas que no podemos cambiar, el valor para cambiar las cosas que podemos cambiar y la sabiduría para conocer la diferencia: viviendo un día a la vez; disfrutando un momento a la vez; aceptando las adversidades como un camino hacia la paz; pidiendo, como lo hizo Dios, en este mundo pecador tal y como es; y no como nos gustaría que fuera; creyendo que harás que todas las cosas estén bien, nos entregamos a tu voluntad; de modo que puedas ser razonablemente feliz en esta vida, e increíblemente feliz contigo en la siguiente
Amén”*

Dedicatoria

Mi tesis la dedico con todo mi amor
y cariño. A ti **DOS** que me diste la oportunidad de vivir y de
regalarme una familia maravillosa.

Con todo mi cariño y mi amor para las dos personas que hicieron
todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por
motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se
terminaba, a ustedes por siempre mi corazón y mi agradecimiento.
Javier y Monica

A tu paciencia y comprensión, preferí sacrificar tu tiempo para que
yo pudiera cumplir con el mío. Por tu bondad y sacrificio me inspiraste
a ser mejor para tí, ahora puedo decir que esta tesis lleva mucho de tí,
gracias por estar siempre a mi lado.

Sema

Dedico esta tesis a todos aquellos que no creyeron en mí, a
aquellos que esperaban mi fracaso en cada paso que daba
hacia la culminación de mis estudios, a aquellos que nunca
esperaban que lograra terminar la carrera, a todos aquellos
que apostaban a que me rendiría a medio camino, a todos los
que supusieron que no lo lograría, a todos ellos les dedico esta
tesis.

Diego Alarcón

Dedicatoria

Con amor eterno y profundo agradecimiento dedico esta tesis:

A Dios, a la Virgen del Buen Paso y la Virgen de Guadalupe que me han sabido guiar durante todos estos años de estudio, dándome la fortaleza necesaria para seguir adelante.

A mis padres Irma y Eduardo, quienes han sabido formarme con buenos sentimientos, hábitos y valores los cuales me han ayudado a perseverar en cada una de mis metas. Los quiero.

A mi hermano Eduardo por su cariño comprensión y apoyo en cada una de mis decisiones tomadas.

A Diego una de las personas más importantes de mi vida por su paciencia, tiempo y apoyo incondicional, para poder lograr juntos nuestras metas, siendo la persona que siempre estuvo a mi lado a pesar de las adversidades dándome la fuerza necesaria cuando más lo necesitaba. Te amo.

A cada unos de mis familiares, quienes desde aquí o desde el cielo, han contribuido positivamente para llevar a cabo esta difícil y añorada tarea.

IRMA VALDIVIA

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jaime Cárdenas García, asesor de la presente tesis por su paciencia y apoyo constante.

A los miembros del jurado dictaminador:

Dr. Alberto Briceño Ortega

Dr. José Villanueva Salas

Dra. Roxana Gutiérrez Aranibar

Por su apoyo en la culminación de la presente investigación.

A la Dra. Jeaneth Medina Pérez y al personal docente del programa profesional de Farmacia y Bioquímica, por el apoyo brindado.

Muchas Gracias

1961

ÍNDICE

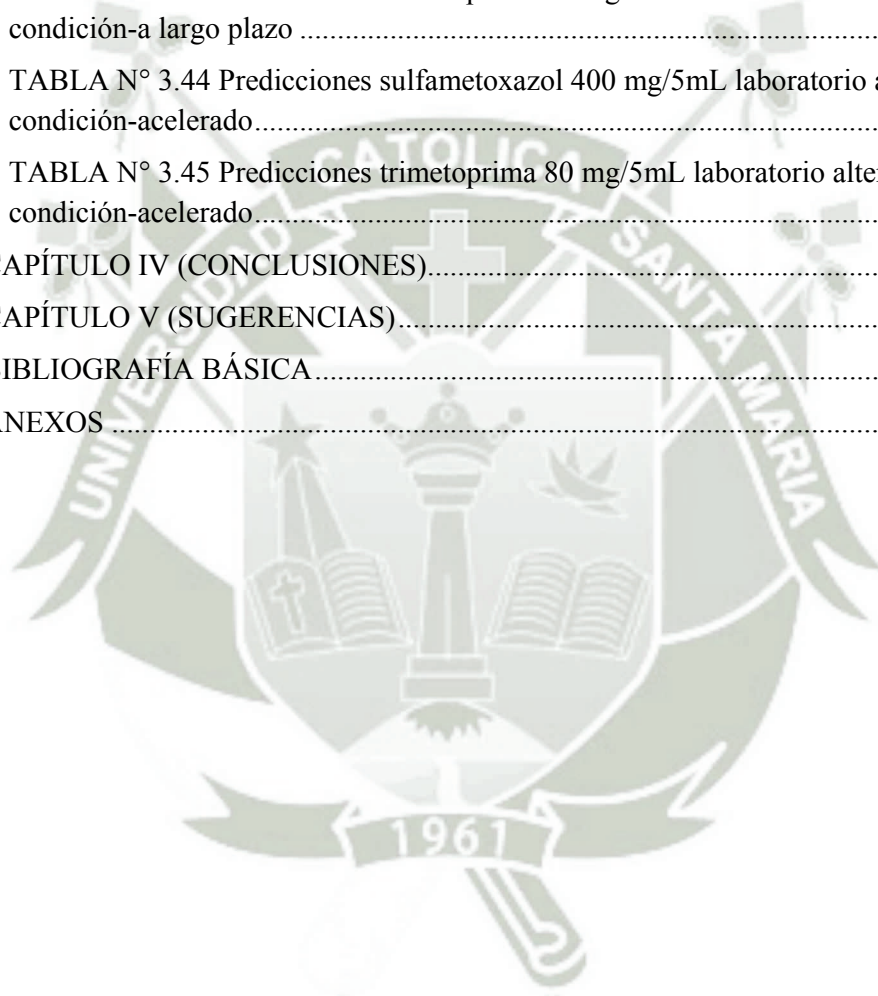
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
HIPÓTESIS.....	4
OBJETIVOS	5
CAPÍTULO I (MARCO TEÓRICO).....	6
1.1.- ESTABILIDAD	6
1.1.1.- Protocolo de Estudio de Estabilidad.....	8
1.1.2.- Predicción de la vida útil en condiciones naturales de almacenamiento	10
1.2.- CONCEPTOS BÁSICOS.....	11
1.2.1.- Condiciones de Almacenamiento.....	11
1.2.2.- Lote.....	11
1.2.3.- Lote Industrial	12
1.2.4.- Lote piloto industrial	12
1.2.5.- Fecha de caducidad	12
1.2.6.- Período de validez comprobado	12
1.2.7.- Período de validez tentativo	13
1.2.8.- Principio o ingrediente activo.....	13
1.2.9.- Envase / empaque primario	13
1.2.10.- Envase / empaque secundario.....	13
1.3.- SUSPENSIONES	14
1.3.1.- Suspensiones Orales.....	14
1.3.2.- Aplicaciones de las Suspensiones	15
1.3.3.- Características de las suspensiones	15
1.3.4.- Preparación de una suspensión.....	15
1.3.5.- Componentes de una suspensión.....	16
1.4.- SISTEMA ENVASE-CIERRE	20
1.4.1.- Especificaciones	20
1.4.2.- Envases farmacéuticos	20
1.4.3.- Cierres	24

1.5.- CAUSAS DE INESTABILIDAD DE LOS PRODUCTOS	25
1.5.1.- Incompatibilidad.....	25
1.5.2.- Oxido reducción	26
1.5.3.- Hidrólisis	27
1.5.4.- Descarboxilación.....	29
1.5.5.- Racemización	29
1.5.6.- Reacciones fotoquímicas.....	30
1.5.7.- Agregado de exceso de principio activo.....	31
CAPÍTULO II (MATERIAL Y MÉTODOS).....	32
2.1.- UNIVERSO DE TRABAJO	32
2.2.- TIPO DE ESTUDIO	32
2.3.- ÁMBITO DE ESTUDIO.....	33
2.4.- MUESTREO	33
2.5.- MATERIALES	33
2.5.1.- Material de Laboratorio.....	33
2.5.2.- Equipos de Laboratorio	34
2.5.3.- Reactivos	34
2.5.4.- Estándares de análisis.....	34
2.5.5.- Material anexo.....	34
2.6.- METODOLOGÍA	35
2.6.1.- Cuantificación de los principios activos.....	35
2.6.2.- Determinación de la estabilidad	39
2.6.3.- Determinación de la vida útil en anaquel	41
CAPÍTULO III (RESULTADOS Y DISCUSIÓN)	44
3.1.- RESULTADOS DE LA CUANTIFICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS	44
3.1.3- Cuantificación de los principios activos por HPLC	45
3.2.- RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE LA ESTABILIDAD.....	47
TABLANº3. 2 Resultados del estudio de estabilidad de sulfametoxazol 200 mg/5 mL y trimetoprima 40 mg/5 mL del laboratorio innovador	49
TABLA Nº3. 3 Resultados del estudio de estabilidad de sulfametoxazol 200 mg/5 mL y trimetoprima 40 mg/5 mL del laboratorio alternativo	50

TABLAN°3. 4 Resultados del estudio de estabilidad de sulfametoxazol 400 mg/5 mL y trimetoprima 80 mg/5 mL del laboratorio innovador	51
TABLA N°3. 5 Resultados del estudio de estabilidad de sulfametoxazol 400 mg/5 mL y trimetoprima 80 mg/5 mL del laboratorio alternativo	52
3.3.-RESULTADOS DEL TIEMPO DE VIDA ÚTIL EN ANAQUEL	53
3.3.1- Procedimiento estadístico STATGRAPHICS	53
TABLA N° 3.6 Predicciones sulfametoxazol 200 mg/5mL laboratorio innovador condición-congelación.....	57
TABLA N° 3.7 Predicciones trimetoprima 40 mg/5mL laboratorio innovador condición-congelación.....	57
TABLA N° 3.8 Predicciones sulfametoxazol 200 mg/5mL laboratorio innovador condición-refrigeración	58
TABLA N° 3.9 Predicciones trimetoprima 40 mg/5mL laboratorio innovador condición-refrigeración	58
TABLA N° 3.10 Predicciones sulfametoxazol 200 mg/5mL laboratorio innovador condición-temperatura ambiente controlada	59
TABLA N° 3.11 Predicciones trimetoprima 40 mg/5mL laboratorio innovador condición-temperatura ambiente controlada	59
TABLA N° 3.12 Predicciones sulfametoxazol 200 mg/5mL laboratorio innovador condición-a largo plazo	60
TABLA N° 3.13 Predicciones trimetoprima 40 mg/5mL laboratorio innovador condición-a largo plazo	60
TABLA N° 3.14 Predicciones sulfametoxazol 200 mg/5mL laboratorio innovador condición-acelerado.....	61
TABLA N° 3.15 Predicciones trimetoprima 40 mg/5mL laboratorio innovador condición-acelerado.....	62
TABLA N° 3.16 Predicciones sulfametoxazol 200 mg/5mL laboratorio alternativo condición-congelación.....	63
TABLA N° 3.17 Predicciones trimetoprima 40 mg/5mL laboratorio alternativo condición-congelación.....	64
TABLA N° 3.18 Predicciones sulfametoxazol 200 mg/5mL laboratorio alternativo condición-refrigeración	65
TABLA N° 3.19 Predicciones trimetoprima 40 mg/5mL laboratorio alternativo condición-refrigeración	66
TABLA N° 3.20 Predicciones sulfametoxazol 200 mg/5mL laboratorio alternativo condición-temperatura ambiente controlada	66

TABLA N° 3.21 Predicciones trimetoprima 40 mg/5mL laboratorio alternativo condición-temperatura ambiente controlada	67
TABLA N° 3.22 Predicciones sulfametoxazol 200 mg/5mL laboratorio alternativo condición-a largo plazo	68
TABLA N° 3.23 Predicciones trimetoprima 40 mg/5mL laboratorio alternativo condición-a largo plazo	69
TABLA N° 3.24 Predicciones sulfametoxazol 200 mg/5mL laboratorio alternativo condición-acelerado.....	70
TABLA N° 3.25 Predicciones trimetoprima 40 mg/5mL laboratorio alternativo condición-acelerado.....	71
TABLA N° 3.26 Predicciones sulfametoxazol 400 mg/5mL laboratorio innovador condición-congelación.....	72
TABLA N° 3.27 Predicciones trimetoprima 80 mg/5mL laboratorio innovador condición-congelación.....	73
TABLA N° 3.28 Predicciones sulfametoxazol 400 mg/5mL laboratorio innovador condición-refrigeración	73
TABLA N° 3.29 Predicciones trimetoprima 80 mg/5mL laboratorio innovador condición-refrigeración	74
TABLA N° 3.30 Predicciones sulfametoxazol 400 mg/5mL laboratorio innovador condición-temperatura ambiente controlada	74
TABLA N° 3.31 Predicciones trimetoprima 80 mg/5mL laboratorio innovador condición-temperatura ambiente controlada	75
TABLA N° 3.32 Predicciones sulfametoxazol 400 mg/5mL laboratorio innovador condición-a largo plazo	75
TABLA N° 3.33 Predicciones trimetoprima 80 mg/5mL laboratorio innovador condición-a largo plazo	76
TABLA N° 3.34 Predicciones sulfametoxazol 400 mg/5mL laboratorio innovador condición-acelerado.....	76
TABLA N° 3.35 Predicciones trimetoprima 80 mg/5mL laboratorio innovador condición-acelerado.....	77
TABLA N° 3.36 Predicciones sulfametoxazol 400 mg/5mL laboratorio alternativo condición-congelación.....	78
TABLA N° 3.37 Predicciones trimetoprima 80 mg/5mL laboratorio alternativo condición-congelación.....	79
TABLA N° 3.38 Predicciones sulfametoxazol 400 mg/5mL laboratorio alternativo condición-refrigeración	79

TABLA N° 3.39 Predicciones trimetoprima 80 mg/5mL laboratorio alternativo condición-refrigeración	80
TABLA N° 3.40 Predicciones sulfametoxazol 400 mg/5mL laboratorio alternativo condición-temperatura ambiente controlada	80
TABLA N° 3.41 Predicciones trimetoprima 80 mg/5mL laboratorio alternativo condición-temperatura ambiente controlada	81
TABLA N° 3.42 Predicciones sulfametoxazol 400 mg/5mL laboratorio alternativo condición-a largo plazo	81
TABLA N° 3.43 Predicciones trimetoprima 80 mg/5mL laboratorio alternativo condición-a largo plazo	82
TABLA N° 3.44 Predicciones sulfametoxazol 400 mg/5mL laboratorio alternativo condición-acelerado.....	82
TABLA N° 3.45 Predicciones trimetoprima 80 mg/5mL laboratorio alternativo condición-acelerado.....	83
CAPÍTULO IV (CONCLUSIONES).....	85
CAPÍTULO V (SUGERENCIAS).....	86
BIBLIOGRAFÍA BÁSICA.....	87
ANEXOS	91



RESUMEN

En la presente investigación se evaluaron 240 frascos de polietileno de dos suspensiones orales que contenían Sulfametoxazol y Trimetoprima en dosis adulta (Sulfametoxazol 400 mg y Trimetoprima 80 mg ambos contenidos en 5 mL) y pediátrica (Sulfametoxazol 200 mg y Trimetoprima 40 mg ambos contenidos en 5 mL), de dos laboratorios farmacéuticos diferentes a los que denominamos laboratorio innovador y laboratorio alternativo respectivamente. El objetivo fue determinar la concentración de las suspensiones, la estabilidad de ambos productos, y tiempo de vida útil en anaquel, con tal fin las muestras de las suspensiones fueron sometidas a diferentes condiciones de temperatura y humedad, durante nueve meses siendo analizadas cada tres meses.

Se determinó la concentración de los principios activos por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC), para la determinación de la estabilidad se usó como referencia la técnica analítica USP 35, para saber el tiempo de vida útil en anaquel se hizo un estudio estadístico mediante el Software Statgraphics X64.

El estudio analítico, comparativo; fue realizado en el área de Control de Calidad del laboratorio alternativo, ubicado en la provincia y departamento de Arequipa

De los resultados que se obtuvieron se demostró que las concentraciones de los principios activos variaron durante todo el periodo de estudio y que ambos laboratorios presentaron estabilidad en las diferentes condiciones de almacenamiento, además la vida útil para los productos del laboratorio innovador y la dosis adulta del laboratorio alternativo fue de 36 meses y para la dosis pediátrica del laboratorio alternativo el tiempo fue solo de 24 meses.

ABSTRACT

In the present investigation 240 polyethylene bottles two oral suspensions containing Sulfamethoxazole and Trimethoprim in adult dose (400 mg sulfamethoxazole and 80 mg trimethoprim both contained in 5 mL) and Pediatric (sulfamethoxazole 200 mg and trimethoprim 40 mg both contents were evaluated on 5 mL) of two different pharmaceutical laboratories which we call alternative innovative laboratory and laboratory respectively . The objective was to determine the concentration of the suspensions , the stability of both products, and shelf shelf life to this end samples of the suspensions were subjected to different conditions of temperature and humidity, for nine months being tested every three months .

The concentration of the active ingredients was determined by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) for the determination of stability was used as the reference analytical technique USP 35, to find the useful shelf life a statistical study was done by Statgraphics software X64 .

The analytical , comparative study , was conducted in the area of Quality Control of alternative laboratory in the province and department of Arequipa

From the results obtained it was demonstrated that the concentrations of active ingredients varied throughout the study period and that both laboratories had stability at different storage conditions, also the shelf life for products and innovative laboratory adult dose alternative laboratory was 36 months, and the pediatric dose of alternative laboratory time was only 24 months.

INTRODUCCIÓN

Desde tiempos inmemorables, hasta mediados de los años 50, los preparados farmacéuticos eran obtenidos a través de extractos de drogas de origen animal ó vegetal, y se involucraba la estabilidad por observación directa de la conservación de las propiedades físicas y organolépticas¹.

Como tal la estabilidad es una propiedad y forma parte del concepto de calidad de un producto, y la vida útil es un valor característico que toma esta propiedad en un determinado producto, en condiciones dadas y la fecha de expiración es el límite de la vida útil.

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

La estabilidad implica calidad, la cual es una cualidad que se encuentra determinada por el material de empaque; ya que este conserva o mantiene en condiciones óptimas, durante el tiempo de almacenamiento y uso, las características físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas que tienen en el momento de ser fabricado².

Es por eso que el presente trabajo de investigación fue realizado para poder determinar la estabilidad de la suspensión oral que contienen Sulfametoxazol y Trimetoprima a diferentes concentraciones de dos laboratorios.



HIPÓTESIS

Dado que existen medicamentos en suspensión oral de laboratorio innovador y laboratorio alternativo que contienen Sulfametoxazol y Trimetoprima de uso pediátrico y para adultos, es probable que el laboratorio alternativo no cumpla con los requisitos de estabilidad establecidos.

OBJETIVOS

1. Cuantificar los principios activos de las suspensiones orales para cada uno de los laboratorios fabricantes y en sus dos dosis.
2. Determinar la estabilidad de ambas presentaciones tanto del laboratorio innovador como del laboratorio alternativo, almacenadas bajo diferentes condiciones de temperatura y humedad relativa.
3. Determinar la vida útil en anaquel para cada producto en estudio.

CAPÍTULO I MARCO TEÓRICO

1.1.- ESTABILIDAD:

La Estabilidad de un producto farmacéutico está definida como la capacidad de un fármaco o medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas por el producto terminado donde el sistema de envase-cierre que lo contiene juega un rol importante en la vida útil del medicamento.

Los estudios de estabilidad son pruebas que se efectúan para obtener información del producto sometiéndolo a diferentes condiciones de temperatura y humedad.

La estabilidad depende de:

- Factores ambientales: temperatura ambiental y humedad relativa.
- a. Factores propios del producto: propiedades físicas y químicas del principio activo y de los excipientes farmacéuticos, forma farmacéutica, proceso de fabricación, naturaleza del sistema de envase cierre, propiedades de los materiales del envase⁹.

Zonas Climáticas:

La mayoría de cambios que ocurren en la estabilidad de un medicamento se producen en la etapa de almacenamiento y transporte, ya que a veces no se cumplen las condiciones de conservación especificadas por el fabricante. El tiempo de conservación dependerá de las condiciones en las que será almacenado y comercializado el medicamento en una determinada zona, cada zona varía de acuerdo al clima local. Se han establecido cuatro zonas climáticas en todo el mundo las cuales se muestran en la Tabla N°1.1

TABLA N° 1.1 Zonas Climáticas

Zona Climática	Tipo de Clima	Temperatura Media °C	Humedad Relativa %
I	Templado	21	45
II	Subtropical (mediterráneo)	25	60
III	Cálido Seco	30	35
IV	Cálido Húmedo	30	70

Fuente: Stability testing of active substances and pharmaceutical products, WHO

Actualmente estas condiciones de Humedad Relativa (%HR) y Temperatura (°C), son simuladas en cuartos ambientales, los cuales son sistemas cerrados que permiten mantener una temperatura y humedad relativa constante en su interior, logrando el ambiente que dicta la norma para el resguardo de muestras que requieren este tipo de pruebas⁹.

Los estudios acelerados de estabilidad, son diseñados con el fin de aumentar la tasa de degradación química o física del medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento.

Estos estudios tienen como objetivo determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación que permiten predecir la vida útil del medicamento, en condiciones normales de almacenamiento; el diseño de estos estudios puede incluir

temperaturas elevadas y altas humedades. Los resultados de estudios acelerados de estabilidad deben ser complementados por los estudios a largo plazo o en condiciones definidas de almacenamiento. Con estos estudios se evalúan las características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante su periodo de vida útil bajo condiciones definidas de almacenamiento.

La estabilidad de los productos farmacéuticos constituye un eslabón importante en el desarrollo y formulación de toda forma terminada. En este campo, la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), desempeña una función importante como método analítico, por su simplicidad, alta especificidad y amplio rango de sensibilidad²².

1.1.1.- Protocolo de Estudio de Estabilidad: (Anexo N°1)

Es un plan detallado que describe la forma como se generan y analizan los datos de estabilidad para la sustentación de un período de validez. Debe incluir entre otras cosas: especificaciones de principios activos, excipientes y materiales de empaque, tamaño, tipo y números de los lotes empleados para el estudio; métodos de ensayo, métodos analíticos validados: especificaciones y criterios de aceptación para el producto terminado, plan de muestreo, condiciones y forma de almacenamiento. Además incluirá las pautas a seguir para el análisis estadístico y evaluación de los datos.

Un estudio de estabilidad debe contar con la siguiente información:

a.- Información general

- Nombre comercial y genérico del producto.
- Forma farmacéutica y concentración del principio activo.
- Nombre del fabricante y país.
- Fecha de realización del estudio: inicio y final del estudio.

b.- Información relativa de lotes evaluados

- Fórmula cualitativa-cuantitativa del producto.

- Número de lote: mínimo 3 lotes.
- Fecha de fabricación.
- Tamaño del lote.

c.- Descripción del material de envase y empaque

- Empaque primario y secundario.

d.- Especificaciones del producto

- Los valores de temperatura y humedad relativa correspondiente.
- Los datos de potencia obtenidos correspondientes a cada lote, expresados en términos de valor absoluto y promedio \pm desviación estándar o en porcentajes.
- Los demás parámetros indicativos de la estabilidad física, química o microbiológica del producto: según la forma farmacéutica, relevantes a la estabilidad.
- Se debe incluir las conclusiones del estudio indicando el período de validez solicitado y las condiciones de almacenamiento definidas para el producto, se presentarán las discusiones, en caso que se requieran, podrán aceptarse condiciones de almacenamiento, en el etiquetado, indicando una temperatura.
- El nombre y la firma del profesional responsable del estudio de estabilidad o del profesional técnico designado por el titular, así como el nombre del laboratorio y país donde se llevó a cabo dicho estudio. Debe indicarse los criterios de aceptación, de conformidad con los mismos y disposición final.

e.- Metodología analítica para cada parámetro evaluado

- Cuando se cambie el método analítico durante el estudio de estabilidad, debe demostrarse que los dos métodos son equivalentes mediante un proceso de validación.

f.- Método analítico validado cuando se requiera.

g.- Tablas de resultados con sus fechas de análisis

La Autoridad Competente podrá solicitar la presentación de los tratamientos matemáticos y estadísticos a los cuales fueron sometidos los datos para el establecimiento del período de validez propuesto por el fabricante, en aquellos casos en los que existan dudas.

h.-. Ensayo de estabilidad.

- Condiciones de almacenamiento.
- Intervalos analíticos.
- Fecha de muestreo.
- Para medicamentos que deben ser reconstituidos y que son de dosis múltiples presentar datos de estabilidad de la formulación tanto antes como después de la reconstitución.
- Evaluación y análisis de los datos.
- Conclusiones: propuesta de fecha de vencimiento y condiciones de almacenamiento.
- Disposiciones transitorias
- Vigilancia y verificación
- Corresponde la vigilancia y verificación de este Reglamento Técnico a las Autoridades Regulatorias de Registro Sanitario de Medicamentos y otras autoridades competentes de cada Estado Miembro⁹.

1.1.2.- Predicción de la vida útil en condiciones naturales de almacenamiento:

La técnica para estimar la vida de almacenamiento de un producto ha evolucionado desde la estabilidad acumulada de datos, el examen de esos datos y, por medio de presunciones lógicas, la gráfica de los puntos de tiempo versus temperatura en un papel apropiado para construir una línea de regresión aproximadamente, hasta la rigurosa aplicación de leyes fisicoquímicas, conceptos estadísticos y computadoras para obtener estimaciones confiables.

Un medio sencillo para estimar la vida de almacenamiento a partir de una serie de tablas preparadas por computadora ha sido descrito por Lintner y Col. este sistema se desarrolló para seleccionar la mejor fórmula prototipo basada en los datos de

estabilidad en el corto plazo y predecir tanto los valores de la vida de almacenamiento estimados como los mínimos para la fórmula. Es un enfoque intermedio entre, los métodos empíricos y los rigurosos conceptos estadísticos modernos²².

1.2.- CONCEPTOS BÁSICOS

1.2.1.- Condiciones de Almacenamiento:

La temperatura y la humedad deben ser monitoreadas durante el almacenamiento para la estabilidad. Se aceptan como inevitables, pequeños cambios de temperatura debidos a apertura de puertas de las instalaciones. Las exclusiones que excedan los rangos establecidos para cada estudio por más de 24 horas deberían ser descritos en el informe del estudio y se debe evaluar su impacto.

Las condiciones de estudio usadas en la presente investigación pueden observarse en la Tabla 1.2.

TABLA N° 1.2 Condiciones de Almacenamiento para Estudios de Estabilidad

Tipo de Estudio	Temperatura °C	Humedad Relativa %
Congelación	-20 °C +/- 5°C	No específica
Refrigeración	5 °C +/- 3°C	No específica
Temperatura Ambiente Controlada	20 °C +/- 3°C	35 % +/- 5 %.
A Largo Plazo	30 °C +/- 2°C	65 % +/- 5 %
Acelerado	40 °C +/- 2°C	75 % +/- 5 %

Fuente: Directiva Sanitaria N° 031 MINSA/DIGEMID V 0.1 Directiva Sanitaria que reglamenta los estudios de Estabilidad de los Medicamentos

1.2.2.- Lote:

Cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto procesado o en una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo. En el

caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, que se caracterice por la homogeneidad que se busca en el producto. A veces es preciso dividir un lote en una serie de sublotes, que mas tarde se juntan de nuevo para formar un lote homogéneo.

1.2.3.- Lote Industrial:

Lote destinado para fines de venta, promoción o distribución.

1.2.4.- Lote piloto industrial:

Lote producido para fin experimental, fabricado siguiendo el mismo método general de manufactura y empleando equipos que sean representativos del proceso o los mismos que se utilizan a escala industrial.

1.2.5.- Fecha de caducidad:

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

1.2.6.- Período de validez comprobado:

Es el lapso de tiempo determinado mediante estudios de estabilidad en condiciones normales o naturales de almacenamiento o definidas por el fabricante, realizados con el sistema envase cierre para comercialización, en que se espera que un medicamento, después de su producción, permanezca dentro de las especificaciones aprobadas. Este período es utilizado para establecer la fecha de expiración individual de cada lote.

El período de validez está sujeto a cambios, que pueden ser solicitados por el fabricante a las autoridades sanitarias a medida que se generen nuevos datos comprobatorios de la estabilidad, hasta por un tiempo máximo de cinco: 5 años.

1.2.7.- Período de validez tentativo:

Es un período de validez establecido con carácter provisional no mayor a dos: 2 años, estimado por proyección de datos provenientes de estudios acelerados de estabilidad, efectuado con el producto envasado en el sistema envase cierre para su comercialización. Este período de validez está sujeto a comprobación mediante estudios de estabilidad en condiciones normales o naturales de almacenamiento. El período de validez tentativo es aplicable para productos farmacéuticos de nuevo desarrollo, para aquellos todavía no comercializados y los ya comercializados en el país para los cuales no existía el respaldo de estudios de estabilidad en condiciones normales de almacenamiento.

1.2.8.- Principio ó ingrediente activo:

Toda sustancia natural, sintética o semi-sintética, que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifica por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

1.2.9.- Envase/empaque primario:

Es todo material que tiene contacto directo con el producto, con la misión específica de protegerlo de su deterioro, contaminación o adulteración y facilitar su manipulación.

1.2.10.- Envase/empaque secundario:

Es todo material que tiene contacto con uno o más envases primarios, con el objeto de protegerlos y facilitar su comercialización hasta llegar al consumidor final⁹.

1.3.- SUSPENSIONES:

1.3.1.- Suspensiones Orales:

Son formas farmacéuticas que contienen uno o más principios activos dispersos en un líquido. Se administran por vía oral. Se distinguen dos fases, una fase dispersa y una fase dispersante. La fase dispersa está constituida por sustancias sólidas prácticamente insolubles en el medio dispersante.

Una suspensión estable se puede re dispersar de forma homogénea con una agitación moderada y fluye fácilmente durante toda su vida de almacenamiento sin variar en forma apreciable, con el tiempo, la distribución del tamaño de las partículas la forma de los cristales o la disponibilidad fisiológica del principio activo suspendido.

Casi todas las suspensiones farmacéuticas estables están floculadas; ósea que, las partículas suspendidas se ligan entre sí físicamente para formar una estructura semirrígida pero laxa. Se dice que las partículas se sostienen entre sí pero no ejercen ninguna fuerza importante sobre el líquido. Las partículas sedimentadas de una suspensión floculada pueden re dispersar fácilmente en cualquier momento con solo agitar moderadamente.

En las suspensiones no floculadas, cada partícula se comporta con independencia de las vecinas, pero sí en relación con el solvente que la rodea. Estas partículas que son más pequeñas y más livianas, se decantan lentamente, pero una vez decantadas a menudo forman un sedimento duro como la roca y difícil de dispersar. Las suspensiones no floculadas pueden tornarse aceptables disminuyendo el tamaño de las partículas de material suspendido o aumentando la densidad y la viscosidad del vehículo, lo que reduce así la posibilidad de sedimentación.

Todas las suspensiones deben someterse a diferentes ciclos de temperatura, para determinar la tendencia al crecimiento de los cristales en una suspensión. Las pruebas de transporte; es decir, frascos transportados a través del país por tren o camión también se usan ventajosamente para el estudio de estabilidad de suspensiones.

1.3.2.- Aplicaciones de las suspensiones:

- a. Forma farmacéutica líquida oral, en que la dosis necesaria de principio activo, para obtener un efecto terapéutico excede la solubilidad.
- b. Mejora de la estabilidad química: la mayoría de las reacciones de degradación sólo las sufren las moléculas en solución. Así, una suspensión no se degrada tan rápidamente ya que sólo una pequeña fracción del principio activo está en disolución.
- c. Mejorar el sabor: sólo las moléculas en solución pueden interactuar con los receptores del sabor, con lo que se enmascara el sabor desagradable del principio activo (caso de suspensiones pediátricas).

1.3.3.- Características de las Suspensiones

- a. Las partículas dispersadas deben ser pequeñas (tamaño comprendido entre 1 y 50 μm) ya que aumenta la superficie específica y la superficie de adsorción, disminuye la velocidad de sedimentación y se produce una mínima dispersión de tamaño.
- b. Deben ser de fácil re dispersión, con agitación moderada deben reconstituirse adecuadamente.
- c. La viscosidad debe ser adecuada y estable entre unos límites determinados.
- d. La dosis debe ser uniforme.
- e. Deben ser estables para que lleve a la uniformidad de dosificación.
- f. Deben ser agradables, las características organolépticas deben ser correctas.
- g. Son sistemas termodinámicamente inestables y las partículas sólidas de la fase interna tienden a agregarse y sedimentar.

1.3.4.- Para la preparación de una suspensión estable se debe considerar lo siguiente:

- a.-Minimizar la velocidad de sedimentación, mediante:
- Utilización de un tamaño de partícula de sólidos pequeños.
 - Ajustar la densidad del vehículo para que sea igual a la densidad del sólido.

- Emplear la mayor viscosidad posible.
- En estas condiciones se obtiene una suspensión con una velocidad de sedimentación muy baja, cuyo sobrenadante es turbio y con un sedimento denso. El problema es que el sedimento puede formar un «cake» que puede ser de difícil resuspensión.

b.- Escoger un vehículo para formular la suspensión que tenga alta viscosidad a baja fuerza de cizalladura y baja viscosidad a alta fuerza de cizalladura, considerando a efectos prácticos la fuerza que se debe aplicar para re suspender la suspensión

c.- Floculación controlada: produce una red estable de partículas floculadas que causa la formación de un sedimento poroso fácilmente resuspendible. El término controlado se refiere a que el grado de floculación es suficiente para producir un sedimento poroso pero no tan grande para que los flóculos sean visibles y tenga apariencia granulada. Este tipo de suspensiones presentan una velocidad de sedimentación rápida, un sobrenadante transparente, alto volumen de sedimento y es fácilmente resuspendible por agitación.

1.3.5.- Componentes de una Suspensión

a.- Principio activo:

En las suspensiones el tamaño de partícula del principio activo puede tener un efecto significativo en la biodisponibilidad y/o estabilidad de la forma farmacéutica y se debe fijar unos límites de aceptación para este parámetro si se cumple uno o varios de los siguientes puntos. El tamaño de partícula del principio activo es crítico: para la solubilidad del mismo o para la biodisponibilidad, durante el proceso de fabricación de la forma farmacéutica, para la estabilidad de la forma farmacéutica, para la uniformidad de contenido, para mantener la apariencia del producto.

b.- Agentes humectantes:

Son sustancias que favorecen la humectabilidad de sólidos hidrofóbicos y para eliminar el aire atrapado que quedaría en los pequeños poros del sólido y haría que flotara.

c.- Agentes viscosantes:

Mantiene en suspensión a las partículas, tenemos, gomas (goma xantan), derivados de celulosa (carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina), carbopol, bentonita.

d.- Coloide protector:

Es una sustancia cuyas partículas en suspensión en un líquido, forma el equilibrio coloidal, dichas partículas no pueden atravesar la membrana semipermeable de un osmómetro. Se llama también dispersión coloidal, se basa en el tamaño de las partículas que lo forman, llamadas micelas. Poseen un tamaño bastante pequeño, tanto que no pueden verse con los mejores microscopios ópticos.

Es un sistema formado por dos o más fases: una continua, normalmente fluida, y otra dispersa en forma de partículas; por lo general sólidas. La fase dispersa es la que se halla en menor proporción. Normalmente la fase continua siendo líquido, pero no pueden encontrarse coloides cuyos componentes se encuentran en otros estados de agregación.

e.- Agente floculante:

Los agentes floculantes utilizados pueden ser: Electrolitos: reducen el espesor de la doble capa y/o se adsorben a la partícula neutralizando su carga.

f.- Reguladores de pH:

Son ácidos o bases que permiten ajustar el pH final del producto. Se suelen usar ácido cítrico entre otros.

g.- Edulcorantes:

Son sustancias naturales o artificiales capaces de transmitir un sabor similar al de la sacarosa, gramos de sacarosa que se han de disolver en agua para obtener un líquido de igual sabor que la disolución de un gramo del edulcorante en el mismo volumen.

Clasificación:

- De bajo poder edulcorante (edulcorantes calóricos): sorbitol, manitol, xilitol, fructosa.
- De alto poder edulcorante (edulcorantes acalóricos): ciclamato, sacarina, aspartamo. Naturales: Glicerina, Lactosa, Sacarosa, Fructosa, Dextrosa. Artificiales: Aspartamo, Sacarina, Sorbitol, Xilitol.

h.- Conservantes:

Sustancia de origen natural o artificial utilizada como aditivo que añadida al producto detiene o minimiza el deterioro causado por la presencia de diferentes tipos de microorganismos (bacterias, levaduras o mohos) que pueden llevar a la pérdida del producto pudiendo también llevar a producir pérdidas económicas sustanciales.

i.- Aromatizantes:

Sustancias y /o mezclas de productos naturales o sintéticos, destinados a ser incorporados a determinados medicamentos para enmascarar o mejorar las características organolépticas de sabor y olor del preparado.

Clasificación:

- Naturales: Aceites esenciales (esencias), Aceites, mezcla compleja de sustancias volátiles de muy diversa composición química, obtenidas por destilación en corriente de vapor o presión, solubles en etanol y en aceites, esencia de anís - esencia de romero, esencia de menta - esencia de limón, esencia de lavanda - esencia de rosas, esencia de eucalipto - esencia de naranja, extractos, productos obtenidos por agotamiento en frío o caliente de las materias primas con disolventes permitidos (disolución extractiva). Sustancias químicamente definidas obtenidas por distintos procesos, a partir de materias primas aromatizantes naturales. Ej.: Mentol
- Sintéticos: Idénticos a los naturales Artificiales naftol, ácido málico: Composición definida y constante, fáciles de obtener, menor costo, mayor estabilidad, incompatibilidades predecibles,
- Mezclas: Composiciones aromatizantes, etilvainillina, etilmalto.

- Materias aromatizantes reforzadas: Sustancias naturales en las que el olor y el sabor se potencian por adición de sustancias sintéticas idénticas a las naturales,
- Composiciones aromatizantes: Son mezclas de una o más sustancias naturales o sintéticas, que pueden ir acompañado de uno o varios excipientes, como conservantes, colorantes o disolventes: jarabes aromatizados, jarabe de cereza, jarabe de naranja, jarabe de frambuesa jarabe de limón.

j.- Colorantes:

Sustancias utilizadas para impartir, preservar o potenciar el color de un producto, su uso es muy controlado por distintas administraciones, ya que en sus orígenes daban lugar a importantes problemas de salud.

Objetivos:

- Elaborar medicamentos de color consistente y apariencia agradable: asociar sabor y color.
- Para mejorar la eficacia de la preparación.
- Para ayudar a la identificación.
- Algunos colorantes pueden que actuar como recubrimientos opacos y pueden mejorar la estabilidad de fármacos y excipientes sensibles a la luz
- Clasificación de los colorantes:
 - Colorantes orgánicos: Tartracina (E-102), Eritrosina (E-127), Amarillo de quinoleína (E-104). Lacas: colorantes orgánicos adsorbidos sobre un soporte de alúmina. Son insolubles en agua y aportan una coloración más uniforme que las formas solubles.
 - Colorantes inorgánicos o pigmentos: Son insolubles en agua, muy estables frente a la luz, la gama de colores disponibles es bastante limitada, reducen la permeabilidad de las películas de recubrimiento frente al vapor de agua y al oxígeno, evitan el moteado de compuestos producido por colorantes hidrosolubles. Ejemplos: dióxido de titanio (opacificante) (E-171) y óxidos de hierro (E-172).

- Colorantes naturales: Se obtiene por síntesis química, son idénticos a los naturales, son caros, no son estables frente a la luz, poder colorante menor, totalmente aceptado por las legislaciones pero poco utilizados en Farmacia. Ejemplos: Riboflavina (vitamina B2)(E-101), Carmín cochinilla (E-120), Antocianos (E-163), Caroteno (E-160), Caramelo (E- 150).

k.- Secuestrante o Quelante:

Evitan que los iones alteren las propiedades del producto. El más utilizado es el EDTA y sus sales.

l.- Antiespumante:

Para prevenir la formación de espuma en la fabricación de la suspensión

1.4.- Sistema envase cierre

1.4.1.- Especificaciones:

Especificaciones de materiales de acondicionamiento primario.

- Calidad del material.
- Capacidad.
- Hermeticidad.
- Control microbiológico.
- Serigrafiado / etiquetado.
- Material de acondicionamiento secundario.
- Prospecto.
- Estuche / cartonaje.

1.4.2.- Envases Farmacéuticos:

A menos que este indicado de otro modo, los estándares oficiales para los envases se aplican a los artículos envasados por el fabricante farmacéutico y/o el farmacéutico dispensador. En general no se aconseja el re envasado de los productos

farmacéuticos. Sin embargo, cuando este es necesario, debe consultarse al fabricante del producto por problemas potenciales de estabilidad.

Un envase farmacéutico ha sido definido como un dispositivo que contiene la droga y este puede o no estar en contacto con la preparación. El envase inmediato se describe como aquel que está en todo momento en contacto directo con la droga. El revestimiento y el cierre tradicionalmente se han considerado parte del sistema del envase. Por otra parte, este no debe interactuar física o químicamente con la fórmula de modo de alterar la potencia, la calidad o la pureza del contenido más allá de los límites permisibles.

El tipo de envase cierre puede tener un efecto profundo sobre la estabilidad de muchos productos farmacéuticos. Ahora que existe una gran variedad de cierres de vidrio, plástico, goma, tubos, revestimiento de tubos, etc., las posibilidades de interacción entre los componentes del envase y los ingredientes de la fórmula son inmensas.

Algunos de los elementos propios del envase están sometidos a cambios físicos y químicos que pueden depender del tiempo y la temperatura.

Con frecuencia es necesario usar un envase bien cerrado hermético para proteger un producto farmacéutico. Un envase bien cerrado se usa para proteger el contenido de sólidos extraños o una pérdida de potencia del ingrediente activo bajo condiciones comerciales normales. Un envase hermético protege el contenido de la contaminación por materiales extraños y evita pérdidas, eflorescencia, deliquesencia o evaporación, y una vez abierto es capaz de cerrarse herméticamente de nuevo. Cuando se especifica el envasado y el almacenamiento de un artículo oficial de un envasado y el almacenamiento de un artículo oficial de un envase bien cerrado o hermético, en el envase seleccionado deben realizarse pruebas de permeabilidad al agua.

En un programa de estabilidad debe estudiarse al aspecto del envase destacando en especial las paredes internas, la migración de los ingredientes hacia el plástico o en el cierre del plástico, la migración del plastificante los componentes del cierre de

plástico a la fórmula, la posibilidad de una penetración bidireccional de la humedad a través de las paredes del envase, la integridad del sello protector y la fuerza de retro torsión de la tapa.

Vidrio, plástico y otros componentes son los componentes usados habitualmente en los envases farmacéuticos.

a.- Vidrio:

El vidrio ha sido el envase más utilizado para los productos farmacéuticos pues asegura un buen estado inerte, visibilidad, potencia, rigidez, protección contra la humedad, facilidad de nuevo cierre y economía del envasado. Aunque el vidrio tiene ciertas desventajas, como el filtrado de álcalis y copos insolubles en la fórmula, pueden ser superadas por la elección de un vidrio apropiado. Como la composición de las fórmulas de vidrio puede ser variada por las cantidades y los tipos de arena y sílice agregados, y las condiciones de tratamiento por calor usadas, puede seleccionarse un envase apropiado para cada fórmula.

Se evalúa la resistencia de los nuevos envases de vidrio no usados para ser atacados por el agua de alta pureza, usando una titulación de ácido sulfúrico para determinar la cantidad de álcali liberado. Para proteger a las fórmulas fotosensibles de la degradación se usan tanto envases de vidrio como de plásticos. Se mide la cantidad de luz transmitida usando un espectrofotómetro de sensibilidad y precisión apropiadas.

En general el vidrio se encuentra disponible en color cristal, ámbar, azul y color ópalo. Los vidrios de color azul, verde y cristal que transmiten rayos de luz ultravioleta y violeta, no cumplen las especificaciones oficiales para los envases resistentes a la luz.

El vidrio coloreado no se usa para las preparaciones inyectables ya que es difícil detectar el cambio de color y material particulado en las fórmulas. Las drogas fotosensibles para uso parenteral habitualmente se cierran en ampollas cristal y se colocan en una caja.

Los frascos de dosis múltiples se almacenan en un lugar oscuro.

Los fabricantes de los medicamentos prescritos deben incluir suficiente información en las etiquetas de sus productos para informar al farmacéutico sobre el tipo de envase de dispensación, necesario para mantener la identidad, la potencia, la calidad y la pureza del producto. Esta breve descripción del envase correcto, por ejemplo, resistente a la luz, bien cerrado o hermético, puede ser omitida para los productos vendidos en el envase original del fabricante.

b.- Plástico:

Los envases de plástico se han vuelto muy populares para almacenar los productos farmacéuticos. Se usan polietileno, poliestireno, cloruro de polivinilo y polipropileno para preparar envases de distintas densidades, para ajustarse a las necesidades de formulas específicas.

Factores como la composición del plástico, procedimientos de procesamiento y limpieza, medios de contacto, tintas, adhesivos, absorción, adsorción, y permeabilidad de los conservadores también afectan el uso farmacéutico de un plástico. De ahí que, se usan pruebas biológicas para determinar si un plástico es apropiado para el envase de productos de uso parenteral y para polímeros de uso en implantes y dispositivos metálicos. Se emplean las pruebas de inyección sistémica, intercutánea e implantación. Además, se idearon las pruebas de residuo no volátil, residuo en ignición, metales pesados y capacidad buffer, para determinar las propiedades físicas y químicas de los plásticos y los extractos.

Los envases de polietileno de alta densidad, que se usan para el envasado de cápsulas y comprimidos, poseen propiedades térmicas características, un espectro de absorción infrarroja distinta y una densidad entre 0.942 y 0.965 g/cm³, además estos envases son evaluados para la transmisión de la luz, la permeabilidad al vapor de agua, las sustancias extraíbles, el residuo no volátil y los metales pesados. Si se ha realizado un estudio de estabilidad para establecer la fecha de vencimiento de una forma farmacéutica en un envase aceptable de polietileno de alta densidad, este se puede sustituir por cualquier otro envase de polietileno de alta densidad siempre que cumpla también con los estándares de compendio y que el programa de estabilidad se amplíe para incluir al envase alternativo.

Los materiales del propio plástico se pueden filtrar y los materiales de la última pueden ser absorbidos por la parte del envase.

Una desventaja importante de los envases de plástico es la permeabilidad bidimensional de respiración a través de las paredes del envase. Los plásticos presentan grados variables de permeabilidad a los aceites volátiles y a los agentes saborizantes ya aromáticos. Se detectó que los componentes de las emulsiones y de las cremas migran a través de las paredes de algunos plásticos y causan un cambio nocivo en la fórmula o el colapso del envase. Es frecuente la pérdida de humedad de una fórmula. Se ha sabido que los gases, como el oxígeno, el dióxido de carbono en el aire, migran a través de las paredes de un envase y afectan la preparación.

Las fórmulas farmacéuticas sólidas, como los comprimidos de penicilina, cuando son almacenados en algunos plásticos resultan dañados por la penetración de la humedad de la atmósfera en el envase.

1.4.3.- Cierres:

Los cierres para las formulaciones también deben estudiarse como parte del programa global de estabilidad. Aunque el cierre debe formar un sello eficaz para el envase, no debe reaccionar química o físicamente con el producto, ni absorber materiales de la fórmula o filtrar sus ingredientes en el contenido.

El cierre del recipiente tiene las siguientes funciones como:

- No permitir pérdidas del producto.
- Impedir el intercambio con los agentes atmosféricos.
- No debe interactuar con los componentes del producto.

La integridad del sello entre el cierre y el envase depende de la geometría de ambos, de los materiales usados en su construcción, de la composición del revestimiento de la tapa y del hermetismo con que esta se aplicó. El toque (torsión) es una medida de la fuerza circular, medida en libras/pulgadas, que debe aplicarse para abrir o cerrar un envase.

Cuando los productos farmacéuticos se establecen en un estudio de estabilidad, la fórmula debe estar en el envase propuesto para el mercado por lo tanto, deben ser tapados esencialmente con la misma fuerza de torsión usada en el paso de fabricación.

La goma es un componente común de los tapones, tapas y partes de los goteros. La absorción del ingrediente activo, el conservante u otros ingredientes de la fórmula en la goma y la extracción de uno o más componentes de la goma en la fórmula son problemas comunes.

La aplicación de un revestimiento epoxi al cierre de goma reduce la cantidad de extractos filtrados pero esencialmente no tiene ningún efecto sobre la absorción del conservante desde la solución. Los tapones de goma revestida con teflón pueden prevenir casi toda la absorción y la filtración.

1.5.- CAUSAS DE LA INESTABILIDAD DE LOS PRODUCTOS:

1.5.1.- Incompatibilidad:

Las causas obvias de inestabilidad farmacéutica incluyen la incompatibilidad de distintos componentes en una formulación.

Aunque se dice que las reacciones indeseable entre dos o más drogas dan como resultado incompatibilidad física, química o terapéutica. Incompatibilidad física es un nombre algo erróneo.

Se ha definido como una interacción física o química entre dos o más componentes aquella que produce un cambio visiblemente reconocible, como ser la formación de un precipitado macroscópico, turbidez o cambio de color, por otra parte, una incompatibilidad química se clasifica como una reacción en la cual no hay cambio visible como no existe ninguna evidencia visible de deterioro, este tipo de incompatibilidad requieren personal preparado y entrenado para poder detectarla si ocurriera.

Una incompatibilidad terapéutica se ha definido como una interacción farmacológica indeseable entre dos o más componentes, que conduce a:

- Potenciación de los efectos terapéuticos de los componentes
- Desaparición de la eficacia de uno o más de los componentes
- Aparición de una manifestación tóxica en el paciente

1.5.2.- Oxido Reducción:

Es una causa principal de inestabilidad de los productos y a menudo, pero no siempre, implica el agregado de oxígeno o la eliminación del hidrógeno. Cuando participa el oxígeno molecular, la reacción se conoce como auto-oxidación porque ocurre en forma espontánea aunque lentamente a temperatura ambiente.

La oxidación o pérdida de electrones de una tomo frecuentemente implica radicales libres y las subsecuentes reacciones en cadena posteriores. Se necesita sólo una cantidad muy pequeña de oxígeno para iniciar una reacción en cadena.

En la práctica es fácil extraer casi todo el oxígeno de un envase, pero es difícil extraerlo todo. Por lo tanto, los envases farmacéuticos a menudo se usan nitrógeno y dióxido de carbono para dispersar el aire del espacio superior y así ayudar a minimizar el deterioro por oxidación.

Como una reacción de oxidación es complicada, es difícil realizar un estudio cinético sobre los procesos oxidativos en un programa de estabilidad general. Sin embargo, el potencial redox, que es constante y relativamente fácil de determinar, puede proporcionar en formación predictiva útil. En muchas reacciones oxidativas la velocidad es proporcional a la concentración de las especies oxidantes, pero puede ser independiente de la concentración del oxígeno presente. La velocidad está influida por la temperatura, la radiación y la presencia de un catalizador. Un aumento de temperatura acelera la velocidad de la reacción. Si la temperatura de almacenamiento de una formulación se reduce de 0 a 5°C puede interferirse que la velocidad de oxidación se reducirá por lo menos a la mitad.

Cantidades pequeñas de metales pesados, como iones cúpricos, crómicos, ferrosos o férricos, pueden catalizar reacciones de oxidación. El agregado de agentes quelantes al agua, para secuestrar metales pesados del trabajo como equipos de fabricación especiales (ej. Vidrio) son algunos medios utilizados para reducir la influencia de metales pesados en una fórmula.

Los iones hidronio y oxidrilo catalizan reacciones oxidativas. La oxidación se puede inhibir con antioxidantes, denominados catalizadores negativos. Son muy efectivos para estabilizar los productos farmacéuticos y que sufren una reacción en cadena mediada por radicales libres. Estas sustancias, fácilmente oxidables, actúan porque poseen potenciales menores de oxidación que el principio activo. Por lo tanto, son degradados en forma preferencial o actúan como inhibidores en cadena de los radicales libres, al proporcionar un electrón y recibir el exceso de energía que posee la molécula activa.

El antioxidante ideal debe ser estable y eficaz en un amplio intervalo de pH, soluble en su forma oxidada, incoloro, no tóxico, no volátil, no irritante, eficaz en bajas concentraciones, termoestable y compatible con el sistema envase cierre y los componentes de la fórmula. Los antioxidantes usados habitualmente para los sistemas acuosos son sulfito de sodio, meta bisulfito de sodio, bisulfito de sodio, tiosulfito de sodio, ácido ascórbico. Para los sistemas oleosos se emplean palmitato de ascorbilo, hidroquinona, galato de atropilo, etc.

En general, los sinérgicos que aumentan la actividad de los oxidantes son compuestos orgánicos que forman complejos con pequeñas cantidades de iones de metales pesados, entre los que se incluyen los derivados del ácido etilendiamino tetracético (EDTA), ácido cítrico, tartárico, glucónico y sacárico, el EDTA se ha usado para estabilizar el ácido ascórbico, la oxitetraciclina, la penicilina la adrenalina y la prednisona.

1.5.3.- Hidrólisis:

Las drogas que contienen una unión éster o amida son propensas a la hidrólisis. Algunos ejemplos son la cocaína, procaína, tiamina, bencilpenicilina.

La velocidad de la hidrólisis depende de la temperatura y del pH de la solución una regla muy citada es que por cada 10°C de aumento en la temperatura de almacenamiento la velocidad de la reacción se duplica o triplica. Como se trata de un empirismo no siempre es aplicable.

Cuando se produce la hidrólisis la concentración de principio activo (p.a.) disminuye mientras que la de los productos de descomposición aumenta el efecto de este cambio sobre la velocidad de la reacción depende del orden de la reacción. Con las reacciones de orden 0, la velocidad de descomposición es independiente de la concentración del componente. Aunque las soluciones débiles se descomponen a la misma velocidad absoluta que las más fuertes, cuanto más débil es la solución, mayor es la proporción de principio activo (p.a.) destruida en un tiempo dado: es decir, el porcentaje de descomposición es mayor en las soluciones más débiles. El incremento de la concentración de un p.a. que se hidroliza por una cinética de orden 0 hace más lento el porcentaje de descomposición.

Con las reacciones de primer orden, que ocurren frecuentemente en la hidrólisis de los fármacos, la velocidad de cambio es directamente proporcional a la concentración de la sustancia reactiva. Así es que los cambios en la concentración del principio activo (p.a.) no tienen ninguna influencia sobre el porcentaje de descomposición.

Como en muchas reacciones hidrolíticas son catalizadas por iones hidronio y oxidrilo, el pH es un factor importante en la determinación de la velocidad de una reacción. El intervalo de pH de descomposición mínima (o estabilidad máxima) depende del ion que tiene el mayor efecto sobre la reacción. Si el mínimo se produce alrededor de un pH 7, los dos iones tienen igual efecto. Un desplazamiento del mínimo hacia el lado ácido indica que el ion oxidrilo tiene el efecto catalítico más fuerte y viceversa en el caso de un desplazamiento hacia el lado alcalino. En general, los iones oxidrilo tienen el efecto más fuerte por lo tanto, el mínimo se encuentra a menudo entre pH 3-4.

A veces es necesario optar entre un pH óptimo para la estabilidad y aquel para la actividad farmacológica. Se usan pequeñas cantidades de ácidos, álcalis para ajustar

el pH de una forma. Los buffers se usan cuando es probable que los pequeños cambios del pH produzcan una degradación importante del principio activo.

Obviamente, la cantidad de agua presente puede tener un efecto profundo sobre la velocidad de una reacción de hidrólisis. Cuando la reacción es bastante rápida en agua, a veces se le puede sustituir por otros solventes.

La modificación de la estructura química puede servir para retrasar la hidrólisis. En general, como es solo la fracción de la droga en solución la que se hidroliza un compuesto puede ser estabilizado reduciendo su solubilidad, esto se puede lograr agregando distintos sustituyentes a la cadena de alquilos o acilos de los esteres alifáticos o aromáticos, o el anillo de un éster aromático. En algunos casos para ayudar a producir estabilidad se han añadido sales o esteres solubles del compuesto original. También para alterar la velocidad de hidrólisis se ha empleado la formación de complejos estéricos y polares. Para estabilizar las drogas también pueden usarse tensioactivos.

1.5.4.- Descarboxilación:

La degradación pirolítica del estado sólido mediante descarboxilación por lo general no se encuentra en farmacia ya que se necesitan calores relativamente altos de activación (25-30 kcal) para la reacción. Sin embargo el ácido beta-aminosalicílico sólido sufre degradación pirólisis a aminofenol y dióxido de carbono. La reacción que sigue una cinética de primer orden, es muy dependiente del pH y es catalizada por iones hidronio. La descarboxilación del ácido beta-amino benzoico solo se produce a calores de pH extremadamente bajos y a temperaturas elevadas.

1.5.5.- Racemización:

La acción o el proceso de cambiar de un compuesto ópticamente activo a uno racémico o una mezcla ópticamente inactiva de formas dextro y levo es un factor importante en la estabilidad farmacéutica. Con frecuencia, la forma levógira es farmacológicamente activa que la forma dextrógira. En general la racemización sigue

una cinética de primer orden y depende de la temperatura del solvente, del catalizador y de la presencia o ausencia de luz.

La racemización parece depender del grupo funcional ligado al átomo de carbono asimétrico; los grupos aromáticos tienden a acelerar el proceso.

1.5.6.- Reacciones fotoquímicas:

La degradación fotolítica puede ser un factor limitante importante en la estabilidad de los productos farmacéuticos. Una droga puede ser afectada químicamente por la radiación en esa longitud de onda y si la energía excede un umbral. La radiación ultravioleta que tiene un nivel energético elevado, es la causa de muchas reacciones de degradación.

Si la molécula que absorbe radiación reacciona, se dice que la reacción es de naturaleza fotoquímica. Cuando las moléculas absorbentes no participan directamente en la reacción, pero pasan su energía a otras moléculas reactivas, se dice que la sustancia absorbente es una foto sensibilizadora.

Como en una reacción fotoquímica pueden participar muchas variables, la cinética puede ser muy compleja. La intensidad y la longitud de onda de la luz y el tamaño, la forma, la composición y el color del envase pueden afectar la velocidad de reacción.

Los envases de vidrio coloreado se usan principalmente para proteger las formas fotosensibles. El vidrio verde-amarillento brinda mejor protección en la región ultravioleta, mientras que el ámbar confiere una protección considerable de la radiación ultravioleta pero poca de la infrarroja.

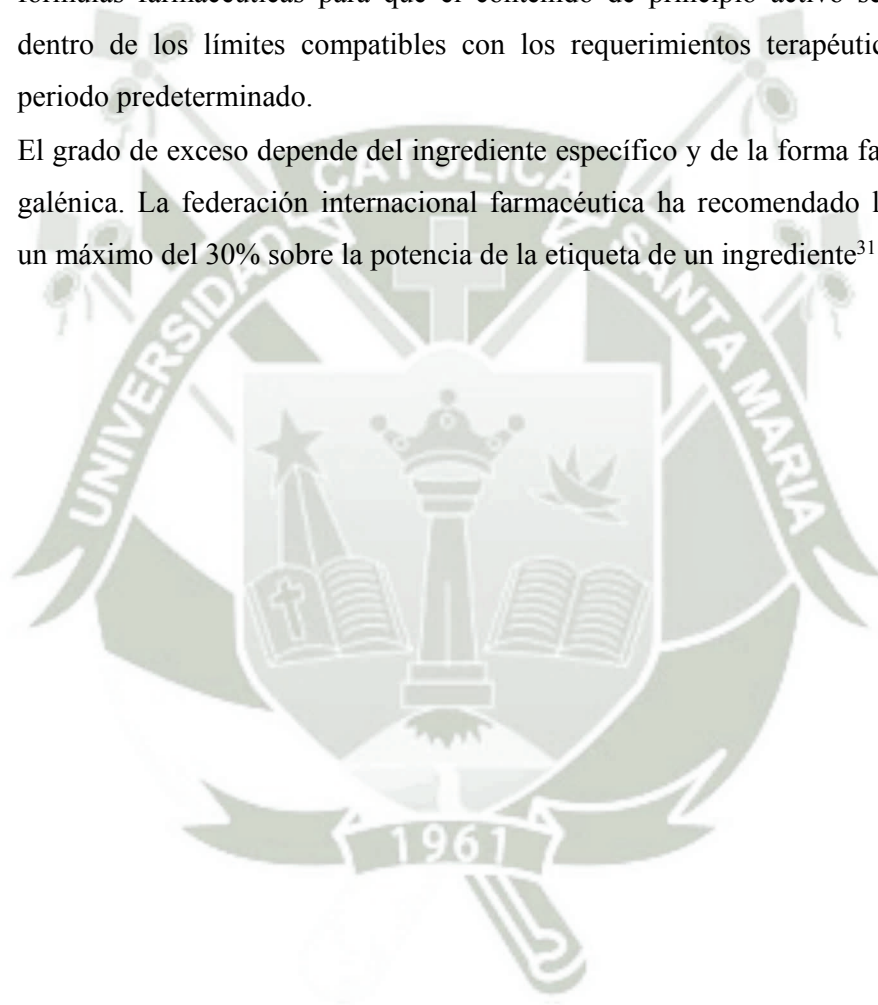
La energía ultrasónica que consiste en vibraciones y ondas con frecuencias mayores de 20.000 Hz promueve la formación de radicales libres y altera las moléculas de droga.

Radiación ionizante: se ha utilizado la radiación ionizante en particular rayos gamma, para la esterilización de ciertos productos farmacéuticos. En la dosis de esterilización habitual, (2.5mrad) rara vez se produce una degradación química

apreciable. En general las fórmulas que se encuentran en estado sólido o congelado son más resistentes a la degradación que las que están en forma líquida.

1.5.7.- Agregado de exceso de un principio activo:

- En una preparación inestable, el problema de la potencia declinable se puede mejorar agregando un exceso de ingrediente activo. Se agregan excesos a las fórmulas farmacéuticas para que el contenido de principio activo se mantenga dentro de los límites compatibles con los requerimientos terapéuticos por un periodo predeterminado.
- El grado de exceso depende del ingrediente específico y de la forma farmacéutica galénica. La federación internacional farmacéutica ha recomendado limitarlos a un máximo del 30% sobre la potencia de la etiqueta de un ingrediente³¹.



CAPÍTULO II MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 UNIVERSO DE TRABAJO:

En el presente trabajo se utilizaron un total de 240 frascos de polietileno de 60 mL cada uno, distribuidos de la siguiente manera:

Laboratorio innovador:

- Suspensión oral en dosis pediátrica; 60 frascos de 3 lotes, utilizando 4 muestras en cada una de las 5 condiciones de almacenamiento.
- Suspensión oral en dosis adulta; 60 frascos de 3 lotes, utilizando 4 muestras en cada una de las 5 condiciones de almacenamiento.

Laboratorio alternativo:

- Suspensión oral en dosis pediátrica; 60 frascos de 3 lotes, utilizando 4 muestras en cada una de las 5 condiciones de almacenamiento.
- Suspensión oral en dosis adulta; 60 frascos de 3 lotes, utilizando 4 muestras en cada una de las 5 condiciones de almacenamiento.

2.2 TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio prospectivo, comparativo, analítico.

2.3 ÁMBITO DE ESTUDIO:

El presente trabajo de investigación se realizó en el área de Control de Calidad del Laboratorio Alternativo ubicado en la Provincia y Departamento de Arequipa.

2.4 MUESTREO:

El estudio realizó con 240 muestras tomadas al azar, las cuales fueron mantenidas bajo las condiciones de estudio, y se tomo una muestra cada tres meses tomándose una muestra de cada condición de almacenamiento por periodo de análisis.

2.5 MATERIALES:

2.5.1 Material de laboratorio:

- Columna Licrospher 4 mm x 250 mm rellena con material RP18 5 μm .
- Pipeta graduada de 1 mL Brand.
- Pipeta graduada de 2 mL Brand.
- Pipeta volumétrica de 5 mL Brand.
- Matraz volumétrico ámbar de 50 mL Brand.
- Matraz volumétrico ámbar de 100 mL Brand.
- Matraz volumétrico de 2000 mL Brand.
- Frasco de vidrio de 2000 mL.
- Tubos de plástico de 50 mL con tapa para centrífuga.
- Viales para HPLC.
- Beacker de 250 mL.
- Jeringa de 10 mL.
- Espátula de pesada fina.
- Portafiltro.

- Filtro de membrana de PVDF de 0.45 μm

2.5.2 Equipos de Laboratorio:

- Cromatógrafo Líquido de Alta Performance Chromaster.(Anexo 122)
- Cámaras de Estabilidad a Condiciones Controladas Indumelab.(Anexo 123-126)
- Equipo purificador de Agua ELGA (Agua 18.2 M Ω). (Anexo 127)
- pHmetro Mettler Toledo.
- Equipo de filtración al Vacío.
- Ultrasonido Branson.
- Centrífuga Hettich Zentrifugen EBA 21.
- Balanza Mettler Toledo XP-105 (para estándares).
- Balanza Mettler Toledo ML-204 (para muestras).

2.5.3 Reactivos:

- Acetonitrilo grado HPLC.
- Metanol grado HPLC.
- Trietilamina para análisis.
- Ácido acético glacial diluido 1 en 100.
- Hidróxido de Sodio 0.2 N.
- Agua Ultrapura (18.2 M Ω).

2.5.4 Estándares de análisis:

- Sulfametoxazol Micronizada estándar secundario (T/C: 99,90 %).
- Trimetoprima Micronizada estándar secundario (T/C: 100.18 %).

2.5.5 Material Anexo:

- Guantes de nitrilo.

- Mascarilla.
- Lentes de protección.
- Programa estadístico STATGRAPHICS X64.

2.6 METODOLOGÍA

La Suspensión Oral de Sulfametoxazol y Trimetoprima contiene no menos de 90.0 % y no más de 110.0 % de las cantidades declaradas de Sulfametoxazol ($C_{10}H_{11}N_3O_3S$) y de Trimetoprima ($C_{14}H_{18}N_4O_3$), como se muestra en la figura 2.1

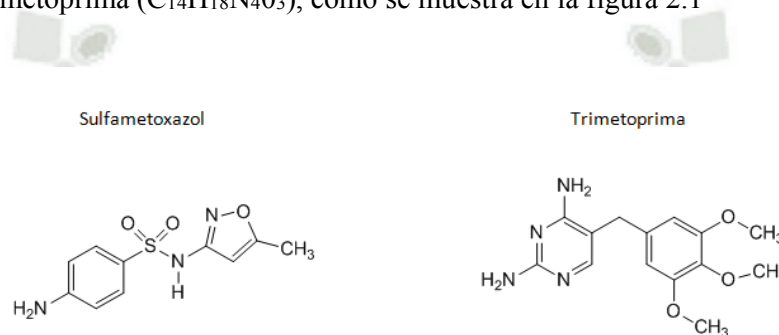


FIGURA 2.1 Estructura Molecular de Sulfametoxazol y Trimetoprima

2.6.1 Cuantificación de los principios activos

En la figura 2.2 se muestra el fluxograma para la cuantificación de los principios activos utilizando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) desde la preparación de la muestra hasta la obtención de los resultados.

a.- Fase móvil: Se mezclaron 700 mL de agua purificada, 200 mL de acetonitrilo y 1 mL de trietilamina, en un matraz volumétrico de 1000 mL, dejando que se equilibre a temperatura ambiente, luego se procedió a ajustar el pH a 5.9 +/- 0.1 (Con solución de hidróxido de sodio 0.2 N o ácido acético glacial diluido 1 en 100) y finalmente lo llevamos a volumen con agua ultrapura, se degasificó y filtramos con filtro de membrana de PVDF de 0.45 μ m.

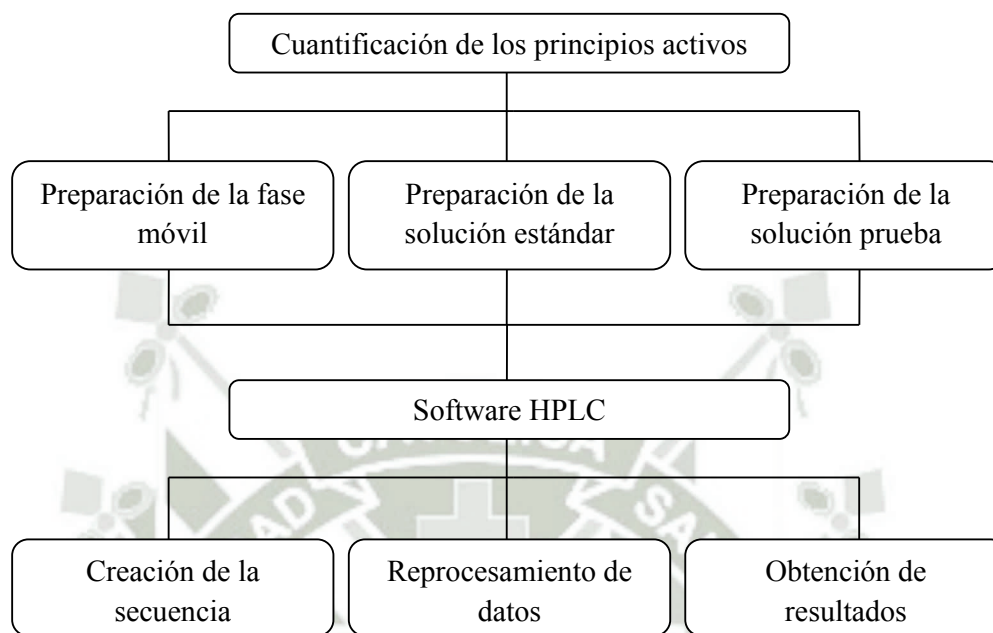


Figura N 2.2 Fluxograma para la cuantificación de los principios activos.

b.- Preparación de la solución estándar: Se peso en un matraz volumétrico de 100 mL 128 mg de estándar de sulfametoxazol y 25.60 mg de estándar de trimetoprima y en otro matraz volumétrico ámbar de 100 mL, 192 mg de estándar de sulfametoxazol y 38.40 mg de estándar de trimetoprima, se agrego aproximadamente 20 mL de metanol para disolver y luego se llevo a volumen con metanol (Obteniendo una concentración aproximada de 1.6 mg de sulfametoxazol y 0.32 mg de trimetoprima por mL), de la anterior solución se transfirió 5 mL a matraces volumétricos ámbar de 50 mL y se diluyo a volumen con fase móvil procediéndose a mezclar (Obteniendo una concentración aproximada de 0.032 mg de trimetoprima y 0.16 mg de sulfametoxazol por mL), filtramos a través de membrana de PVDF de 0.45 μ m descartando los primeros mililitros del filtrado.

c.- Preparación de la solución prueba: Pesamos con exactitud un volumen de suspensión oral, que equivalga aproximadamente 80 mg de Sulfametoxazol y 16 mg de trimetoprima, en un matraz volumétrico ámbar de 50 mL, agregamos aproximadamente 30 mL de metanol y se llevamos a ultrasonido durante aproximadamente 10 minutos agitándola ocasionalmente. Dejamos que se equilibre a temperatura ambiente, para luego diluirlo a volumen con metanol, mezclamos bien y ponemos a centrifugar por 5 minutos a 5000 rpm, transferimos 5 mL del sobrenadante a un segundo matraz volumétrico ámbar de 50 mL y diluimos a volumen con fase móvil, mezclamos y filtramos a través de membrana de PVDF de 0.45 μm descartando los primeros mililitros del filtrado.

d.- Software HPLC, creación de la secuencia cromatográfica:

En la secuencia para sulfametoxazol y trimetoprima creamos tres repeticiones para el estándar al 80% y tres repeticiones para el estándar al 120%, estas seis repeticiones se realizaron con el fin de obtener un rango de áreas dentro del cual puedan estar las áreas de las muestras.

También se crearon 2 repeticiones por cada muestra y se prepararon dos muestras por cada lote en estudio, tal como se muestra en la Figura N°2.3

Run #	Status	Run Type	Level	Conc	Custom	Reps	Vial	Volume	Sample ID	Method
1	Complete	CAL CAB SSB SMB CCA	1	Overriding	Unconfigured	1	1	20	SSTD-03-01-12-20-01-13 80% Rep 01	Sulfametoxazol + Trimetoprima.met
2	Complete	CAL SSS SMR	1	Overriding	Unconfigured	1	1	20	SSTD-03-01-12-20-01-13 80% Rep 02	Sulfametoxazol + Trimetoprima.met
3	Complete	CAL SSS SMR	1	Overriding	Unconfigured	1	1	20	SSTD-03-01-12-20-01-13 80% Rep 03	Sulfametoxazol + Trimetoprima.met
4	Complete	CAL SSS SMR	2	Overriding	Unconfigured	1	2	20	SSTD-03-01-12-20-01-13 120% Rep 01	Sulfametoxazol + Trimetoprima.met
5	Complete	CAL SSS SMR	2	Overriding	Unconfigured	1	2	20	SSTD-03-01-12-20-01-13 120% Rep 02	Sulfametoxazol + Trimetoprima.met
6	Complete	CAL CAE SSE SME	2	Overriding	Unconfigured	1	2	20	SSTD-03-01-12-20-01-13 120% Rep 03	Sulfametoxazol + Trimetoprima.met
7	Complete	Summary Begin	0	n/a	Unconfigured	1	3	20	Laboratorio Innovador Cong Mta 01 Rep 01	Sulfametoxazol + Trimetoprima.met
8	Complete	Summary Run	0	n/a	Unconfigured	1	3	20	Laboratorio Innovador Cong Mta 01 Rep 02	Sulfametoxazol + Trimetoprima.met
9	Complete	Summary Run	0	n/a	Unconfigured	1	4	20	Laboratorio Innovador Cong Mta 02 Rep 01	Sulfametoxazol + Trimetoprima.met
10	Complete	Summary End	0	n/a	Unconfigured	1	4	20	Laboratorio Innovador Cong Mta 02 Rep 02	Sulfametoxazol + Trimetoprima.met
11	Complete	Summary Begin	0	n/a	Unconfigured	1	5	20	Laboratorio Alternativo Cong Mta 01 Rep 01	Sulfametoxazol + Trimetoprima.met
12	Complete	Summary Run	0	n/a	Unconfigured	1	5	20	Laboratorio Alternativo Cong Mta 01 Rep 02	Sulfametoxazol + Trimetoprima.met
13	Complete	Summary Run	0	n/a	Unconfigured	1	6	20	Laboratorio Alternativo Cong Mta 02 Rep 01	Sulfametoxazol + Trimetoprima.met
14	Complete	Summary End	0	n/a	Unconfigured	1	6	20	Laboratorio Alternativo Cong Mta 02 Rep 02	Sulfametoxazol + Trimetoprima.met

Figura 2.3: Secuencia de los estándares y muestras.

Para poder obtener un resultado mucho más exacto en el software de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC), se tomó en cuenta lo siguiente:

Para los resultados entre las repeticiones de las muestras y los estándares:

- Un Porcentaje de Desviación Relativa (%RSD) no mayor a 2% tanto para los resultados de área como para la concentración.
- Un Porcentaje de Desviación Relativa (%RSD) no mayor a 1% para los tiempos de retención.

Sistema Cromatográfico: Está resumido en la tabla:

TABLA 2.1 Sistema Cromatográfico

Detector	UV, 254 nm.
Columna	Columna Licrospher 4 mm x 250 mm rellena con material RP18 5 µm
Velocidad de flujo	2 mL/minuto
Volumen de inyección	20 µL
Temperatura	25 °C
Tiempo de Retención Relativos	1 para Trimetoprima; 1.8 para Sulfametoxazol
%RSD	No es más del 2% para inyecciones repetidas
Tiempo de retención, aproximado	5 minutos para Trimetoprima y 7 minutos para Sulfametoxazol
Tiempo de corrida, aproximado	10 minutos

Fuente: Propia

Inyectar por separado volúmenes iguales (aproximadamente 20 µL) de la solución estándar y de la solución muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos principales. Calcular las cantidades, en mg, de trimetoprima y de sulfametoxazol en cada ml de la Suspensión Oral tomada, por la fórmula:

$$\frac{500 (C)}{V} \times \frac{V}{N} = \frac{C}{R}$$

Donde:

- a. C es la concentración, en mg por ml, del estándar de referencia USP apropiado en la Preparación estándar.
- b. V es el volumen, en ml, de la suspensión oral tomada.

ru y rs son las respuestas de los picos del analito correspondiente obtenidos a partir de la preparación de la muestra y del estándar respectivamente.

e.- Reprocesamiento de datos:

Una vez finalizado las inyecciones se procedió a ingresar en el software los siguientes datos, las concentraciones de los estándares de sulfametoxazol y trimetoprima al 80 y 120% respectivamente, volúmenes de las muestras y las diluciones de los estándares y de las muestras, se reviso la integración de cada pico y se reproceso, a continuación se muestra los cálculos recomendados por la USP:

Factor Estándar de Sulfametoxazol o Trimetoprima (Fst):

$$Fst = \frac{Wst}{100} \times \frac{5}{100} \times \frac{Pot\ st}{100}$$

Factor prueba (Fp):

$$Fp = \frac{50}{Vp} \times \frac{50}{g}$$

mg de Sulfametoxazol o mg de trimetoprima por cada 5 ml de suspensión.

$$\text{mg Sulfametoxazol o Trimetoprima en 5ml de suspensión} = \frac{Ap}{Ast} \times Fst \times Fp \times Ve$$

Donde:

- Ap: Área del pico de Sulfametoxazol o Trimetoprima, obtenido de la de la solución prueba.
- Ast: Área del pico de Sulfametoxazol o Trimetoprima, obtenido de la de la solución estándar.
- Vp: Volumen de la solución tomada, en mililitros.
- Pot St: Potencia del estándar de referencia de Sulfametoxazol o Trimetoprima, expresado como potencia tal cual.
- W St: Peso del estándar expresado en mg.
- Ve: Volumen en la que se expresa la concentración.

f.- Obtención de los resultados:

Luego del reprocesamiento de los datos se procede a la impresión de los reportes resumen de los resultados.

2.6.2.- Determinación de la estabilidad:

En la figura 2.4 se muestra el fluxograma para la determinación de la estabilidad de las suspensiones en estudio.

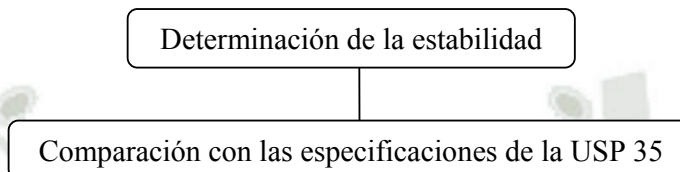


Figura N 2.4 Fluxograma para la determinación de la estabilidad.

a.- Comparación con las especificaciones de la USP 35:

La estabilidad fue determinada haciendo una comparación de los resultados obtenidos en la determinación cuantitativa de principio activo durante todo el periodo de estudio con las especificaciones establecidos por la USP 35, verificando que los resultados obtenidos tanto de concentración de pH y densidad no estén fuera de las mismas, también se tomaron en cuenta el aspecto organoléptico de las muestras.

Para la determinación de estabilidad se considero las siguientes especificaciones que se muestra en la tabla N° 2.2.

TABLA N° 2.2 Especificaciones dadas por la USP 35.

Ensayo	Especificaciones para dosis pediátrica	Especificaciones para dosis adulta
Descripción Organoléptica	Suspensión uniforme de color ligeramente crema, de sabor agradable con olor a vainilla	Suspensión uniforme de color ligeramente crema, de sabor agradable con olor a vainilla
pH	5 – 6.5	5 – 6.5
Densidad	1.02 – 1.28 g/mL a 25° C	1.02 – 1.28 g/mL a 25° C
Concentración de Sulfametoxazol	180 – 220 mg/5 mL	360 – 440 mg/5 mL

Concentración de Trimetoprima	36 – 44 mg/5 mL	72 – 88 mg/5 mL
--------------------------------------	-----------------	-----------------

Fuente: Propia

2.6.3 Determinación de la vida útil en anaquel.

En la figura 2.5 se muestra el fluxograma para la determinación de la vida útil en anaquel, utilizando el software estadístico STATGRAPHICS

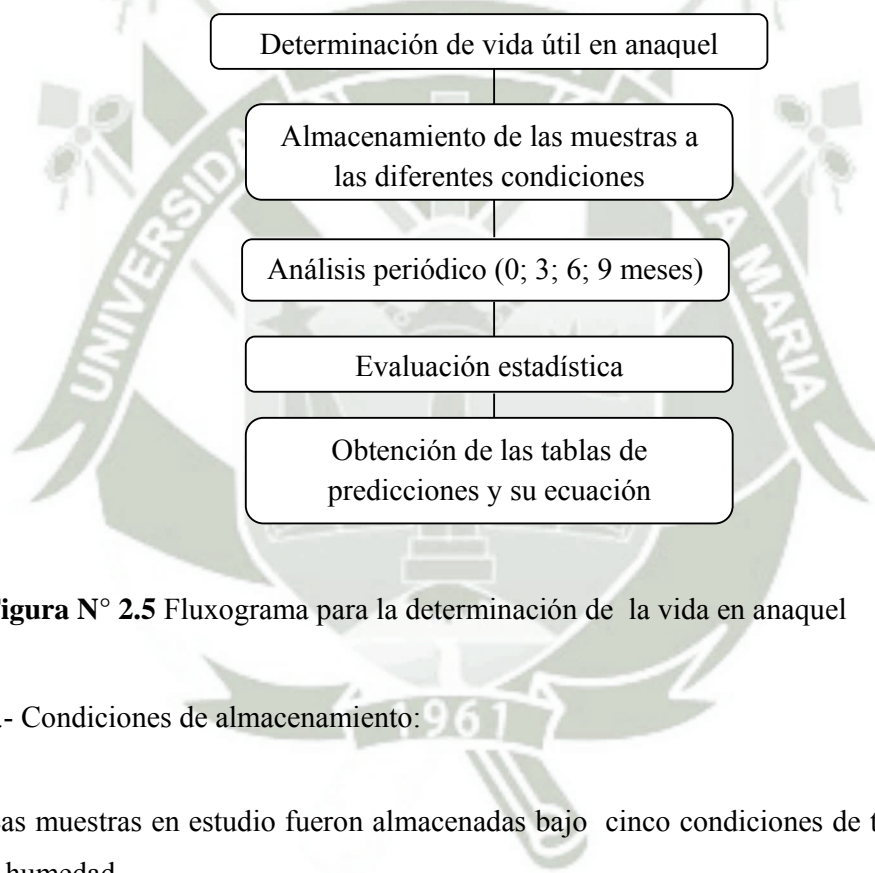


Figura N° 2.5 Fluxograma para la determinación de la vida en anaquel

a.- Condiciones de almacenamiento:

Las muestras en estudio fueron almacenadas bajo cinco condiciones de temperatura y humedad.

TABLA N° 1.2 Condiciones de almacenamiento para estudios de estabilidad

Tipo de Estudio	Temperatura °C	Humedad Relativa %
Congelación	-20 °C +/- 5°C	No especifica

Refrigeración	5 °C +/- 3°C	No específica
Temperatura Ambiente Controlada	20 °C +/- 3°C	35 % +/- 5 %.
A Largo Plazo	30 °C +/- 2°C	65 % +/- 5 %
Acelerado	40 °C +/- 2°C	75 % +/- 5 %

Fuente: Directiva Sanitaria N° 031 MINSA/DIGEMID V 0.1 Directiva Sanitaria que reglamenta los estudios de Estabilidad de los Medicamentos

b.- Análisis periódico de las muestras:

Se analizó una muestra por lote y por cada condición de almacenamiento a los 0; 3, 6 y 9 meses para determinar su concentración, pH y densidad, haciendo un total de 240 frascos de polietileno de 60 mL cada uno.

c.- Evaluación estadística:

La FDA indica que la degradación es lineal y para evaluar los tres lotes se hace uso de test de ANCOVA es por eso que los resultados de concentración obtenidos en los 9 meses de estudio fueron llevados al software estadístico STATGRAPHICS donde pudimos aplicar el test ANCOVA, primero colocando los datos en las columnas correspondientes y luego se escogió del menú de barra de tareas Relate; One Factor; Comparison of Regression; Lines, como se muestra en la Figura 2.10.

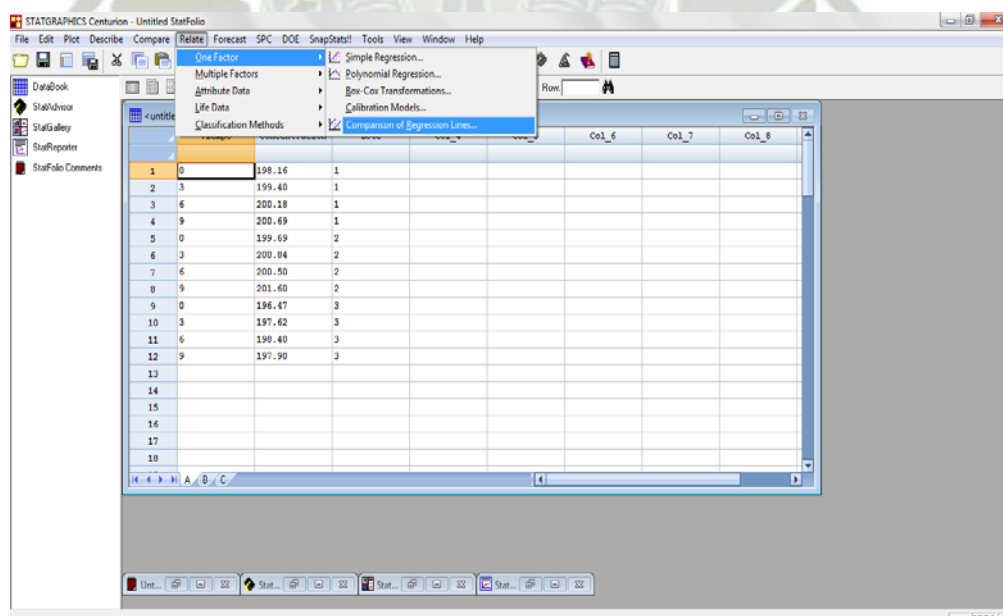


Figura 2.10: Software estadístico STATGRAPHICS (Regresión Lineal)

Se tuvo que usar la opción del software estadístico que permite asumir pendientes iguales, como se muestra en la Figura N° 2.11.

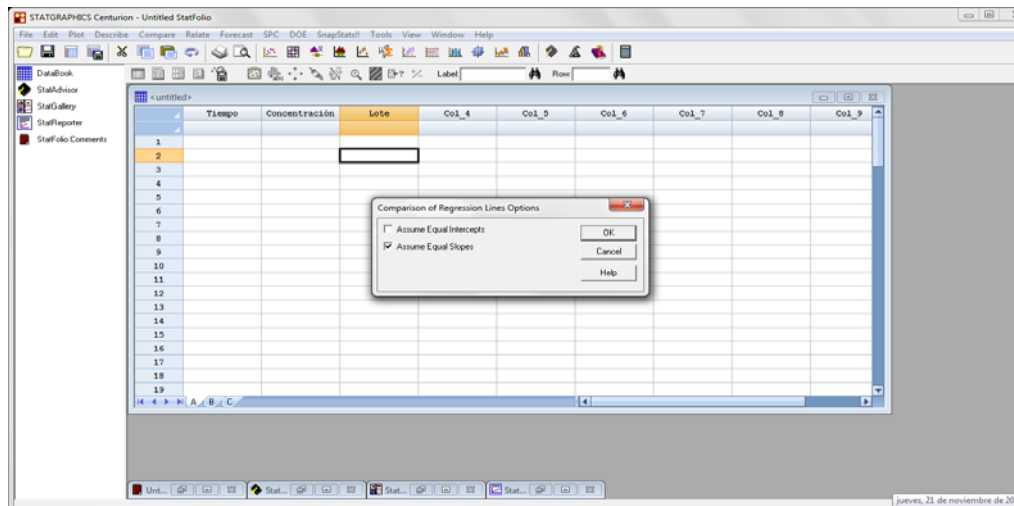


Figura 2.11: Software estadístico STATGRAPHICS (asumir que las pendientes son iguales)

d.- Obtención de las tablas de predicciones y su ecuación:

En el software estadístico Statgraphics tenemos una opción para poder saber el tiempo de vida útil en anaquel mediante la tabla de predicciones como se muestra en la figura N°2.12

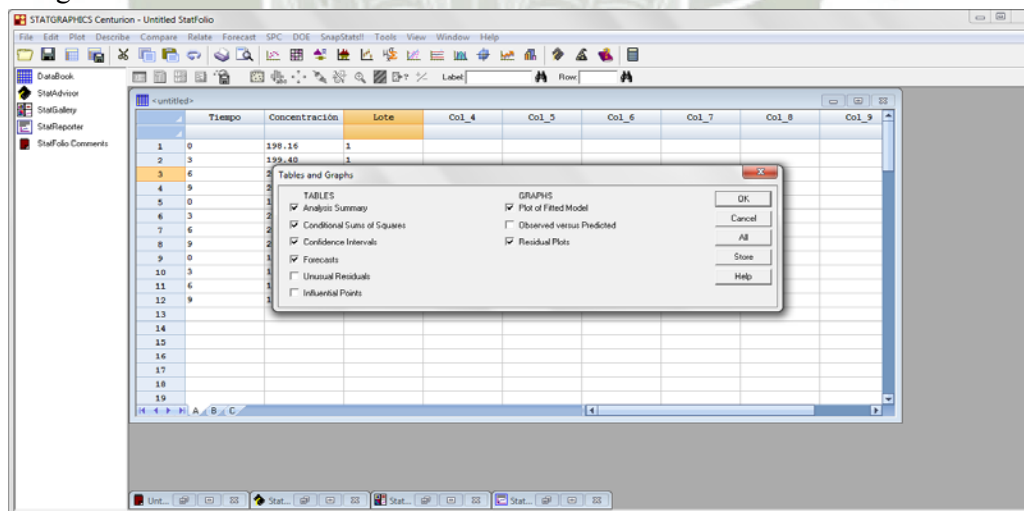


Figura N°2.12 Opción para obtener la tabla de predicciones

Luego de obtenida la tabla de predicciones el software automáticamente no dió la ecuación correspondiente para poder calcular el tiempo manualmente.



CAPÍTULO III

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 RESULTADOS DE LA CUANTIFICACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS:

Para este estudio se procedió de la siguiente manera:

Se usaron seis lotes de cada laboratorio, tres de cada concentración y estos fueron sometidos a cinco diferentes condiciones de almacenamiento lo que nos dió un total de 60 frascos de polietileno cada uno conteniendo 60 mL, se hicieron un total de 4 ensayos a tiempos 0; 3; 6 y 9 meses

Siguiendo con el procedimiento descrito en el capítulo anterior se hicieron las curvas de calibración forzando los interceptos para tener un coeficiente de correlación cercano a 1.

Tal como se observa en la Figura N° 3.1 y N° 3.2

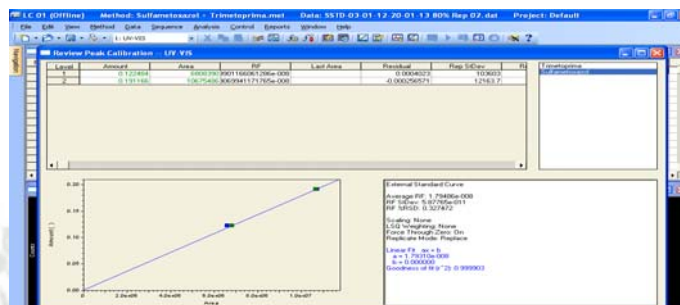


Figura 3.1 Curva de Calibración de Sulfametoxazol

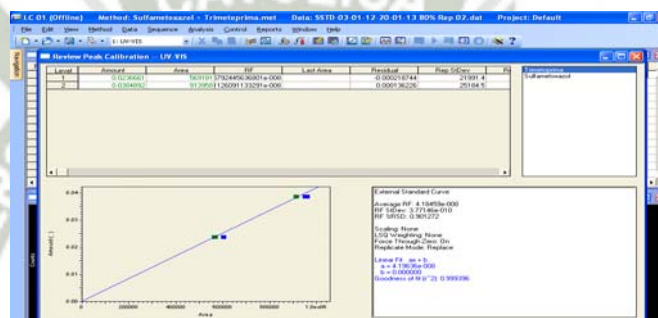


Figura 3.2 Curva de Calibración de Trimetoprima

3.1.3 Cuantificación de los principios activos por HPLC.

En la siguiente figura se muestra el cromatograma que se obtuvo después de una de las inyecciones, donde se observaron dos picos simétricos, el pico que salió a los 3.0 minutos corresponde a la Trimetoprima y el pico de los 7.5 minutos corresponde a Sulfametoxazol, tal como se observa en la Figura N° 3.3.

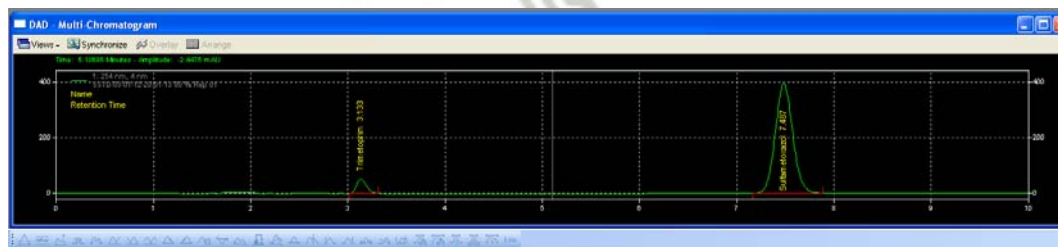


Figura 3.3: Cromatograma de Sulfametoxazol y Trimetoprima.

Finalizando todas las inyecciones se procedió a reprocesar la secuencia colocando las concentraciones de los estándares y los volúmenes de las muestras y así se obtuvieron los resultados de concentración para cada principio activo.

De acuerdo a las normas de la FDA la concentración de los principios activos deben mostrar una degradación, pero en el presente estudio, se mostro tanto una degradación como un incremento de principios activos con el paso del tiempo, lo que se aprecia gráficamente en la Figura 3.4.

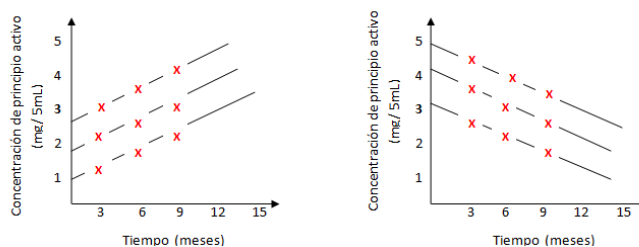


Figura 3.4: Variación de la concentración con respecto al tiempo

Fuente: Propia

En los resultados de concentración obtenidos podemos observar un incremento progresivo en la concentración de sulfametoxazol pero esto es algo poco común ya normalmente los productos sometidos a estudios de estabilidad disminuyen su concentración a través del tiempo como podemos observarlo en el estudio hecho por Paola Lemus de la Universidad de San Carlos de Guatemala en el que hace un estudio de la estabilidad del ambroxol en jarabe en sus dosis adulta y pediátrica. El aumento de la concentración podríamos atribuirlo a tres causas:

- Al tipo de envase utilizado por ambos laboratorios, ya que la USP 35 recomienda que para esta forma farmacéutica debería ser envasado en envases impermeables, resistentes a la luz (vidrio) pero las muestras en estudio estaban contenidas en frascos de polietileno y este tipo de envase tiene una desventaja que es la permeabilidad bidimensional
- A que alguno de los componentes de la suspensión estén interfiriendo al momento de la corrida y hagan que el pico sea más grande.
- A algún problema en el proceso de fabricación de los productos, alguno de estos tres factores podrían estar ocasionando este tipo de comportamiento

En cuanto al comportamiento de la trimetoprima podemos observar una degradación progresiva normal, debido al paso del tiempo.

Haciendo una revisión en los documentos del área de estabilidad de control de calidad del laboratorio alternativo pudimos observar que sus medicamentos en forma farmacéutica de suspensiones muestran un comportamiento muy variable en cuanto a concentración durante el estudio mientras que los jarabes son menos variables, es por eso que podríamos decir que hay un problema al momento de la fabricación o envasado de las mismos.

3.2 RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE LA ESTABILIDAD:

Las muestras fueron sometidas a cinco condiciones de almacenamiento, las que se muestran en el capítulo anterior en la tabla N° 1.2:

El modelo que se tomó en cuenta para la obtención de los resultados de la estabilidad de ambos laboratorios están especificados en la tabla N° 3.1

TABLA 3.1 Resultados de estabilidad

Ensayo	Mes 00	Mes 03	Mes 06	Mes 09
Organoléptico	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
pH (5.0 – 6.5)	Resultado dentro de especificación	Resultado dentro de especificación	Resultado dentro de especificación	Resultado dentro de especificación
Densidad (1.02 – 1.28 g/mL a 25°C)	Resultado dentro de especificación	Resultado dentro de especificación	Resultado dentro de especificación	Resultado dentro de especificación
Determinación Cuantitativa (90.0-110.0%)	Resultado dentro de especificación	Resultado dentro de especificación	Resultado dentro de especificación	Resultado dentro de especificación

Fuente: propia

Los rangos establecidos para las suspensiones se muestran en la tabla N° 2.2 del capítulo anterior.

Para los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación se hicieron cuatro tablas, primero presentamos los resultados del laboratorio innovador y luego los del laboratorio alternativo.

Como podemos observar en la tabla N° 3.2 los resultados para la dosis pediátrica del laboratorio innovador están dentro de los valores establecidos tanto para concentraciones de ambos principios activos como para pH y densidad.

En la Tabla N° 3.3 se observan los resultados para la dosis pediátrica del laboratorio alternativo, los resultados no están fuera de los rangos establecidos.

En la tabla N° 3.4 encontramos los resultados para la dosis adulta del laboratorio innovador, los resultados obtenidos para esta suspensión están dentro de los valores establecidos.

En la tabla N° 3.5 observamos los resultados de la concentración adulta del laboratorio alternativo, encontrándose dentro de los rangos de especificación.

Los resultados de ambos laboratorios obtenidos durante los nueve meses de estudio muestran estabilidad ya que se encuentran dentro de las especificaciones USP, a pesar de que los fabricantes han considerado como envase al frasco de polietileno mientras que la USP nos recomienda que el envase a utilizar sea envase impermeable, resistente a la luz.

Para el estudio de estabilidad se tomó en cuenta sólo la concentración de los principios activos debido a que los resultados de las características organolépticas, pH y densidad no son muy relevantes, ya que en estudios anteriores realizados por el laboratorio alternativo se demostró que los resultados para los ensayos antes mencionadas no muestran una diferencia significativa con respecto a las especificaciones.

Tabla N° 3. 2
Resultados del estudio de estabilidad de sulfametoxazol 200 mg/5 mL y trimetoprima 40 mg/5 mL del laboratorio innovador

	Tiempo (meses)	Congelación		Refrigeración		Temperatura Ambiente Controlada		A Largo Plazo		Acelerado	
		Sulfame toxazol (mg/5 mL)	Trime toprimina (mg/5 mL)	Sulfame toxazol (mg/5 mL)	Trime toprimina (mg/5 mL)	Sulfame toxazol (mg/5 mL)	Trime toprimina (mg/5 mL)	Sulfame toxazol (mg/5 mL)	Trime toprimina (mg/5 mL)	Sulfame toxazol (mg/5 mL)	Trime toprimina (mg/5 mL)
Lote 1	0	198.16	41.47	198.16	41.47	198.16	41.47	198.16	41.47	198.16	41.47
	3	199.40	41.56	198.39	41.35	199.14	41.30	199.12	41.34	200.12	41.14
	6	200.18	41.31	199.08	41.16	199.84	41.15	200.16	41.23	202.42	40.85
	9	200.69	41.36	199.72	41.99	200.40	40.96	200.90	41.08	204.44	40.49
Lote 2	0	199.69	40.53	199.69	40.53	199.69	40.53	199.69	40.53	199.69	40.53
	3	200.84	40.61	200.38	40.43	200.44	40.43	198.02	41.90	202.46	40.17
	6	200.50	40.42	200.92	40.37	200.04	40.24	197.78	41.98	204.70	39.84
	9	201.60	40.17	201.14	40.22	200.58	40.08	197.24	42.11	206.80	39.42
Lote 3	0	196.47	39.35	196.47	39.35	196.47	39.35	196.47	39.35	196.47	39.35
	3	197.62	39.31	197.24	39.27	197.22	39.25	196.96	39.26	199.06	39.00
	6	198.40	39.50	197.48	39.21	198.02	39.10	197.48	39.13	201.54	38.70
	9	197.90	39.30	198.40	39.08	198.52	38.94	197.90	39.02	203.72	38.29

Fuente: propia

Tabla N° 3.3
Resultados del estudio de estabilidad de sulfametoxazol 200 mg/5 mL y trimetoprima 40 mg/5 mL del laboratorio alternativo

Tiempo (meses)	Congelación		Refrigeración		Temperatura Ambiente Controlada		A Largo Plazo		Acelerado	
	Sulfametoxazol (mg/5 mL)	Trimetoprima (mg/5 mL)	Sulfametoxazol (mg/5 mL)	Trimetoprima (mg/5 mL)	Sulfametoxazol (mg/5 mL)	Trimetoprima (mg/5 mL)	Sulfametoxazol (mg/5 mL)	Trimetoprima (mg/5 mL)	Sulfametoxazol (mg/5 mL)	Trimetoprima (mg/5 mL)
Lote 1	0	210.16	210.16	40.70	210.16	40.70	210.16	40.70	210.16	40.70
	3	211.96	40.29	211.10	40.67	210.98	40.45	211.30	214.02	40.30
	6	213.20	40.03	212.66	40.42	211.86	40.31	212.18	213.54	39.96
	9	214.58	39.68	214.32	40.12	212.62	40.14	213.18	216.90	40.09
Lote 2	0	198.44	42.06	198.44	42.06	198.44	42.06	198.44	198.44	42.06
	3	200.12	42.15	199.40	41.81	199.38	41.83	199.72	202.14	41.54
	6	201.38	41.78	200.10	41.60	201.10	41.55	200.76	205.72	41.16
	9	202.08	41.50	201.20	41.36	201.18	41.30	201.12	205.34	41.26
Lote 3	0	200.18	39.84	200.18	39.84	200.18	39.84	200.18	200.18	39.84
	3	201.32	40.06	201.06	39.84	201.44	39.72	201.36	202.46	39.46
	6	202.50	39.75	201.38	39.70	202.46	39.54	202.30	204.24	39.12
	9	203.78	39.40	203.80	39.58	203.46	38.38	203.28	206.08	38.82

Fuente: propia

Tabla N° 3.4
Resultados del estudio de estabilidad de sulfametoxazol 400 mg/5 mL y trimetoprima 80 mg/5 mL del laboratorio innovador

	Tiempo (meses)	Congelación		Refrigeración		Temperatura Ambiente Controlada		A Largo Plazo		Acelerado	
		Sulfametoxazol (mg/5ml)	Trimetoprima (mg/5ml)	Sulfametoxazol (mg/5ml)	Trimetoprima (mg/5ml)	Sulfametoxazol (mg/5ml)	Trimetoprima (mg/5ml)	Sulfametoxazol (mg/5ml)	Trimetoprima (mg/5ml)	Sulfametoxazol (mg/5ml)	Trimetoprima (mg/5ml)
Lote 1	0	403.04	79.89	403.04	79.89	403.04	79.89	403.04	79.89	403.04	79.89
	3	403.80	80.06	403.56	80.10	403.48	80.11	404.48	80.16	406.40	80.59
	6	404.64	80.28	404.40	80.34	404.20	80.31	405.80	80.54	410.04	81.37
	9	405.08	80.53	405.00	80.58	404.84	80.56	406.96	80.85	413.60	82.04
Lote 2	0	401.32	80.64	401.32	80.64	401.32	80.64	401.32	80.64	401.32	80.64
	3	401.84	80.89	402.16	80.84	401.92	80.86	402.44	80.79	404.72	81.30
	6	403.00	81.15	402.96	81.02	402.40	81.03	403.68	81.00	408.44	81.97
	9	403.92	81.38	403.52	81.18	402.92	81.22	405.04	81.26	411.68	82.60
Lote 3	0	399.91	80.01	399.91	80.01	399.91	80.01	399.91	80.01	399.91	80.01
	3	400.88	80.23	400.64	80.22	400.48	81.05	400.88	80.23	403.16	80.60
	6	401.72	80.48	401.56	80.38	400.92	81.27	402.12	80.49	406.92	81.29
	9	402.76	80.69	402.32	80.60	401.36	81.47	403.28	80.77	410.48	81.94

Fuente: propia

Tabla N° 3.5
Resultados del estudio de estabilidad de sulfametoxazol 400 mg/5 mL y trimetoprima 80 mg/5 mL del laboratorio alternativo

Tiempo (meses)	Congelación		Refrigeración		Temperatura Ambiente Controlada		A Largo Plazo		Acelerado	
	Sulfametoxazol (mg/5 mL)	Trimetoprima (mg/5 mL)	Sulfametoxazol (mg/5 mL)	Trimetoprima (mg/5 mL)	Sulfametoxazol (mg/5 mL)	Trimetoprima (mg/5 mL)	Sulfametoxazol (mg/5 mL)	Trimetoprima (mg/5 mL)	Sulfametoxazol (mg/5 mL)	Trimetoprima (mg/5 mL)
Lote 1	0	419.65	419.65	79.25	419.65	79.25	419.65	79.25	419.65	79.25
	3	419.20	79.47	421.16	79.30	421.16	79.50	420.64	424.20	80.03
	6	420.92	79.40	422.88	70.30	422.92	79.78	422.48	427.56	80.85
	9	422.28	79.66	423.96	70.69	424.36	80.11	423.92	431.44	81.54
Lote 2	0	392.18	78.87	392.18	78.87	392.18	78.87	392.18	392.18	78.87
	3	391.72	79.18	393.16	79.03	393.44	79.22	394.12	395.96	79.62
	6	393.60	79.10	393.84	79.32	395.08	79.52	395.56	400.80	80.38
	9	394.76	79.28	395.20	79.63	396.52	79.75	396.88	404.24	81.07
Lote 3	0	410.23	82.58	410.23	82.58	410.23	82.58	410.23	410.23	82.58
	3	409.64	82.53	411.12	82.86	411.48	82.85	411.52	414.52	83.30
	6	411.68	82.84	412.44	83.11	413.13	83.15	412.92	418.48	84.06
	9	413.44	83.21	413.68	83.26	414.56	83.38	414.80	423.44	84.89

Fuente: propia

3.3 RESULTADOS DEL TIEMPO DE VIDA ÚTIL EN ANAQUEL

Los resultados de concentración obtenidos fueron evaluados estadísticamente aplicando ANCOVA (análisis de Covarianza), en los que como covariado se tiene al tiempo y como variable dependiente a la concentración de Sulfametoxazol y Trimetoprima.

3.3.1 Procedimiento estadístico Statgraphics.

En el siguiente estudio se evaluaron los siguientes parámetros:

1. Concentración a lo largo del tiempo
2. Uniformidad de interceptos
3. Uniformidad de pendientes

De estos tres parámetros el análisis estadístico de la tabla de la prueba ANCOVA indica lo siguiente:

1. si $p > 0.05$ indica que la concentración no varía con respecto al tiempo
2. si $p > 0.05$ indica que las concentraciones iniciales son equivalentes
3. si $p > 0.05$ indica que la degradación de los lotes se comporta de manera uniforme

* Los valores de $p < 0.05$ indican lo contrario

De los resultados que se obtuvieron luego de realizar el test ANCOVA para cada lote, algunos de ellos nos dieron como resultado que las pendientes fueron diferentes entonces se usó la opción del software que nos permite asumir que las pendientes son iguales para que los resultados sean las equivalentes (Anexos 2-121)

Este software estadístico permitió calcular el tiempo de vida útil en anaquel a través de la tabla de predicciones a un nivel de confianza del 95%.

Para las tablas de predicción obtenidas, tenemos:

Para el laboratorio innovador en su concentración pediátrica:

La tabla N° 3.6 muestra un tiempo de vida útil en anaquel de 36 meses para sulfametoxazol y la tabla N° 3.7 muestra una vida útil de 36 meses para trimetoprima para la condición de congelación.

La tabla N° 3.8 muestra un tiempo de vida útil en anaquel de 36 meses para sulfametoxazol y la tabla N° 3.9 muestra una vida útil de 36 meses para trimetoprima a condiciones de refrigeración.

La tabla N° 3.10 muestra un tiempo de vida útil en anaquel de 36 meses para sulfametoxazol y la tabla N° 3.11 muestra una vida útil de 36 meses para trimetoprima a condiciones de temperatura ambiente controlada

La tabla N° 3.12 muestra un tiempo de vida útil en anaquel de 36 meses para sulfametoxazol y la tabla N° 3.13 muestra una vida útil de 36 meses para trimetoprima a condiciones a largo plazo

La tabla N° 3.14 muestra un tiempo de vida útil en anaquel de 12 meses para sulfametoxazol y la tabla N° 3.15 muestra una vida útil de 12 meses para trimetoprima a condiciones acelerado, debido a que a los 36 meses sobrepasa del 5% permitido.

Para el laboratorio alternativo en su concentración pediátrica:

La tabla N° 3.16 muestra un tiempo de vida útil en anaquel de 24 meses para sulfametoxazol y la tabla N° 3.17 muestra una vida útil de 24 meses para trimetoprima a condiciones de congelación debido a que a los 36 meses sobrepasa del 5% permitido.

La tabla N° 3.18 muestra un tiempo de vida útil en anaquel de 24 meses para sulfametoxazol y la tabla N° 3.19 muestra una vida útil de 36 meses para trimetoprima a condiciones de refrigeración, debido a que la sulfametoxazol a los 36 meses sobrepasa del 5% permitido.

La tabla N° 3.20 muestra un tiempo de vida útil en anaquel de 24 meses para sulfametoxazol y la tabla N° 3.21 muestra una vida útil de 18 meses para trimetoprima. a condiciones de temperatura ambiente controlada.

La tabla N° 3.22 muestra un tiempo de vida útil en anaquel de 24 meses para sulfametoxazol y la tabla N° 3.23 muestra una vida útil de 24 meses para trimetoprima. a condiciones a largo plazo, debido a a los 36 meses sobrepasa del 5% permitido.

La tabla N° 3.24 muestra un tiempo de vida útil en anaquel de 12 meses para sulfametoxazol y la tabla N° 3.25 muestra una vida útil de 12 meses para trimetoprima a condiciones acelerado, debido a los 36 meses sobrepasa del 5% permitido.

Para el laboratorio innovador en su concentración adulta:

La tabla N° 3.26 muestra un tiempo de vida útil en anaquel de 36 meses para sulfametoxazol y la tabla N° 3.27 muestra una vida útil de 36 meses para trimetoprima a condiciones de congelación.

La tabla N° 3.28 muestra un tiempo de vida útil en anaquel de 36 meses para sulfametoxazol y la tabla N° 3.29 muestra una vida útil de 36 meses para trimetoprima a condiciones de refrigeración.

La tabla N° 3.30 muestra un tiempo de vida útil en anaquel de 36 meses para sulfametoxazol y la tabla N° 3.31 muestra una vida útil de 36 meses para trimetoprima a condiciones de temperatura ambiente controlada.

La tabla N° 3.32 muestra un tiempo de vida útil en anaquel de 36 meses para sulfametoxazol y la tabla N° 3.33 muestra una vida útil de 36 meses para trimetoprima a condiciones de refrigeración a largo plazo.

La tabla N° 3.34 muestra un tiempo de vida útil en anaquel de 12 meses para sulfametoxazol y la tabla N° 3.35 muestra una vida útil de 12 meses para trimetoprima a condiciones acelerado, debido a los 36 meses sobrepasa del 5% permitido.

Para el laboratorio alternativo en su concentración adulta:

La tabla N° 3.36 muestra un tiempo de vida útil en anaquel de 36 meses para sulfametoxazol y la tabla N° 3.37 muestra una vida útil de 36 meses para trimetoprima a condiciones de congelación.

La tabla N° 3.38 muestra un tiempo de vida útil en anaquel de 36 meses para sulfametoxazol y la tabla N° 3.39 muestra una vida útil de 36 meses para trimetoprima. a condiciones de refrigeración.

La tabla N° 3.40 muestra un tiempo de vida útil en anaquel de 36 meses para sulfametoxazol y la tabla N° 3.41 muestra una vida útil de 36 meses para trimetoprima. a condiciones de temperatura ambiente controlada.

La tabla N° 3.42 muestra un tiempo de vida útil en anaquel de 36 meses para sulfametoxazol y la tabla N° 3.43 muestra una vida útil de 36 meses para trimetoprima. a condiciones a largo plazo.

La tabla N° 3.44 muestra un tiempo de vida útil en anaquel de 12 meses para sulfametoxazol y la tabla N° 3.45 muestra una vida útil de 12 meses para trimetoprima a condiciones acelerado, debido a los 36 meses sobrepasa del 5% permitido.

TABLA N° 3.6

Predicciones Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio de Innovador: Condición – Congelación

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	198.666	197.439	199.893	198.010	199.322
2	199.716	198.489	200.943	199.060	200.372
3	196.656	195.429	197.883	196.000	197.312
36.0					
1	206.198	203.157	209.239	203.339	209.057
2	207.248	204.207	210.289	204.389	210.107
3	204.188	201.147	207.229	201.329	207.047

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} + 0.209222 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

TABLA N° 3.7

Predicciones Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio de Innovador: Condición – Congelación

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	41.516	41.183	41.848	41.338	41.693
2	40.523	40.190	40.856	40.345	40.701
3	39.456	39.123	39.788	39.278	39.633
36.0					
1	40.792	39.967	41.616	40.017	41.566
2	39.799	38.975	40.623	39.024	40.574
3	38.732	37.907	39.556	37.957	39.506

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} + 0.201111 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

TABLA N° 3.8

Predicciones Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio de Innovador: Condición – Refrigeración

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	198.023	197.567	198.479	197.779	198.267
2	199.718	199.262	200.174	199.474	199.962
3	196.583	196.127	197.039	196.339	196.827
36.0					
1	204.539	203.409	205.669	203.477	205.601
2	206.234	205.104	207.364	205.172	207.296
3	203.099	201.969	204.229	202.037	204.161

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} + 0.181 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

TABLA N° 3.9

Predicciones Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Refrigeración

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	41.517	40.860	42.174	41.166	41.868
2	40.412	39.755	41.069	40.060	40.763
3	39.252	38.595	39.909	38.901	39.603
36.0					
1	41.321	39.692	42.950	39.790	42.852
2	40.216	38.587	41.845	38.685	41.747
3	39.056	37.427	40.685	37.525	40.587

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} + 0.0054444 * \text{Tiempo (de vida en anaquel meses)}$$

TABLA N° 3.10

Predicciones Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	198.553	197.538	199.568	198.010	199.096
2	199.356	198.341	200.370	198.813	199.898
3	196.726	195.711	197.740	196.183	197.268
36.0					
1	205.209	202.693	207.725	202.844	207.574
2	206.011	203.496	208.527	203.647	208.376
3	203.381	200.866	205.897	201.017	205.746

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} + 0.184889 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

TABLA N° 3.11

Predicciones Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	41.45	41.381	41.519	41.413	41.487
2	40.55	40.481	40.619	40.513	40.587
3	39.39	39.321	39.459	39.353	39.427
36.0					
1	39.61	39.439	39.781	39.449	39.771
2	38.71	38.539	38.881	38.549	38.871
3	37.55	37.379	37.721	37.389	37.711

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} + 0.0511111 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

TABLA N° 3.12

Predicciones Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – A Largo Plazo

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	199.261	196.513	202.009	197.792	200.730
2	197.858	195.110	200.607	196.390	199.327
3	196.879	194.130	199.627	195.410	198.347
36.0					
1	201.853	195.042	208.664	195.450	208.256
2	200.451	193.640	207.261	194.048	206.853
3	199.471	192.660	206.281	193.068	205.873

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} + 0.072 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

TABLA N° 3.13

Predicciones Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – A Largo Plazo

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	41.159	39.907	42.411	40.490	41.828
2	41.509	40.257	42.761	40.840	42.178
3	39.069	37.817	40.321	38.400	39.738
36.0					
1	42.127	39.025	45.229	39.211	45.043
2	42.477	39.375	45.579	39.561	45.393
3	40.037	36.935	43.139	37.121	42.953

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} + 0.00268889 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

TABLA N° 3.14

Predicciones Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL
Laboratorio Innovador: Condición – Acelerado

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	197.838	197.192	198.484	197.493	198.183
2	199.965	199.319	200.612	199.620	200.311
3	196.751	196.104	197.397	196.405	197.096
36.0					
1	225.414	223.813	227.015	223.909	226.919
2	227.541	225.940	229.143	226.036	229.047
3	224.326	222.725	225.928	222.821	225.832

Fuente: Statgraphics X64

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	197.838	197.192	198.484	197.493	198.183
2	199.965	199.319	200.612	199.620	200.311
3	196.751	196.104	197.397	196.405	197.096
12.0					
1	207.030	206.325	207.735	206.584	207.476
2	209.157	208.453	209.862	208.712	209.603
3	205.943	205.238	206.647	205.497	206.388

Fuente: Statgraphics X64

Concentración (final) = Concentración (tiempo 0) + 0.0766*Tiempo (de vida en anaquel)

TABLA N° 3.15

Predicciones Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Acelerado

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	41.506	41.413	41.599	41.456	41.556
2	40.509	40.416	40.602	40.459	40.558
3	39.354	39.261	39.447	39.303	39.403
36.0					
1	37.358	37.128	37.589	37.141	37.5745
2	36.361	36.130	36.591	36.144	36.577
3	35.206	34.975	35.436	34.989	35.422

Fuente: Statgraphics X64

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	41.506	41.413	41.599	41.456	41.556
2	40.509	40.416	40.602	40.459	40.558
3	39.354	39.261	39.447	39.304	39.403
12.0					
1	40.123	40.021	40.225	40.059	40.188
2	39.126	39.024	39.227	39.062	39.190
3	37.971	37.869	38.072	37.907	38.035

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} + 0.115222 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

TABLA N° 3.16

Predicciones Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Congelación

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	210.542	209.852	211.232	210.173	210.911
2	198.572	197.882	199.262	198.203	198.941
3	200.012	199.322	200.702	199.643	200.381
36.0					
1	226.006	224.297	227.715	224.399	227.613
2	214.036	212.327	215.745	212.429	215.643
3	215.476	213.767	217.185	213.869	217.083

Fuente: Statgraphics X64

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	210.542	209.852	211.232	210.173	210.911
2	198.572	197.882	199.262	198.203	198.941
3	200.012	199.322	200.702	199.643	200.381
24.0					
1	220.851	219.676	222.027	219.831	221.872
2	208.881	207.706	210.057	207.861	209.902
3	210.321	209.146	211.497	209.301	211.342

Fuente: Statgraphics X64

Concentración (final) = Concentración (tiempo 0) + 0.429556*Tiempo (de vida en anaquel)

TABLA N° 3.17

Predicciones Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Congelación

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	40.525	40.069	40.981	40.281	40.769
2	42.223	41.766	42.679	41.979	42.466
3	40.113	39.656	40.569	39.869	40.356
36.0					
1	37.725	36.594	38.856	36.662	38.788
2	39.423	38.292	40.554	38.359	40.486
3	37.313	36.182	38.444	36.249	38.376

Fuente: Statgraphics X64

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	40.525	40.069	40.981	40.281	40.769
2	42.223	41.766	42.679	41.979	42.466
3	40.113	39.656	40.569	39.869	40.356
24.0					
1	38.658	37.881	39.436	37.983	39.334
2	40.356	39.578	41.134	39.680	41.031
3	38.246	37.468	39.024	37.570	38.921

Fuente: Statgraphics X64

Concentración (final) = Concentración (tiempo 0) + 0.0777778*Tiempo (de vida en anaquel)

TABLA N° 3.18

Predicciones Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Refrigeración

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	210.350	209.070	211.630	209.666	211.034
2	198.075	196.795	199.355	197.391	198.759
3	199.895	198.615	201.175	199.211	200.579
36.0					
1	224.030	220.858	227.202	221.048	227.012
2	211.755	208.583	214.927	208.773	214.737
3	213.575	210.403	216.747	210.593	216.557

Fuente: Statgraphics X64

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	210.350	209.070	211.630	209.666	211.034
2	198.075	196.795	199.355	197.391	198.759
3	199.895	198.615	201.175	199.211	200.579
24.0					
1	219.470	217.289	221.651	217.576	221.364
2	207.195	205.014	209.376	205.301	209.089
3	209.015	206.834	211.196	207.121	210.909

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} + 0.38 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

TABLA N° 3.19

Predicciones Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Refrigeración

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	40.739	40.469	41.008	40.595	40.882
2	41.969	41.699	42.238	41.825	42.112
3	40.001	39.732	40.270	39.857	40.145
36.0					
1	38.651	37.984	39.317	38.024	39.278
2	39.881	39.214	40.547	39.254	40.508
3	37.913	37.246	38.580	37.286	38.540

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} - 0.058 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

Tabla N°3.20

Predicciones Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	209.952	209.160	210.744	209.529	210.375
2	198.572	197.780	199.364	198.149	198.995
3	200.432	199.640	201.224	200.009	200.855
36.0					
1	221.576	219.614	223.538	219.732	223.420
2	210.196	208.234	212.158	208.352	212.040
3	212.056	210.094	214.018	210.212	213.900

Fuente: Statgraphics X64

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	209.952	209.160	210.744	209.529	210.375
2	198.572	197.780	199.364	198.149	198.995
3	200.432	199.640	201.224	200.009	200.855
24.0					
1	217.701	216.352	219.05	216.530	218.873
2	206.321	204.972	207.670	205.150	207.493
3	208.181	206.832	209.530	207.010	209.353

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} + 0.323889 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

TABLA N° 3.21

Predicciones Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	40.847	40.154	41.540	40.476	41.218
2	42.132	41.439	42.825	41.761	42.503
3	39.817	39.124	40.510	39.446	40.188
36.0					
1	37.271	35.553	38.990	35.656	38.887
2	38.556	36.838	40.274	36.941	40.172
3	36.241	34.523	37.9600	34.626	37.85

Fuente: Statgraphics X64

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	40.847	40.154	41.540	40.476	41.218
2	42.132	41.439	42.825	41.761	42.503
3	39.817	39.124	40.510	39.446	40.188
18.0					
1	39.059	38.114	40.004	38.318	39.800
2	40.344	39.399	41.289	39.603	41.085
3	38.029	37.084	38.974	37.288	38.770

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración}_{(\text{final})} = \text{Concentración}_{(\text{tiempo } 0)} - 0.0993333 * \text{Tiempo}_{(\text{de vida en anaquel})}$$

TABLA N° 3.22

Predicciones Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – A Largo Plazo

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	210.242	209.728	210.756	209.967	210.517
2	198.547	198.033	199.061	198.272	198.822
3	200.317	199.803	200.831	200.042	200.592
36.0					
1	221.946	220.673	223.219	220.749	223.143
2	210.251	208.978	211.524	209.054	211.448
3	212.021	210.748	213.294	210.824	213.218
		95.00%		95.00%	

Fuente: Statgraphics X64

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	210.242	209.728	210.756	209.967	210.517
2	198.547	198.033	199.061	198.272	198.822
3	200.317	199.803	200.831	200.042	200.592
24.0					
1	218.045	217.169	218.920	217.284	218.805
2	206.350	205.474	207.225	205.589	207.110
3	208.120	207.244	208.995	207.359	208.880

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración}_{(\text{final})} = \text{Concentración}_{(\text{tiempo } 0)} + 0.325111 * \text{Tiempo}_{(\text{de vida en anaquel})}$$

TABLA N° 3.23

Predicciones Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – A Largo Plazo

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	40.672	40.428	40.915	40.542	40.802
2	42.074	41.831	42.317	41.944	42.204
3	39.992	39.748	40.235	39.862	40.122
36.0					
1	38.460	37.857	39.062	37.893	39.026
2	39.862	39.259	40.465	39.295	40.429
3	37.780	37.177	38.382	37.213	38.346

Fuente: Statgraphics X64

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	40.672	40.428	40.915	40.542	40.802
2	42.074	41.831	42.317	41.944	42.204
3	39.992	39.748	40.235	39.862	40.122
24.0					
1	39.197	38.782	39.611	38.837	39.557
2	40.599	40.185	41.014	40.239	40.959
3	38.517	38.102	38.931	38.157	38.877

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración}_{(\text{final})} = \text{Concentración}_{(\text{tiempo } 0)} - 0.0614444 * \text{Tiempo}_{(\text{de vida en anaquel})}$$

TABLA N° 3.24

Predicciones Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Acelerado

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	210.480	207.570	213.390	208.925	212.035
2	199.735	196.825	202.645	198.180	201.290
3	200.065	197.155	202.975	198.510	201.620
36.0					
1	235.880	228.668	243.092	229.100	242.660
2	225.135	217.923	232.347	218.355	231.915
3	225.465	218.253	232.677	218.685	232.245

Fuente: Statgraphics X64

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	210.480	207.570	213.390	208.925	212.035
2	199.735	196.825	202.645	198.180	201.290
3	200.065	197.155	202.975	198.510	201.620
12.0					
1	218.947	215.772	222.122	216.939	220.955
2	208.202	205.027	211.377	206.194	210.210
3	208.532	205.357	211.707	206.524	210.540

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} + 0.705556 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

TABLA N° 3.25

Predicciones Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Acelerado

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	40.680	40.228	41.132	40.438	40.922
2	41.923	41.470	42.375	41.681	42.164
3	39.728	39.275	40.1800	39.486	39.969
36.0					
1	37.340	36.219	38.461	36.286	38.394
2	38.583	37.461	39.704	37.528	39.637
3	36.388	35.266	37.509	35.333	37.442

Fuente: Statgraphics X64

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	40.680	40.228	41.132	40.438	40.922
2	41.923	41.470	42.375	41.681	42.164
3	39.728	39.275	40.180	39.486	39.969
12.0					
1	39.567	39.073	40.060	39.256	39.879
2	40.809	40.316	41.303	40.497	41.121
3	38.614	38.121	39.108	38.302	38.926

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} - 0.0927778 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

TABLA N° 3.26

Predicciones Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Congelación

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	402.874	402.354	403.395	402.596	403.153
2	401.254	400.734	401.775	400.976	401.533
3	400.052	399.532	400.572	399.774	400.330
36.0					
1	412.998	411.709	414.288	411.787	414.210
2	411.378	410.089	412.668	410.167	412.590
3	410.176	408.887	411.465	408.964	411.388

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} + 0.281222 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

TABLA N° 3.27

Predicciones Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Congelación

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	79.845	79.777	79.913	79.808	79.881
2	80.670	80.602	80.738	80.633	80.706
3	80.007	79.939	80.075	79.971	80.043
36.0					
1	82.609	82.440	82.777	82.450	82.767
2	83.434	83.265	83.602	83.275	83.592
3	82.771	82.602	82.940	82.613	82.930

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} + 0.0767778 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

TABLA N° 3.28

Predicciones Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Refrigeración

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	402.886	402.587	403.186	402.726	403.047
2	401.376	401.077	401.676	401.216	401.537
3	399.994	399.694	400.294	399.834	400.154
36.0					
1	411.794	411.052	412.537	411.097	412.492
2	410.284	409.542	411.027	409.587	410.982
3	408.902	408.160	409.644	408.204	409.600

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} + 0.247444 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

TABLA N° 3.29

Predicciones Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Refrigeración

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	79.926	79.838	80.014	79.879	79.973
2	80.618	80.530	80.706	80.571	80.665
3	80.001	79.913	80.089	79.954	80.048
36.0					
1	82.342	82.123	82.560	82.136	82.547
2	83.034	82.816	83.252	82.829	83.239
3	82.417	82.198	82.635	82.211	82.622

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} + 0.0671111 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

TABLA N° 3.30

Predicciones Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	403.080	402.826	403.335	402.944	403.217
2	401.330	401.076	401.585	401.194	401.467
3	399.858	399.603	400.113	399.722	399.994
36.0					
1	409.556	408.925	410.188	408.963	410.150
2	407.806	407.175	408.438	407.213	408.400
3	406.334	405.703	406.965	405.741	406.927

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} + 0.179889 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

TABLA N° 3.31

Predicciones Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	79.782	79.151	80.412	79.445	80.118
2	80.502	79.871	81.132	80.165	80.838
3	80.514	79.884	81.144	80.177	80.851
36.0					
1	83.270	81.708	84.831	81.801	84.738
2	83.990	82.428	85.551	82.521	85.458
3	84.002	82.440	85.564	82.534	85.470

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} + 0.0968889 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

TABLA N° 3.32

Predicciones Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – A Largo Plazo

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	403.229	402.887	403.570	403.046	403.411
2	401.279	400.937	401.620	401.096	401.461
3	399.706	399.365	400.047	399.524	399.888
36.0					
1	417.961	417.115	418.806	417.165	418.756
2	416.011	415.165	416.856	415.215	416.806
3	414.438	413.592	415.284	413.643	415.233

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} + 0.409222 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

TABLA N° 3.33

Predicciones Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – A Largo Plazo

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	79.967	79.769	80.164	79.861	80.072
2	80.529	80.332	80.726	80.424	80.635
3	79.982	79.784	80.179	79.876	80.087
36.0					
1	83.115	82.625	83.604	82.655	83.575
2	83.677	83.188	84.166	83.217	84.137
3	83.1300	82.640	83.619	82.670	83.590

Fuente: Statgraphics X64

Concentración (final) = Concentración (tiempo 0) + 0.0874444*Tiempo (de vida en anaquel)

TABLA N° 3.34

Predicciones Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Acelerado

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	402.990	402.661	403.320	402.815	403.166
2	401.260	400.931	401.590	401.085	401.436
3	399.838	399.509	400.167	399.662	400.014
36.0					
1	445.226	444.411	446.042	444.459	445.994
2	443.496	442.681	444.312	442.729	444.264
3	442.074	441.258	442.890	441.307	442.841

Fuente: Statgraphics X64

		95.00%		95.00%	
<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	402.990	402.661	403.320	402.815	403.166
2	401.260	400.931	401.590	401.085	401.436
3	399.838	399.509	400.167	399.662	400.014
12.0					
1	417.069	416.710	417.428	416.842	417.296
2	415.339	414.980	415.698	415.112	415.566
3	413.917	413.557	414.276	413.689	414.144

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} + 0.1.17322 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

TABLA N° 3.35

Predicciones Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Acelerado

		95.00%		95.00%	
<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	79.960	79.818	80.101	79.884	80.035
2	80.615	80.473	80.756	80.539	80.690
3	79.947	79.806	80.088	79.872	80.023
36.0					
1	88.064	87.714	88.414	87.735	88.393
2	88.719	88.369	89.069	88.390	89.048
3	88.051	87.701	88.401	87.722	88.380

Fuente: Statgraphics X64

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	79.960	79.818	80.101	79.884	80.035
2	80.615	80.473	80.756	80.539	80.690
3	79.947	79.806	80.088	79.872	80.023
12.0					
1	82.661	82.507	82.815	82.563	82.758
2	83.316	83.162	83.470	83.218	83.413
3	82.648	82.494	82.802	82.551	82.746

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} + 0.2251 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

TABLA N° 3.36

Predicciones Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Congelación

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	418.967	416.989	420.946	417.910	420.025
2	391.520	389.541	393.499	390.462	392.578
3	409.702	407.724	411.681	408.645	410.760
36.0					
1	431.328	426.423	436.232	426.717	435.938
2	403.880	398.975	408.785	399.269	408.491
3	422.063	417.158	426.967	417.452	426.673

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} + 0.3433 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

TABLA N° 3.37

Tabla de predicciones Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Congelación

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	79.220	78.872	79.567	79.034	79.405
2	78.882	78.534	79.230	78.696	79.068
3	82.565	82.217	82.912	82.379	82.750
36.0					
1	81.024	80.162	81.886	80.213	81.834
2	80.686	79.824	81.548	79.876	81.496
3	84.369	83.507	85.231	83.558	85.179

Fuente: Statgraphics X64

Concentración (final) = Concentración (tiempo 0) + 0.0501*Tiempo (de vida en anaquel)

TABLA N° 3.38

Predicciones Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio de Investigación: Condición – Refrigeración

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	420.109	419.235	420.984	419.642	420.577
2	391.792	390.917	392.667	391.325	392.259
3	410.065	409.19	410.939	409.597	410.532
36.0					
1	434.533	432.366	436.701	432.496	436.571
2	406.216	404.048	408.384	404.178	408.254
3	424.488	422.321	426.656	422.451	426.526

Fuente: Statgraphics X64

Concentración (final) = Concentración (tiempo 0) + 0.4006*Tiempo (de vida en anaquel)

TABLA N° 3.39

Predicciones Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Refrigeración

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	78.776	77.715	79.837	78.209	79.343
2	79.104	78.043	80.165	78.536	79.671
3	82.844	81.783	83.905	82.276	83.411
36.0					
1	79.648	77.018	82.278	77.176	82.120
2	79.976	77.346	82.605	77.504	82.448
3	83.716	81.086	86.345	81.244	86.188

Fuente: Statgraphics X64

Concentración (final) = Concentración (tiempo 0) + 0.0242*Tiempo (de vida en anaquel)

TABLA N° 3.40

Predicciones Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	419.763	419.427	420.099	419.584	419.942
2	392.045	391.710	392.381	391.866	392.225
3	410.090	409.755	410.426	409.911	410.270
36.0					
1	437.839	437.007	438.671	437.057	438.621
2	410.121	409.290	410.953	409.340	410.903
3	428.166	427.335	428.998	427.385	428.948

Fuente: Statgraphics X64

Concentración (final) = Concentración (tiempo 0) + 0.50211*Tiempo (de vida en anaquel)

TABLA N° 3.41

Predicciones Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	79.235	79.151	79.319	79.190	79.280
2	78.915	78.831	78.999	78.870	78.960
3	82.565	82.481	82.649	82.520	82.610
36.0					
1	82.635	82.426	82.844	82.439	82.831
2	82.315	82.106	82.524	82.119	82.511
3	85.965	85.756	86.174	85.769	86.161

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} + 0.0944 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

TABLA N° 3.42

Predicciones Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – A Largo Plazo

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	419.408	418.840	419.975	419.104	419.711
2	392.420	391.853	392.987	392.117	392.723
3	410.102	409.535	410.67	409.799	410.406
36.0					
1	437.528	436.122	438.933	436.206	438.849
2	410.540	409.134	411.946	409.218	411.862
3	428.222	426.817	429.628	426.901	429.544

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} + 0.5033 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

TABLA N° 3.43

Predicciones Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – A Largo Plazo

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	79.246	79.135	79.356	79.186	79.305
2	78.861	78.750	78.971	78.801	78.920
3	82.558	82.447	82.669	82.499	82.617
36.0					
1	82.362	82.087	82.636	82.104	82.620
2	81.977	81.702	82.251	81.719	82.235
3	85.674	85.400	85.948	85.416	85.932

Fuente: Statgraphics X64

Concentración (final) = Concentración (tiempo 0) + 0.0865556*Tiempo (de vida en anaquel)

TABLA N° 3.44

Predicciones Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Acelerado

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	419.545	418.412	420.679	418.939	420.152
2	392.128	390.994	393.262	391.522	392.734
3	410.500	409.367	411.634	409.894	411.107
36.0					
1	468.882	466.071	471.692	466.239	471.524
2	441.464	438.654	444.274	438.822	444.106
3	459.837	457.026	462.647	457.194	462.479

Fuente: Statgraphics X64

<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	419.545	418.412	420.679	418.939	420.152
2	392.128	390.994	393.262	391.522	392.734
3	410.500	409.367	411.634	409.894	411.107
12.0					
1	435.991	434.754	437.228	435.208	436.773
2	408.573	407.336	409.811	407.791	409.356
3	426.946	425.709	428.183	426.163	427.728

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración (final)} = \text{Concentración (tiempo 0)} + 1.3704 * \text{Tiempo (de vida en anaquel)}$$

TABLA N° 3.45

Predicciones Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Acelerado

		95.00%		95.00%	
<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	79.281	79.178	79.384	79.226	79.336
2	78.848	78.745	78.951	78.793	78.903
3	82.571	82.468	82.674	82.516	82.626
36.0					
1	88.377	88.121	88.632	88.137	88.616
2	87.944	87.689	88.199	87.704	88.184
3	91.667	91.411	91.922	91.427	91.906

Fuente: Statgraphics X64

		95.00%		95.00%	
<i>Tiempo</i>	<i>Predicted</i>	<i>Prediction</i>	<i>Limits</i>	<i>Confidence</i>	<i>Limits</i>
<i>Lote</i>	<i>Concentración</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>	<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
0.0					
1	79.281	79.178	79.384	79.226	79.336
2	78.848	78.745	78.951	78.793	78.903
3	82.571	82.468	82.674	82.516	82.626
12.0					
1	82.313	82.200	82.425	82.242	82.384
2	81.880	81.768	81.992	81.809	81.951
3	85.603	85.490	85.715	85.532	85.674

Fuente: Statgraphics X64

$$\text{Concentración}_{(\text{final})} = \text{Concentración}_{(\text{tiempo } 0)} + 0.2526 * \text{Tiempo}_{(\text{de vida en anaquel})}$$

De los resultados obtenidos podemos observar que para el laboratorio alternativo existe diferencia en el tiempo de vida útil en anaquel de sus dos dosis. Esta diferencia podemos atribuirlo al proceso de fabricación, la formulación, materia prima utilizada, debido a que se demostró que para el laboratorio innovador ambas dosis tuvieron el mismo tiempo de vida útil en anaquel.

Revisando estudios anteriores hecho por Paola Lemus de la Universidad de San Carlos de Guatemala en el que hace un estudio de la estabilidad del ambroxol en jarabe en sus dosis adulta y pediátrica, en el pudimos ver que las dos dosis que utilizo no presento diferencia.

CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES

1. Las concentraciones de los principios activos variaron durante todo el periodo de estudio.
2. Ambos laboratorios presentaron estabilidad en las diferentes condiciones de almacenamiento.
3. Las dos dosis del laboratorio innovador y la dosis adulta del laboratorio alternativo, presentan una vida útil en anaquel de 36 meses, sin embargo la dosis pediátrica del laboratorio alternativo presenta una vida útil de 24 meses.

CAPÍTULO V SUGERENCIAS

1. Hacer un estudio al proceso de fabricación desde la compra de materia prima, hasta la obtención del producto terminado.
2. Se recomienda hacer un estudio de estabilidad con el envase recomendado por la USP.
3. Hacer una revisión exhaustiva a la formulación de la dosis pediátrica del laboratorio alternativo para un posterior reajuste.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. BENEITEZ E. Good Manufacturing Practices. La gestión Técnica en la Fabricación de Medicamentos. Madrid 1996,pp.315.
2. BENTLEY DL. J PHARM SCI 59:464,1970.
3. BRITISH PHARMACOPOEIA COMMISSION. BRITISH PHARMACOPOEIA. CAMBRIDGE: Her Majesty's Stationery Office, 1988:845-6, 1001.
4. BRUMFITT W, HAMILTON-MILLER JM (DECEMBER 1993). «Reassessment of the rationale for the combinations of sulphonamides with diaminopyrimidines». J Chemother5 (6): pp. 465–9. PMID8195839.
5. CAMACHO SMA, TORRES SAI, SANZ SMP, ÁLVAREZ GS. Estudio comparativo de diversos métodos para el cálculo de la estabilidad de medicamentos. Ciencia e Industria Farmacéutica 1999;8:17-22
6. CONNORS KA, AMIDON GL, STELLA JV. Chemical Stability of Pharmaceuticals. 2nd ed. Wiley, New York.1986.
7. CUBA. Ministerio de Salud Pública. Guía terapéutica. La Habana: Editorial Orbe, 1981:611-2.
8. CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE, 21 CFR 11
9. DIRECTIVA SANITARIA N°3 – MINS/DIGEMID V.01. Directiva Sanitaria que Reglamenta los Estudios de Estabilidad de los Medicamentos. 25 de Noviembre 2009.
10. GUÍA DE PRESCRIPCIÓN TERAPÉUTICA. INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS AUTORIZADOS EN ESPAÑA. (Revisado el 15 de diciembre 2008)
11. GUÍA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN CHILE. RESOLUCIÓN EXENTA N° 001773. 01.03.2006
12. GUIDELINE FOR SUBMITTING DOCUMENTATION FOR STABILITY OF HUMAN DRUGS AND BIOLOGICS, FDA, Center for Drugs and Biologics. Office of Drugs Research Review. Feb 1987.

13. GUIDELINES FOR STABILITY TESTING OF PHARMACEUTICAL PRODUCTS CONTAINING WELL ESTABLISHED DRUG SUBSTANCE IN CONVENTIONAL DOSAGE FORMS. EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS. THIRTY-FOUR REPORT. WHO Technical Report Series N° 863-1996 Ginebra-Suiza
14. ICH Q1A (R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products. February 2003.
15. ICH Q1C: Stability Testing of New Dosage Forms November 2006.
16. ICH Q1D: Bracketing and Matrixing Design for Stability Testing of New Drug Substance and Products. February 2003.
17. ICH Q1E: Evaluation for Stability Data. February 2003.
18. ICH Q1F: Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV. June 2004.
19. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. Pharmaceutical Development, ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Q8. Noviembre 2005.
20. KENNON L.J PHARM SCI 53:815,1964.
21. LINTNER CJ, ET AL: AM PERFUM COSMET 85(12):31,1970.
22. LINTNER CJ, Quality Control in the Pharmaceutical Industry, vol 2. Academic, New York.141,1973.
23. MARTINDALE W. The extra pharmacopoeia. 28 ed. London: Pharmaceutical Press, 1982:29.
24. MCMINN CS, LINTNER CJ (ORAL PRESENTATION), AphA Acad Pharm Sci MA Ind Pharm Tech Sec, Chicago IL, May 1973
25. MODERN PHARMACEUTICS, BANKER Y RHODES, quimica cinetica y estabilidad de medicamentos, capitulo 6, paginas 144-147.
26. MUNSON JW. Pharmaceutical analysis. Modern methods, part 2: HPLC, theory, instrumentation and pharmaceutical applications. New York: Marcel Dekker, 1984:16-7.

27. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-073-SSA1-2005. Estabilidad de fármacos y medicamentos.
28. QUATTROCCHI OA, ABELAIRA DE ANDRIZZI Z, LABA RF. Introducción a la HPLC. Aplicación y práctica. Buenos Aires: Merck, 1992:115-7.
29. REGLAMENTO PARA LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS REQUERIDOS PARA SU REGISTRO SANITARIO ANTE EL MINISTERIO DE SALUD DE LA REPÚBLICA DE COSTA RICA DECRETO N° 31523- S del 06 de octubre del 2003
30. REQUERIMIENTOS DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD PARA EL REGISTRO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS Y CONOCIDOS. Regulación N° 23-2000 Cuba
31. REMINGTON 20ª Edición Tomo 1 Farmacia, 1144: 1154.
32. SNYDER LR, KIRKLAND JJ. Introduction to the modern liquid chromatography. 2 ed. New York: John Wiley and Sons, 1979:454.
33. VILA JATO, J. L. (1997). Tecnología Farmacéutica. Formas Farmacéuticas. Vol. II, Ed. Síntesis, Madrid.
34. W. GRIM(1998) Drug Development and Industrial Pharmacy 24 24 313-325
35. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth Report. WHO Technical Report Series N° 937.2006.
36. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seven Report. WHO Technical Report Series N° 908.2003.
37. ANALISIS COMPARATIVO DE ESTABILIDAD ACELERADO Y ESTABILIDAD A LARGO PLAZO DE JARABE DE AMBROXOL EN DOS DIFERENTES CONCENTRACIONES, ADULTA Y NIÑOS Presentado por Paola María Lemus González.

INTERNET

38. INSTITUTO MEXICANO DE ECOLOGÍA, PRINCIPIOS DE ESTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS [EN LÍNEA] DISPONIBLE EN: <http://www.ine.gob.mx/publicaciones/libros/127/principios.html>

39. WIKIPEDIA, FÁRMACO [EN LÍNEA] DISPONIBLE EN:
http://es.wikipedia.org/wiki/F%C3%A1rmaco#Importancia_de_estudios_de_estabilidad
40. CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS, LOS MEDICAMENTOS VENCIDOS ¿QUÉ NECESITO SABER? [EN LÍNEA] DISPONIBLE EN: <http://www.fcq.unc.edu.ar/cime/vencimientosII.htm>
41. MINISTERIO DE SALUD DIVISIÓN DE FARMACIA, REGLAMENTO TÉCNICO CENTRO AMERICANO DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO, [EN LÍNEA] DISPONIBLE EN: <http://www.bvpublica.org.ni/doc/farmacia/estabilidad.pdf>



ANEXOS



Anexo N° 1 Protocolo de Estudio de Estabilidad

Protocolo de Estudio de Estabilidad	
Tipo de Estudio	
Producto: Sulfametoxazol mg / 5 mL y Trimetoprima mg / 5 mL Suspensión Oral	
N° / Tipo de Lote	Fecha de Fabricación
Fabricante	Fecha de Expiración
Forma Farmacéutica	Fecha del Periodo de Estudio
Tamaño de Lote / Cantidad	Razón del Estudio
Nombre Comercial	
Sistema Envase Cierre	Envase Primario
	Envase Secundario
Principio Activo	Norma Técnica
RESULTADOS	
PRUEBAS EFECTUADAS	ESPECIFICACIONES
Determinación Cuantitativa	
Sulfametoxazol	90.0 % - 110.0 %
Trimetoprima	90.0 % - 110.0 %
	Mes 00
	Mes 03
	Mes 06
	Mes 09

Responsable de Estabilidad

Jefe de Control de Calidad

Anexo N° 2

Resultados del estudio de estabilidad de sulfametoxazol 200 mg / 5 mL y trimetoprima
40 mg /5 mL del laboratorio innovador bajo Condición – Congelación

	Tiempo (meses)	Sulfametoxazol (180.00-220.00 mg / 5 mL)	Trimetoprima (36.00 – 44.00 mg / 5 mL)
Lote 1	0	198.16	41.47
	3	199.40	41.56
	6	200.18	41.31
	9	200.69	41.36
Lote 2	0	199.69	40.53
	3	200.84	40.61
	6	200.50	40.42
	9	201.60	40.17
Lote 3	0	196.47	39.35
	3	197.62	39.31
	6	198.40	39.50
	9	197.90	39.30

Fuente: Propia

Anexo N° 3

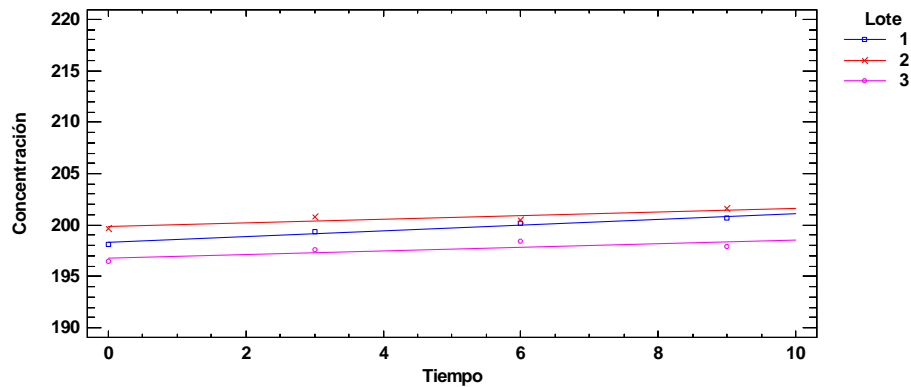
ANCOVA Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio de Innovador: Condición – Congelación

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	5.9095	1	5.9095	27.55	0.0019
Intercepts	19.3416	2	9.6708	45.09	0.0002
Slopes	0.3312	2	0.1656	0.77	0.5031
Model	25.5823	5			

Fuente: Statgraphics X64

Laboratorio de Innovador: Condición - Congelación



Anexo N° 4

ANCOVA Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio de Innovador: Condición – Congelación

Fuente: Statgraphics X64

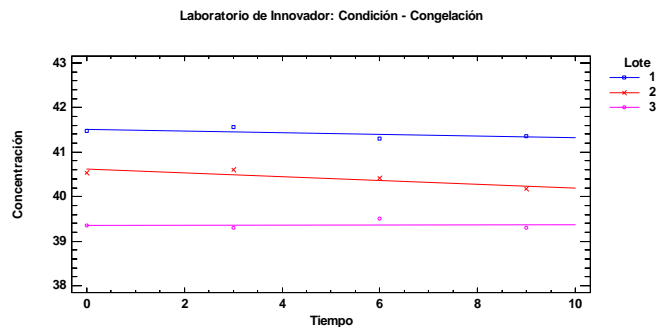
Anexo N° 5

ANCOVA Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio de Innovador: Condición – Congelación

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	0.0546	1	0.0546	4.31	0.0031
Intercepts	8.4910	2	4.2455	335.48	0.0000
Slopes	0.0429	2	0.0215	1.70	0.2606
Model	8.5885	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 6

ANCOVA Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio de Innovador: Condición – Congelación

Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 7

Resultados del estudio de estabilidad de sulfametoxazol 200 mg / 5 mL y trimetoprima 40 mg / 5 mL del laboratorio innovador bajo Condición –Refrigeración

	Tiempo (meses)	Sulfametoxazol (180.00-220.00 mg / 5 mL)	Trimetoprima (36.00 – 44.00 mg/ 5 mL)
Lote 1	0	198.16	41.47
	3	198.39	41.35
	6	199.08	41.16
	9	199.72	41.99
Lote 2	0	199.69	40.53
	3	200.38	40.43
	6	200.92	40.37
	9	201.14	40.22
Lote 3	0	196.47	39.35
	3	197.24	39.27
	6	197.48	39.21
	9	198.40	39.08

Fuente: Propia

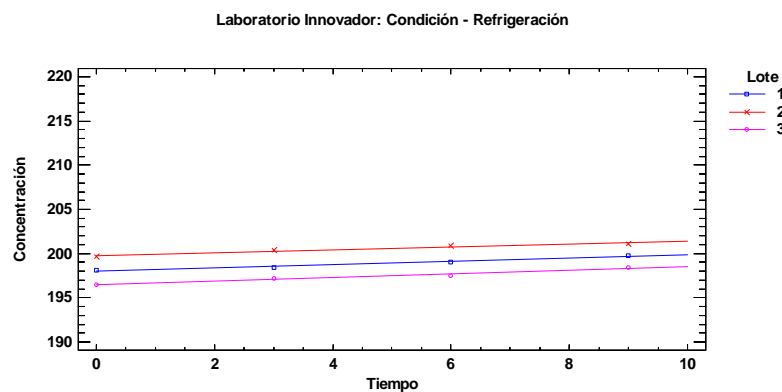
Anexo N° 8

ANCOVA Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Refrigeración

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	4.4227	1	4.4227	139.28	0.0000
Intercepts	19.6998	2	9.8499	310.18	0.0000
Slopes	0.0328	2	0.0164	0.52	0.6213
Model	24.1553	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 9

ANCOVA Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Refrigeración

Fuente: Statgraphics X64

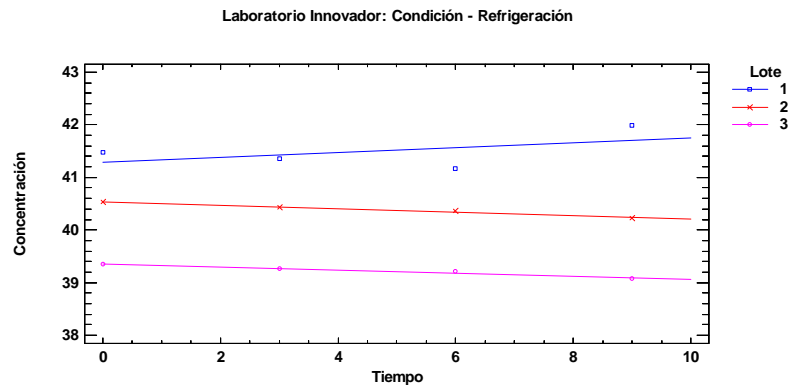
Anexo N° 10

ANCOVA Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Refrigeración

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	0.0040	1	0.0040	0.08	0.0323
Intercepts	10.2625	2	5.1312	107.08	0.0000
Slopes	0.1767	2	0.0883	1.84	0.2376
Model	10.4432	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 11
ANCOVA Trimetoprima 40 mg / 5 mL
Laboratorio Innovador: Condición – Refrigeración
Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 12
Resultados del estudio de estabilidad de Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL y Trimetoprima
40 mg / 5 mL del laboratorio innovador bajo Condición - Temperatura Ambiente Controlada

	Tiempo (meses)	Sulfametoxazol (180.00-220.00 mg / 5 mL)	Trimetoprima (36.00 – 44.00 mg / 5 mL)
Lote 1	0	198.16	41.47
	3	199.14	41.30
	6	199.84	41.15
	9	200.40	40.96
Lote 2	0	199.69	40.53
	3	200.44	40.43
	6	200.04	40.24
	9	200.58	40.08
Lote 3	0	196.47	39.35
	3	197.22	39.25
	6	198.02	39.10
	9	198.52	38.94

Fuente: Propia

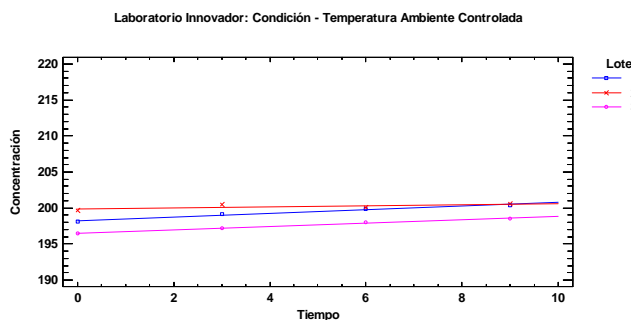
Anexo N° 13

ANCOVA Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	4.6148	1	4.6148	93.46	0.0001
Intercepts	14.5342	2	7.2671	147.18	0.0000
Slopes	0.8108	2	0.4054	8.21	0.0192
Model	19.9598	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 14

ANCOVA Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

Fuente: Statgraphics X64

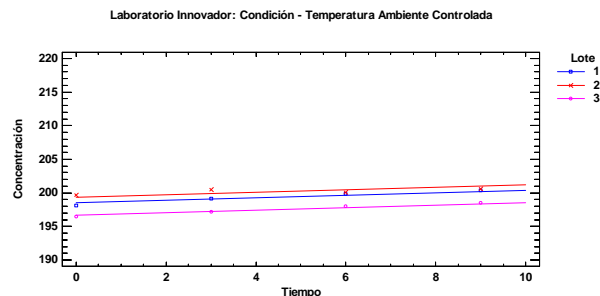
Anexo N° 15

ANCOVA asumiendo pendientes iguales Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	4.6148	1	4.6148	33.35	0.0004
Intercepts	14.5342	2	7.2671	52.52	0.0000
Model	19.1490	3			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 16

ANCOVA asumiendo pendientes iguales Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

Fuente: Statgraphics X64

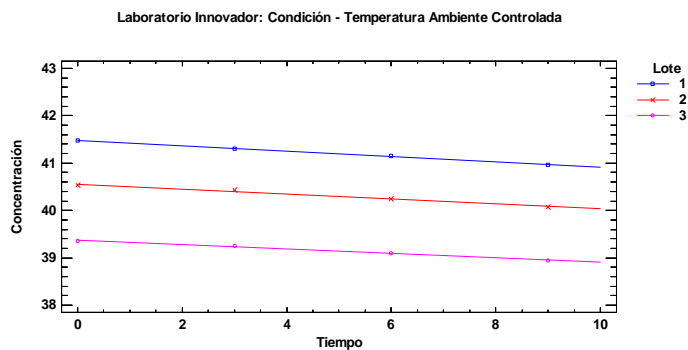
Anexo N° 17

ANCOVA Trimetoprima 40mg / 5mL

Laboratorio Innovador: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	0.3527	1	0.3527	734.72	0.0000
Intercepts	8.5323	2	4.2661	8887.78	0.0000
Slopes	0.0023	2	0.0011	2.35	0.1766
Model	8.8872	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 18

ANCOVA Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 19

Resultados del estudio de estabilidad de Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL y Trimetoprima
40 mg / 5 mL del laboratorio innovador bajo Condición - A Largo Plazo

	Tiempo (meses)	Sulfametoxazol (180.00-220.00 mg / 5 mL)	Trimetoprima (36.00 – 44.00 mg / 5 mL)
Lote 1	0	198.16	41.47
	3	199.12	41.34
	6	200.16	41.23
	9	200.90	41.08
Lote 2	0	199.69	40.53
	3	198.02	41.90
	6	197.78	41.98
	9	197.24	42.11
Lote 3	0	196.47	39.35
	3	196.96	39.26
	6	197.48	39.13
	9	197.90	39.02

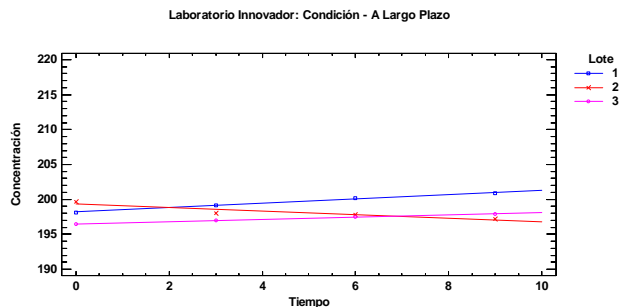
Fuente: Propia

Anexo N° 20

ANCOVA Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL
Laboratorio Innovador: Condición – A Largo Plazo

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	0.6998	1	0.6998	8.56	0.0264
Intercepts	11.4716	2	5.7358	70.20	0.0001
Slopes	7.6248	2	3.8124	46.66	0.0002
Model	19.7962	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 21

ANCOVA Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – A Largo Plazo

Fuente: Statgraphics X64

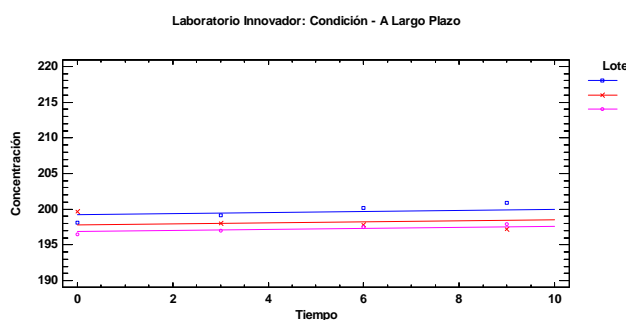
Anexo N° 22

ANCOVA asumiendo pendientes iguales Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – A Largo Plazo

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	0.6998	1	0.6998	0.69	0.0303
Intercepts	11.4716	2	5.7358	5.65	0.0295
Model	12.1715	3			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 23

ANCOVA asumiendo pendientes iguales Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – A Largo Plazo

Fuente: Statgraphics X64

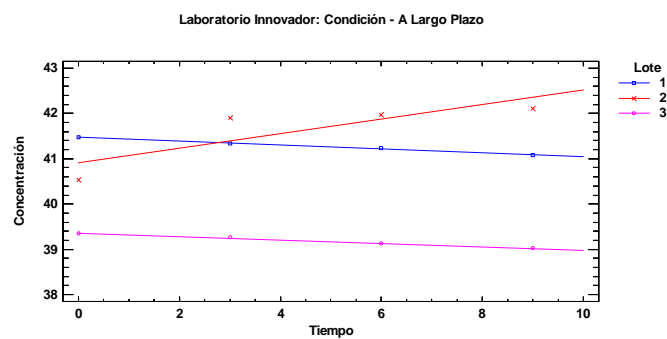
Anexo N° 24

ANCOVA Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – A Largo Plazo

<i>Source</i>	<i>Sum of Squares</i>	<i>Df</i>	<i>Mean Square</i>	<i>F-Ratio</i>	<i>P-Value</i>
Tiempo	0.0976	1	0.0976	1.23	0.0092
Intercepts	13.9256	2	6.9628	88.00	0.0000
Slopes	1.2087	2	0.6043	7.64	0.0224
Model	15.2319	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 25

ANCOVA Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – A Largo Plazo

Fuente: Statgraphics X64

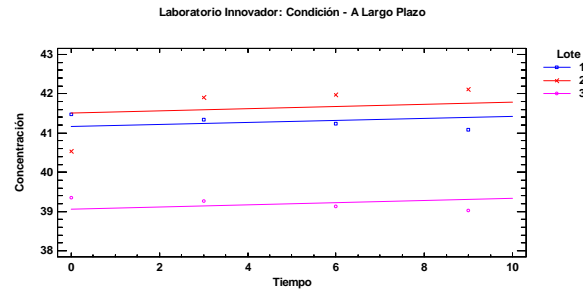
Anexo N° 26

ANCOVA asumiendo pendientes iguales Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – A Largo Plazo

<i>Source</i>	<i>Sum of Squares</i>	<i>Df</i>	<i>Mean Square</i>	<i>F-Ratio</i>	<i>P-Value</i>
Tiempo	0.0976	1	0.0976	0.46	0.0151
Intercepts	13.9256	2	6.9628	33.09	0.0001
Model	14.0232	3			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 27

ANCOVA asumiendo pendientes iguales Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador A condición – A Largo Plazo

Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 28

Resultados del estudio de estabilidad de Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL y Trimetoprima

40 mg / 5 mL del laboratorio innovador bajo Condición – Acelerado

	Tiempo (meses)	Sulfametoxazol (180.00-220.00 mg / 5 mL)	Trimetoprima (36.00 – 44.00 mg / 5 mL)
Lote 1	0	198.16	41.47
	3	200.12	41.14
	6	202.42	40.85
	9	204.44	40.49
Lote 2	0	199.69	40.53
	3	202.46	40.17
	6	204.70	39.84
	9	206.80	39.42
Lote 3	0	196.47	39.35
	3	199.06	39.00
	6	201.54	38.70
	9	203.72	38.29

Fuente: Propia

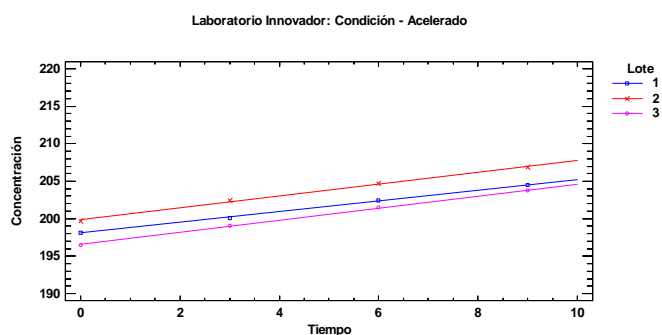
Anexo N° 29

ANCOVA Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Acelerado

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	79.2121	1	79.2121	2586.09	0.0000
Intercepts	21.3935	2	10.6968	349.22	0.0000
Slopes	0.2648	2	0.1324	4.32	0.0688
Model	100.8700	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 30

ANCOVA Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Acelerado

Fuente: Statgraphics X64

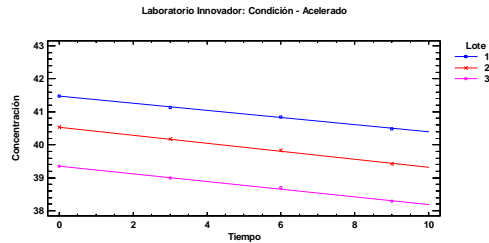
Anexo N° 31

ANCOVA Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Acelerado

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	1.7923	1	1.7923	2322.61	0.0000
Intercepts	9.2831	2	4.6415	6014.94	0.0000
Slopes	0.0047	2	0.0023	3.02	0.1237
Model	11.0800	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 32

ANCOVA Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Acelerado

Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 33

Resultados del estudio de estabilidad de Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL y Trimetoprima 40 mg / 5 mL del laboratorio alternativo bajo Condición - Congelación

	Tiempo (meses)	Sulfametoxazol (180.00-220.00 mg / 5mL)	Trimetoprima (36.00 – 44.00 mg / 5 mL)
Lote 1	0	210.16	40.70
	3	211.96	40.29
	6	213.20	40.03
	9	214.58	39.68
Lote 2	0	198.44	42.06
	3	200.12	42.15
	6	201.38	41.78
	9	202.08	41.50
Lote 3	0	200.18	39.84
	3	201.32	40.06
	6	202.50	39.75
	9	203.78	39.40

Fuente: Propia

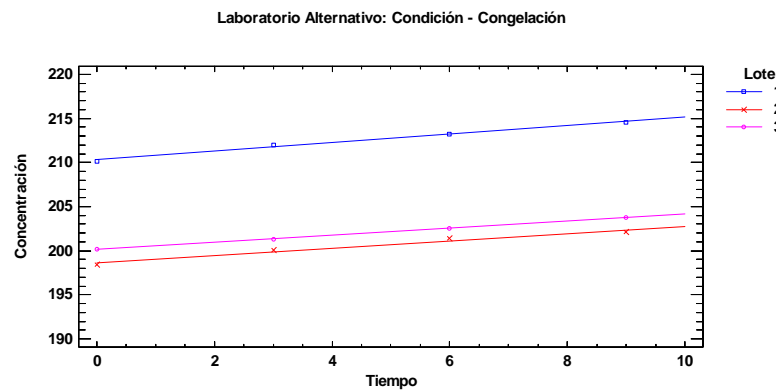
Anexo N° 34

ANCOVA Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Congelación

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	24.9099	1	24.9099	474.84	0.0000
Intercepts	341.6470	2	170.8240	3256.26	0.0000
Slopes	0.1962	2	0.0981	1.87	0.2337
Model	366.7530	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 35

ANCOVA Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Congelación

Fuente: Statgraphics X64

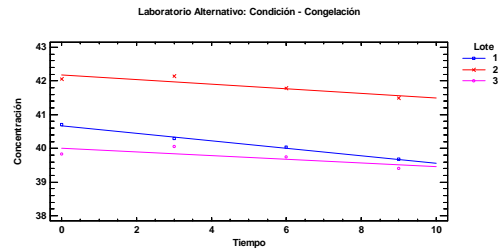
Anexo N° 36

ANCOVA Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Congelación

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	0.8167	1	0.8167	33.48	0.0012
Intercepts	10.0050	2	5.0025	205.08	0.0000
Slopes	0.0774	2	0.0387	1.59	0.2798
Model	10.8991	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 37

ANCOVA Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Congelación

Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 38

Resultados del estudio de estabilidad de Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL y Trimetoprima 40 mg / 5 mL del laboratorio alternativo bajo Condición - Refrigeración

	Tiempo (meses)	Sulfametoxazol (180.00-220.00 mg / 5 mL)	Trimetoprima (36.00 – 44.00 mg / 5 mL)
Lote 1	0	210.16	40.70
	3	211.10	40.67
	6	212.66	40.42
	9	214.32	40.12
Lote 2	0	198.44	42.06
	3	199.40	41.81
	6	200.10	41.60
	9	201.20	41.36
Lote 3	0	200.18	39.84
	3	201.06	39.84
	6	201.38	39.70
	9	203.80	39.58

Fuente: Propia

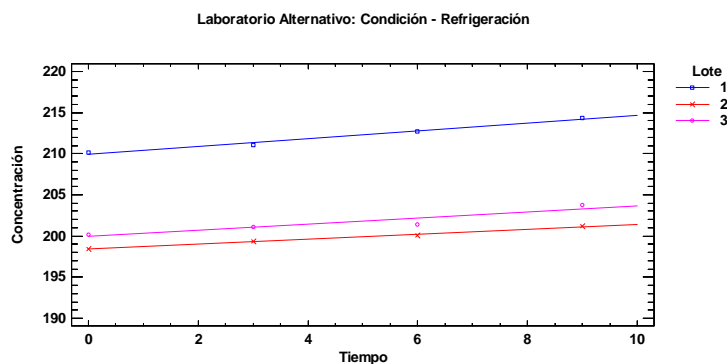
Anexo N° 49

ANCOVA Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Refrigeración

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	19.4940	1	19.4940	104.76	0.0001
Intercepts	351.0600	2	175.5300	943.30	0.0000
Slopes	0.6437	2	0.3219	1.73	0.2552
Model	371.1980	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 40

ANCOVA Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Refrigeración

Fuente: Statgraphics X64

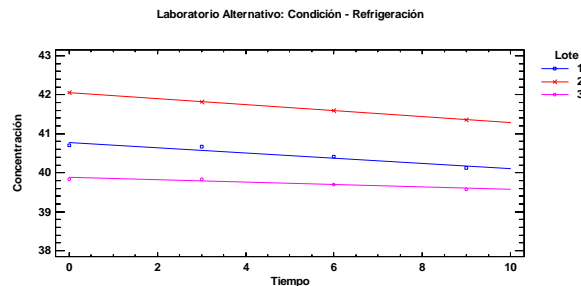
Anexo N° 41

ANCOVA Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Refrigeración

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	0.4541	1	0.4541	109.78	0.0000
Intercepts	7.9038	2	3.9519	955.34	0.0000
Slopes	0.0530	2	0.0265	6.40	0.0325
Model	8.4110	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 42

ANCOVA Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Refrigeración

Fuente: Statgraphics X64

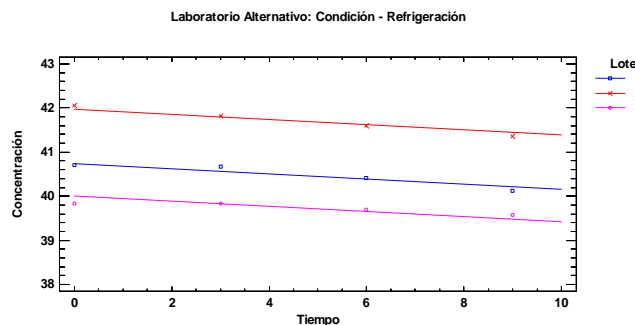
Anexo N° 43

ANCOVA asumiendo pendientes iguales Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Refrigeración

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	0.4541	1	0.4541	46.69	0.0001
Intercepts	7.9038	2	3.9519	406.31	0.0000
Model	8.3580	3			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 44

ANCOVA asumiendo pendientes iguales Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Refrigeración

Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 45

Resultados del estudio de estabilidad de Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL y Trimetoprima
40 mg / 5 mL del laboratorio alternativo bajo Condición - Temperatura Ambiente Controlada

	Tiempo (meses)	Sulfametoxazol (180.00-220.00 mg / 5mL)	Trimetoprima (36.00 – 44.00 mg / 5 mL)
Lote 1	0	210.16	40.70
	3	210.98	40.45
	6	211.86	40.31
	9	212.62	40.14
Lote 2	0	198.44	42.06
	3	199.38	41.83
	6	201.10	41.55
	9	201.18	41.30
Lote 3	0	200.18	39.84
	3	201.44	39.72
	6	202.46	39.54
	9	203.46	38.38

Fuente: Propia

Anexo N° 46

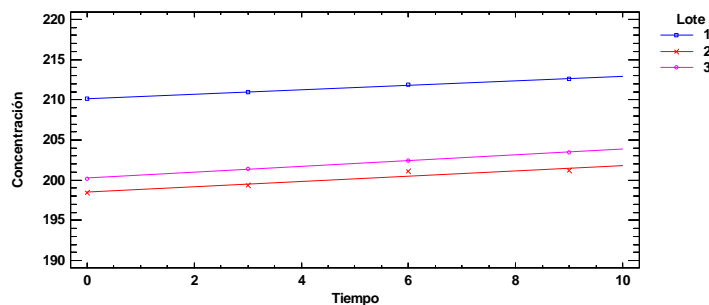
ANCOVA Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

<i>Source</i>	<i>Sum of Squares</i>	<i>Df</i>	<i>Mean Square</i>	<i>F-Ratio</i>	<i>P-Value</i>
Tiempo	14.0747	1	14.0747	169.05	0.0000
Intercepts	298.1260	2	149.0630	1790.33	0.0000
Slopes	0.1738	2	0.0869	1.04	0.4083
Model	312.3740	5			

Fuente: Statgraphics X64

Laboratorio Alternativo: Condición - Temperatura Ambiente Controlada



Anexo N° 47

ANCOVA Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 48

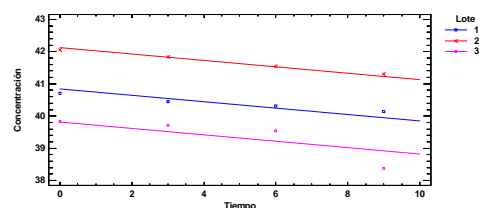
ANCOVA Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	1.3321	1	1.3321	25.31	0.0024
Intercepts	10.7618	2	5.3809	102.26	0.0000
Slopes	0.2009	2	0.1005	1.91	0.2282
Model	12.2948	5			

Fuente: Statgraphics X64

Laboratorio Alternativo: Condición - Temperatura Ambiente Controlada



Anexo N° 49

ANCOVA Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 50

Resultados del estudio de estabilidad de Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL y Trimetoprima
40 mg / 5 mL del laboratorio alternativo bajo Condición - A Largo Plazo

	Tiempo (meses)	Sulfametoxazol (180.00-220.00 mg/5 mL)	Trimetoprima (36.00 – 44.00 mg/5 mL)
Lote 1	0	210.16	40.70
	3	211.30	40.52
	6	212.18	40.32
	9	213.18	40.04
Lote 2	0	198.44	42.06
	3	199.72	41.86
	6	200.76	41.73
	9	201.12	41.54
Lote 3	0	200.18	39.84
	3	201.36	39.97
	6	202.30	39.66
	9	203.28	39.39

Fuente: Propia

Anexo N° 51

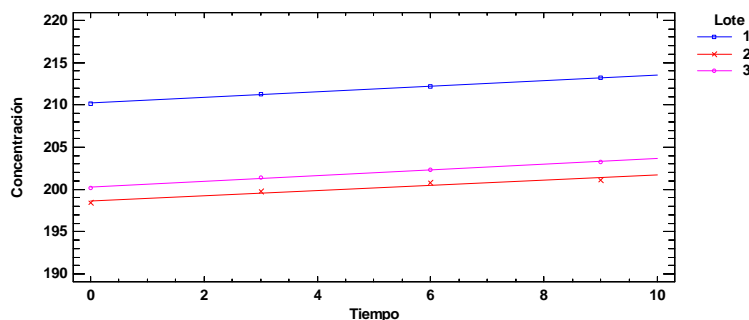
ANCOVA Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – A Largo Plazo

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	14.2691	1	14.2691	346.17	0.0000
Intercepts	317.8820	2	158.9410	3855.92	0.0000
Slopes	0.0363	2	0.0181	0.44	0.6634
Model	332.1870	5			

Fuente: Statgraphics X64

Laboratorio Alternativo: Condición - A Largo Plazo



Anexo N° 52

ANCOVA Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – A Largo Plazo

Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 53

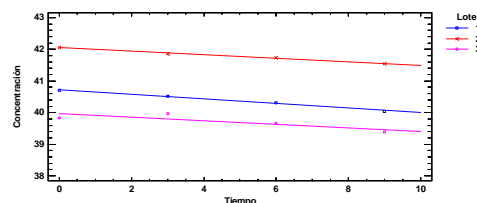
ANCOVA Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – A Largo Plazo

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	0.5097	1	0.5097	55.53	0.0003
Intercepts	9.0216	2	4.5108	491.46	0.0000
Slopes	0.0085	2	0.0043	0.46	0.6494
Model	9.5398	5			

Fuente: Statgraphics X64

Laboratorio Alternativo: Condición - A Largo Plazo



Anexo N° 54

ANCOVA Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – A Largo Plazo

Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 55

Resultados del estudio de estabilidad de Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL y Trimetoprima
40 mg / 5 mL del laboratorio alternativo bajo Condición – Acelerado

	Tiempo (meses)	Sulfametoxazol (180.00-220.00 mg / 5 mL)	Trimetoprima (36.00 – 44.00 mg / 5 mL)
Lote 1	0	210.16	40.70
	3	214.02	40.30
	6	213.54	39.96
	9	216.90	40.09
Lote 2	0	198.44	42.06
	3	202.14	41.54
	6	205.72	41.16
	9	205.34	41.26
Lote 3	0	200.18	39.84
	3	202.46	39.46
	6	204.24	39.12
	9	206.08	38.82

Fuente: Propia

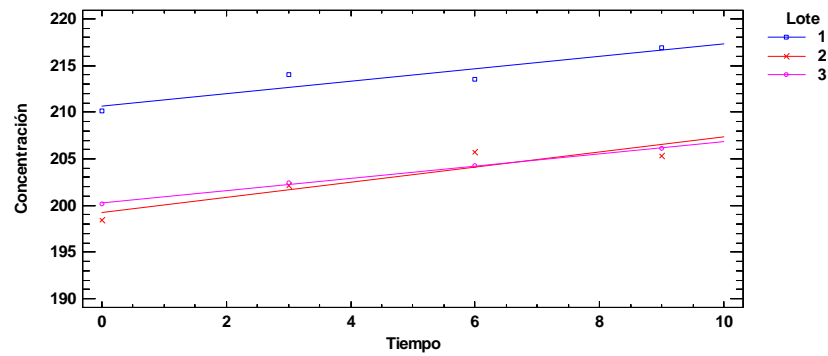
Anexo N° 56

ANCOVA Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL
Laboratorio Alternativo: Condición – Acelerado

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	67.2042	1	67.2042	48.17	0.0004
Intercepts	298.7150	2	149.3570	107.05	0.0000
Slopes	0.7287	2	0.3643	0.26	0.7785
Model	366.6480	5			

Fuente: Statgraphics X64

Laboratorio Alternativo: Condición - Acelerado



Anexo N° 57

ANCOVA Sulfametoxazol 200 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Acelerado

Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 58

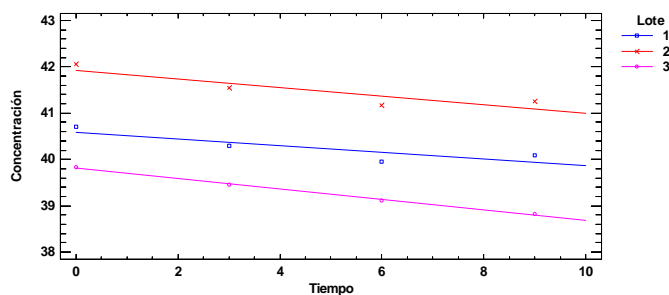
ANCOVA Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Acelerado

<i>Source</i>	<i>Sum of Squares</i>	<i>Df</i>	<i>Mean Square</i>	<i>F-Ratio</i>	<i>P-Value</i>
Tiempo	1.1620	1	1.1620	38.29	0.0008
Intercepts	9.6921	2	4.8461	159.66	0.0000
Slopes	0.0378	2	0.0189	0.62	0.5677
Model	10.8920	5			

Fuente: Statgraphics X64

Laboratorio Alternativo: Condición - Acelerado



Anexo N° 59

ANCOVA Trimetoprima 40 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Acelerado

Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 60

Resultados del estudio de estabilidad de Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL y Trimetoprima 80 mg / 5 mL del laboratorio innovador bajo Condición - Congelación

	Tiempo (meses)	Sulfametoxazol (360.00-440.00 mg / 5 mL)	Trimetoprima (72.00 – 88.00 mg / 5 mL)
Lote 1	0	403.04	79.89
	3	403.80	80.06
	6	404.64	80.28
	9	405.08	80.53
Lote 2	0	401.32	80.64
	3	401.84	80.89
	6	403.00	81.15
	9	403.92	81.38
Lote 3	0	399.91	80.01
	3	400.88	80.23
	6	401.72	80.48
	9	402.76	80.69

Fuente: Propia

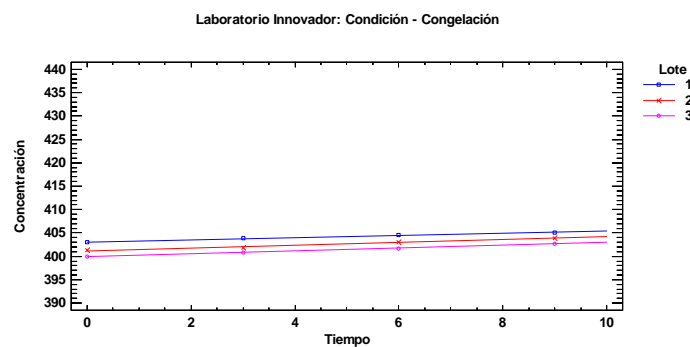
Anexo N° 61

ANCOVA Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador Condición – Congelación

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	10.6766	1	10.6766	522.89	0.0000
Intercepts	16.0492	2	8.0246	393.01	0.0000
Slopes	0.1682	2	0.0841	4.12	0.0749
Model	26.8940	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 62

ANCOVA Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Congelación

Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 63

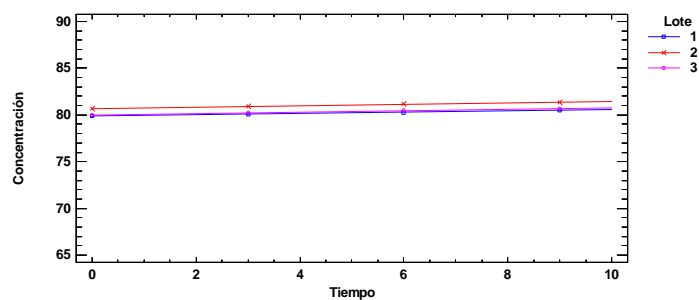
ANCOVA Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Congelación

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	0.7958	1	0.7958	2306.67	0.0000
Intercepts	1.5279	2	0.7640	2214.37	0.0000
Slopes	0.0029	2	0.0015	4.21	0.0721
Model	2.3266	5			

Fuente: Statgraphics X64

Laboratorio Innovador: Condición - Congelación



Anexo N° 64

ANCOVA Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Congelación

Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 65

Resultados del estudio de estabilidad de Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL y Trimetoprima 80 mg / 5 mL del laboratorio innovador bajo Condición - Refrigeración

	Tiempo (meses)	Sulfametoxazol (360.00-440.00 mg / 5 mL)	Trimetoprima (72.00 – 88.00 mg / 5 mL)
Lote 1	0	403.04	79.89
	3	403.56	80.10
	6	404.40	80.34
	9	405.00	80.58
Lote 2	0	401.32	80.64
	3	402.16	80.84
	6	402.96	81.02
	9	403.52	81.18
Lote 3	0	399.91	80.01
	3	400.64	80.22
	6	401.56	80.38
	9	402.32	80.60

Fuente: Propia

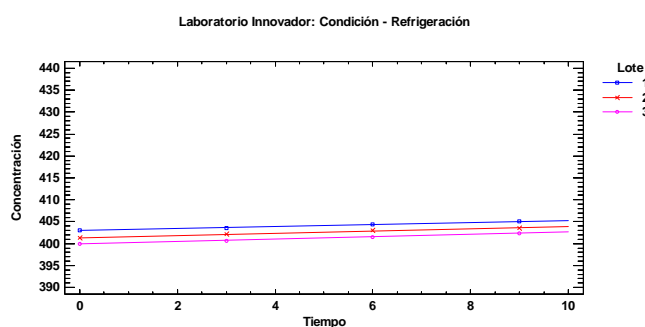
Anexo N° 66

ANCOVA Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Refrigeración

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	8.2659	1	8.2659	1096.51	0.0000
Intercepts	16.7439	2	8.3720	1110.59	0.0000
Slopes	0.0512	2	0.0256	3.39	0.1033
Model	25.0610	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 67

ANCOVA Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Refrigeración

Fuente: Statgraphics X64

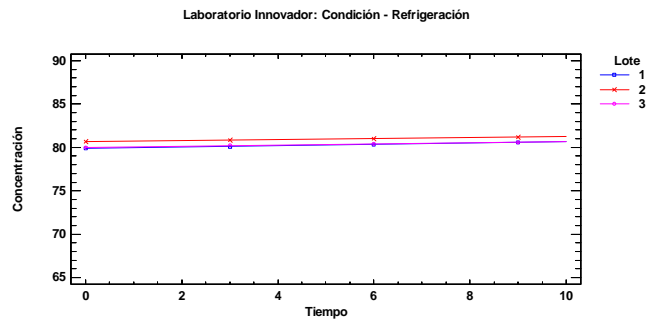
Anexo N° 68

ANCOVA Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Refrigeración

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	0.6080	1	0.6080	2806.28	0.0000
Intercepts	1.1553	2	0.5777	2666.12	0.0000
Slopes	0.0070	2	0.0035	16.21	0.0038
Model	1.7704	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 69

ANCOVA Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Refrigeración

Fuente: Statgraphics X64

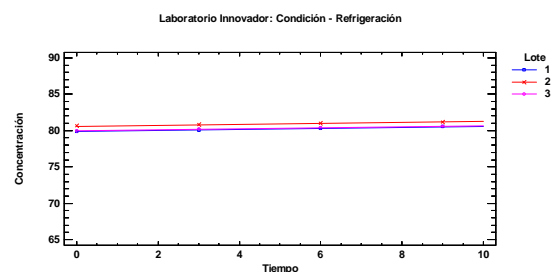
Anexo N° 70

ANCOVA asumiendo pendientes iguales Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Refrigeración

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	0.6080	1	0.6080	584.41	0.0000
Intercepts	1.1553	2	0.5777	555.22	0.0000
Model	1.7633	3			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 71

ANCOVA asumiendo pendientes iguales Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Refrigeración

Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 72

Resultados del estudio de estabilidad de Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL y Trimetoprima 80 mg / 5 mL del laboratorio innovador bajo Condición - Temperatura Ambiente Controlada

	Tiempo (meses)	Sulfametoxazol (360.00-440.00 mg / 5 mL)	Trimetoprima (72.00 – 88.00 mg / 5 mL)
Lote 1	0	403.04	79.89
	3	403.48	80.11
	6	404.20	80.31
	9	404.84	80.56
Lote 2	0	401.32	80.64
	3	401.92	80.86
	6	402.40	81.03
	9	402.92	81.22
Lote 3	0	399.91	80.01
	3	400.48	81.05
	6	400.92	81.27
	9	401.36	81.47

Fuente: Propia

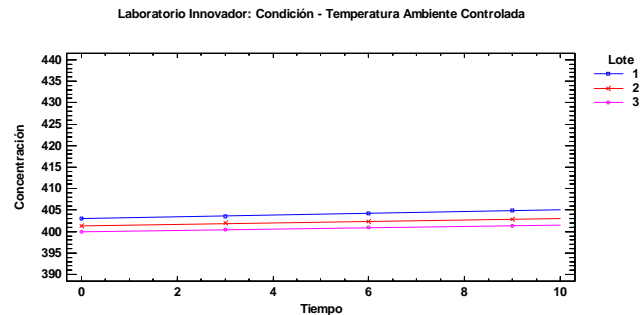
Anexo N° 73

ANCOVA Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio de Innovador: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	4.3686	1	4.3686	1072.93	0.0000
Intercepts	20.8204	2	10.4102	2556.74	0.0000
Slopes	0.0452	2	0.0226	5.56	0.0431
Model	25.2342	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 74

ANCOVA Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

Fuente: Statgraphics X64

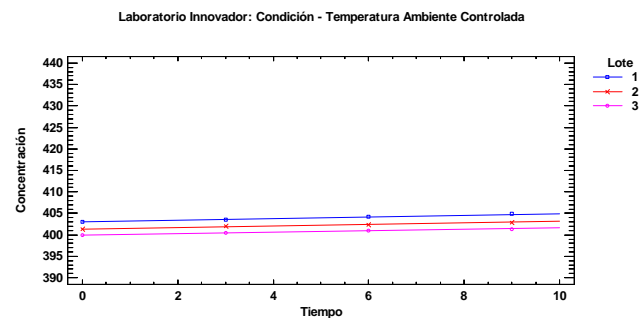
Anexo N° 75

ANCOVA asumiendo pendientes iguales Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	4.3686	1	4.3686	501.61	0.0000
Intercepts	20.8204	2	10.4102	1195.31	0.0000
Model	25.1890	3			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 76

ANCOVA asumiendo pendientes iguales Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 77

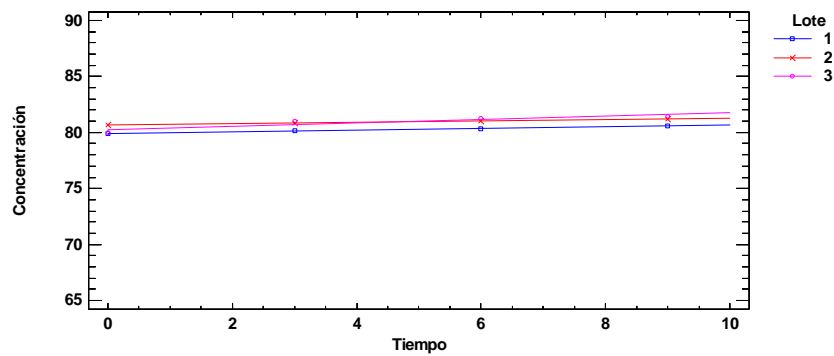
ANCOVA Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	1.2673	1	1.2673	36.32	0.0009
Intercepts	1.4068	2	0.7034	20.16	0.0022
Slopes	0.2173	2	0.1087	3.11	0.1181
Model	2.8914	5			

Fuente: Statgraphics X64

Laboratorio Innovador: Condición - Temperatura Ambiente Controlada



Anexo N° 78

ANCOVA Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 79

Resultados del estudio de estabilidad de Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL y Trimetoprima
80 mg / 5 mL del laboratorio innovador bajo Condición - A largo Plazo

	Tiempo (meses)	Sulfametoxazol (360.00 - 440.00 mg / 5 mL)	Trimetoprima (72.00 – 88.00 mg / 5 mL)
Lote 1	0	403.04	79.89
	3	404.48	80.16
	6	405.80	80.54
	9	406.96	80.85
Lote 2	0	401.32	80.64
	3	402.44	80.79
	6	403.68	81.00
	9	405.04	81.26
Lote 3	0	399.91	80.01
	3	400.88	80.23
	6	402.12	80.49
	9	403.28	80.77

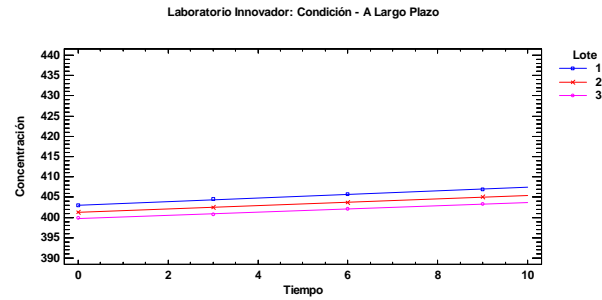
Fuente: Propia

Anexo N° 80

ANCOVA Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL
Laboratorio Innovador: Condición – A Largo Plazo

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	22.6075	1	22.6075	2755.33	0.0000
Intercepts	24.9110	2	12.4555	1518.04	0.0000
Slopes	0.0760	2	0.0380	4.63	0.0608
Model	47.5945	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 81

ANCOVA Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – A Largo Plazo

Fuente: Statgraphics X64

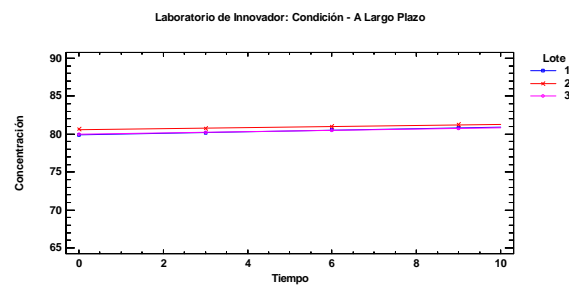
Anexo N° 82

ANCOVA Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – A Largo Plazo

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	1.0323	1	1.0323	1037.47	0.0000
Intercepts	0.8219	2	0.4109	412.99	0.0000
Slopes	0.0359	2	0.0180	18.05	0.0029
Model	1.8901	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 83

ANCOVA Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio de Innovador: Condición – A Largo Plazo

Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 84

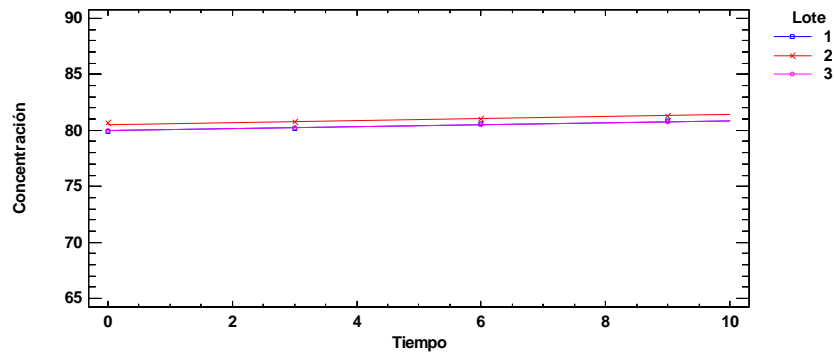
ANCOVA asumiendo pendientes iguales Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio de Investigación: Condición – A Largo Plazo

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	1.0323	1	1.0323	197.13	0.0000
Intercepts	0.8219	2	0.4109	78.47	0.0000
Model	1.8541	3			

Fuente: Statgraphics X64

Laboratorio de Innovador: Condición - A Largo Plazo



Anexo N° 85

ANCOVA asumiendo pendientes iguales Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio de Investigación: Condición – A Largo Plazo

Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 86

Resultados del estudio de estabilidad de Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL y Trimetoprima
80 mg / 5 mL del laboratorio innovador bajo Condición - Acelerado

	Tiempo (meses)	Sulfametoxazol (360.00 - 440.00 mg / 5 mL)	Trimetoprima (72.00 – 88.00 mg / 5 mL)
Lote 1	0	403.04	79.89
	3	406.40	80.59
	6	410.04	81.37
	9	413.60	82.04
Lote 2	0	401.32	80.64
	3	404.72	81.30
	6	408.44	81.97
	9	411.68	82.60
Lote 3	0	399.91	80.01
	3	403.16	80.60
	6	406.92	81.29
	9	410.48	81.94

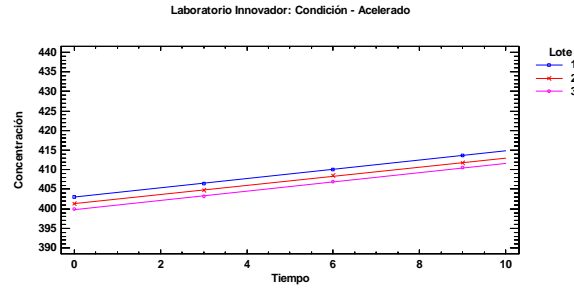
Fuente: Propia

Anexo N° 87

ANCOVA Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL
Laboratorio Innovador: Condición – Acelerado

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	185.8210	1	185.8210	10709.10	0.0000
Intercepts	19.9395	2	9.9698	574.57	0.0000
Slopes	0.0124	2	0.0062	0.36	0.7142
Model	205.7730	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 88

ANCOVA Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Acelerado

Fuente: Statgraphics X64

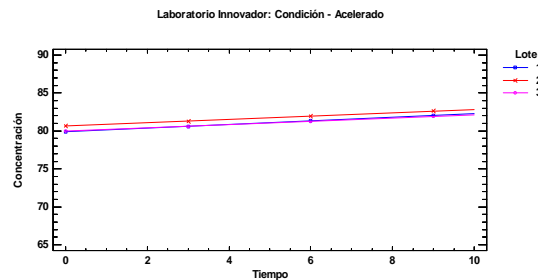
Anexo N° 89

ANCOVA Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Acelerado

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	6.8411	1	6.8411	9635.39	0.0000
Intercepts	1.1663	2	0.5832	821.35	0.0000
Slopes	0.0172	2	0.0086	12.09	0.0079
Model	8.0246	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 90

ANCOVA Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Acelerado

Fuente: Statgraphics X64

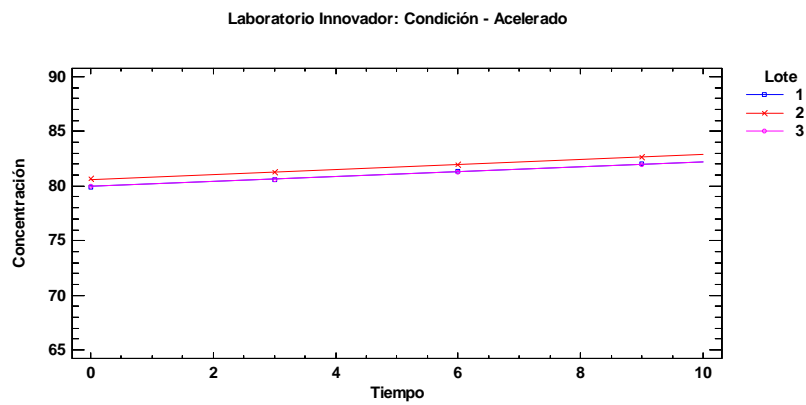
Anexo N° 91

ANCOVA asumiendo pendientes iguales Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Acelerado

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	6.8411	1	6.8411	2554.65	0.0000
Intercepts	1.1663	2	0.5832	217.77	0.0000
Model	8.0074	3			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 92

ANCOVA asumiendo pendientes iguales Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Innovador: Condición – Acelerado

Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 93

Resultados del estudio de estabilidad de Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL y Trimetoprima
80 mg / 5 mL del laboratorio alternativo bajo Condición - Congelación

	Tiempo (meses)	Sulfametoxazol (360.00 - 440.00 mg / 5 mL)	Trimetoprima (72.00 – 88.00 mg / 5 mL)
Lote 1	0	419.65	79.25
	3	419.20	79.47
	6	420.92	79.40
	9	422.28	79.66
Lote 2	0	392.18	78.87
	3	391.72	79.18
	6	393.60	79.10
	9	394.76	79.28
Lote 3	0	410.23	82.58
	3	409.64	82.53
	6	411.68	82.84
	9	413.44	83.21

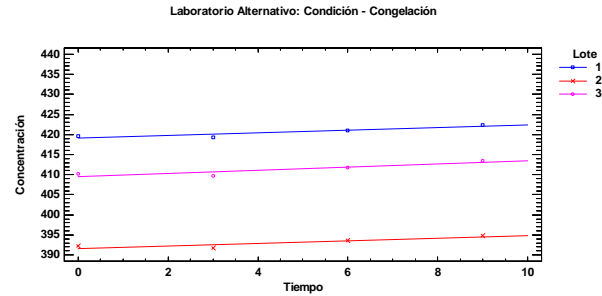
Fuente: Propia

Anexo N° 94

ANCOVA Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL
Laboratorio Alternativo: Condición – Congelación

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	15.9135	1	15.9135	23.47	0.0029
Intercepts	1559.7500	2	779.8730	1150.43	0.0000
Slopes	0.1408	2	0.0704	0.10	0.9030
Model	1575.8000	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 95

ANCOVA Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Congelación

Fuente: Statgraphics X64

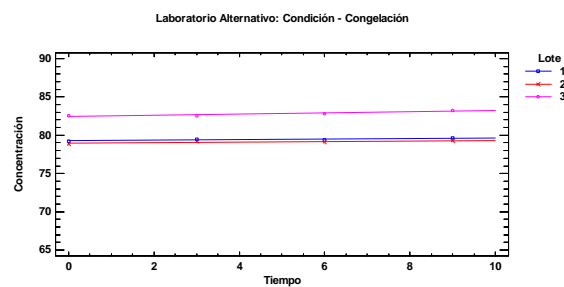
Anexo N° 96

ANCOVA Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Congelación

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	0.3390	1	0.3390	21.74	0.0035
Intercepts	33.1516	2	16.5758	1062.89	0.0000
Slopes	0.0364	2	0.0182	1.17	0.3731
Model	33.5271	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 97

ANCOVA Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Congelación

Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 98

Resultados del estudio de estabilidad de Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL y Trimetoprima
80 mg / 5 mL del laboratorio alternativo bajo Condición - Refrigeración

	Tiempo (meses)	Sulfametoxazol (360.00 - 440.00 mg / 5 mL)	Trimetoprima (72.00 – 88.00 mg / 5 mL)
Lote 1	0	419.65	79.25
	3	421.16	79.30
	6	422.88	78.30
	9	423.96	78.69
Lote 2	0	392.18	78.87
	3	393.16	79.03
	6	393.84	79.32
	9	395.20	79.63
Lote 3	0	410.23	82.58
	3	411.12	82.86
	6	412.44	83.11
	9	413.68	83.26

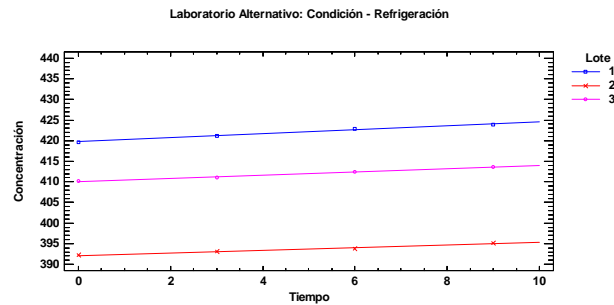
Fuente: Propia

Anexo N° 99

ANCOVA Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL
Laboratorio Alternativo: Condición – Refrigeración

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	21.6721	1	21.6721	618.91	0.0000
Intercepts	1648.8900	2	824.4450	23544.35	0.0000
Slopes	0.6119	2	0.3059	8.74	0.0167
Model	1671.1700	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 100

ANCOVA Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Refrigeración

Fuente: Statgraphics X64

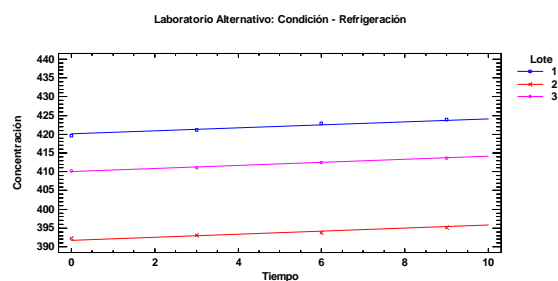
Anexo N° 101

ANCOVA asumiendo pendientes iguales Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Refrigeración

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	21.6721	1	21.6721	210.92	0.0000
Intercepts	1648.8900	2	824.4450	8023.89	0.0000
Model	1670.5600	3			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 102

ANCOVA asumiendo pendientes iguales Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Refrigeración

Fuente: Statgraphics X64

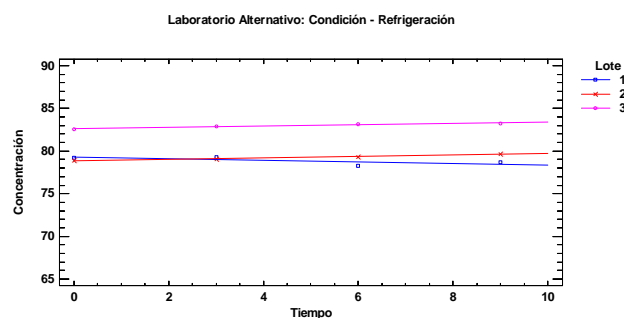
Anexo N° 103

ANCOVA Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Refrigeración

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	14.8205	1	14.8205	5.22	0.0124
Intercepts	130.3990	2	65.1996	22.96	0.0015
Slopes	45.9070	2	22.9535	8.08	0.0198
Model	191.1270	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 104

ANCOVA Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Refrigeración

Fuente: Statgraphics X64

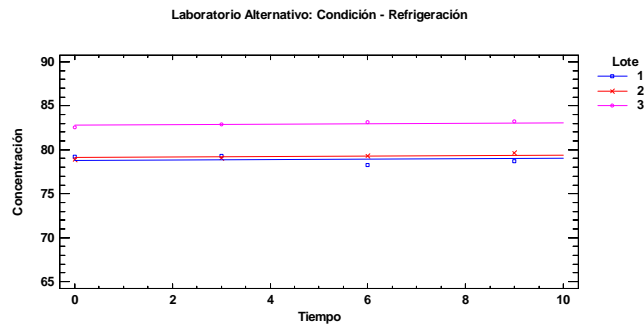
Anexo N° 105

ANCOVA asumiendo pendientes iguales Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Refrigeración

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	0.0792	1	0.0792	1.41	0.0301
Intercepts	40.8526	2	20.4263	363.37	0.0000
Slopes	0.8724	2	0.4362	7.76	0.0217
Model	41.8041	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 106

ANCOVA asumiendo pendientes iguales Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Refrigeración

Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 107

Resultados del estudio de estabilidad de Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL y Trimetoprima 80 mg / 5 mL del laboratorio alternativo bajo Condición - Temperatura Ambiente Controlada

	Tiempo (meses)	Sulfametoxazol (360.00 - 440.00 mg / 5 mL)	Trimetoprima (72.00 – 88.00 mg / 5 mL)
Lote 1	0	419.65	79.25
	3	421.16	79.50
	6	422.92	79.78
	9	424.36	80.11
Lote 2	0	392.18	78.87
	3	393.44	79.22
	6	395.08	79.52
	9	396.52	79.75
Lote 3	0	410.23	82.58
	3	411.48	82.85
	6	413.13	83.15
	9	414.56	83.38

Fuente: Propia

Anexo N° 108

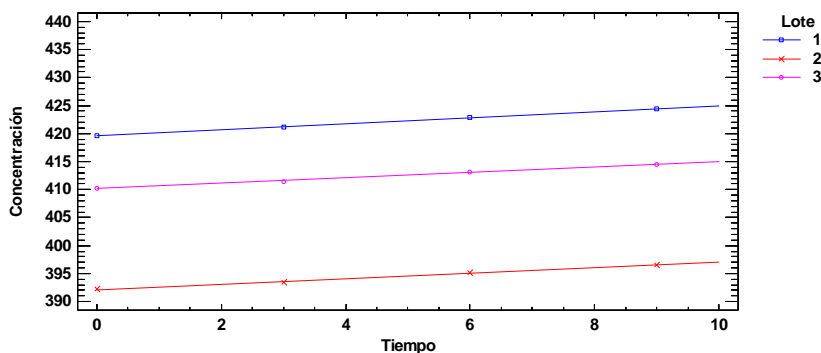
ANCOVA Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	34.0356	1	34.0356	2929.47	0.0000
Intercepts	1583.2500	2	791.6260	68135.94	0.0000
Slopes	0.0513	2	0.0256	2.21	0.1913
Model	1617.3400	5			

Fuente: Statgraphics X64

Laboratorio Alternativo: Condición - Temperatura Ambiente Controlada



Anexo N° 109

ANCOVA Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 110

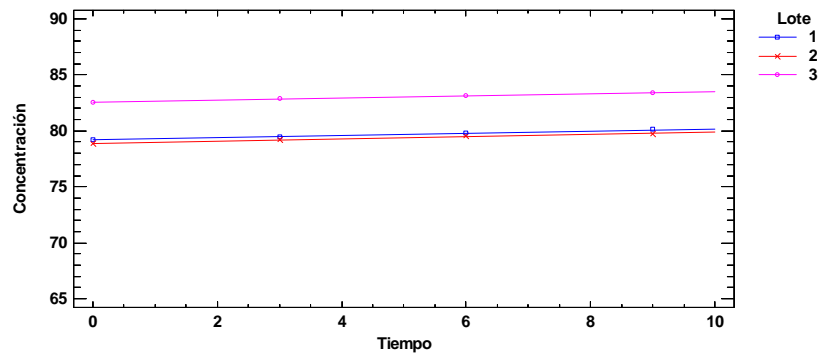
ANCOVA Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	1.2042	1	1.2042	1176.71	0.0000
Intercepts	32.6851	2	16.3425	15969.90	0.0000
Slopes	0.0015	2	0.0007	0.73	0.5204
Model	33.8907	5			

Fuente: Statgraphics X64

Laboratorio Alternativo: Condición - Temperatura Ambiente Controlada



Anexo N° 111

ANCOVA Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Temperatura Ambiente Controlada

Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 112

Resultados del estudio de estabilidad de Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL y Trimetoprima 80 mg / 5 mL del laboratorio alternativo bajo Condición - A Largo Plazo

	Tiempo (meses)	Sulfametoxazol (360.00-440.00 mg/5mL)	Trimetoprima (72.00 – 88.00 mg/5mL)
Lote 1	0	419.65	79.25
	3	420.64	79.53
	6	422.48	79.73
	9	423.92	80.03
Lote 2	0	392.18	78.87
	3	394.12	79.15
	6	395.56	79.32
	9	396.88	79.66
Lote 3	0	410.23	82.58
	3	411.52	82.75
	6	412.92	83.09
	9	414.80	83.37

Fuente: Propia

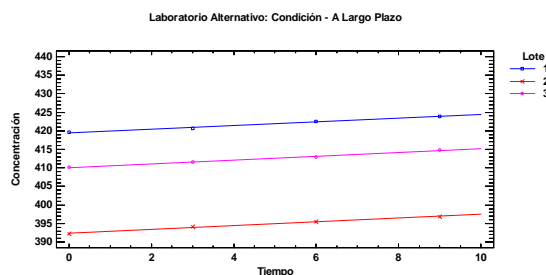
Anexo N° 113

ANCOVA Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – A Largo Plazo

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	34.2015	1	34.2015	629.59	0.0000
Intercepts	1503.4400	2	751.7190	13837.87	0.0000
Slopes	0.0198	2	0.0099	0.18	0.8378
Model	1537.6600	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 114

ANCOVA Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – A Largo Plazo

Fuente: Statgraphics X64

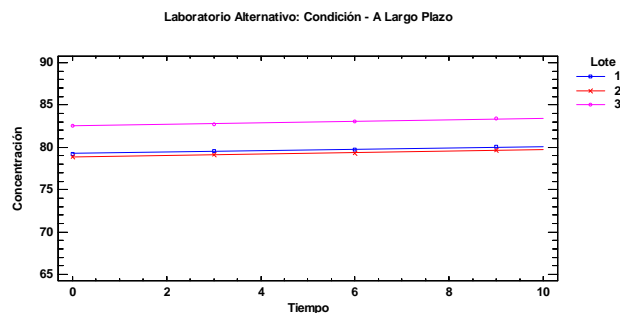
Anexo N° 115

ANCOVA Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – A Largo Plazo

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	1.0114	1	1.0114	497.00	0.0000
Intercepts	33.0565	2	16.5283	8121.99	0.0000
Slopes	0.0010	2	0.0005	0.24	0.7963
Model	34.0689	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 116

ANCOVA Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – A Largo Plazo

Fuente: Statgraphics X64

Anexo N° 117

Resultados del estudio de estabilidad de Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL y Trimetoprima 80 mg / 5 mL del laboratorio alternativo bajo Condición – Acelerado

	Tiempo (meses)	Sulfametoxazol (360.00 - 440.00 mg / 5 mL)	Trimetoprima (72.00 – 88.00 mg / 5 mL)
Lote 1	0	419.65	79.25
	3	424.20	80.03
	6	427.56	80.85
	9	431.44	81.54
Lote 2	0	392.18	78.87
	3	395.96	79.62
	6	400.80	80.38
	9	404.24	81.07
Lote 3	0	410.23	82.58
	3	414.52	83.30
	6	418.48	84.06
	9	423.44	84.89

Fuente: Propia

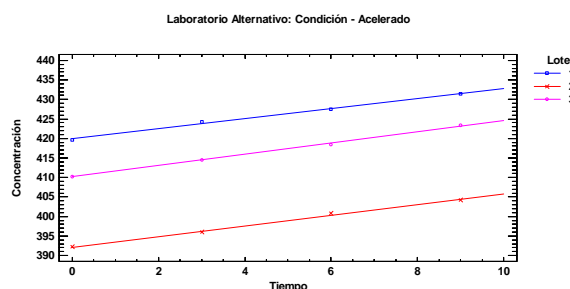
Anexo N°118

ANCOVA Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Acelerado

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	253.5460	1	253.5460	1924.25	0.0000
Intercepts	1561.4400	2	780.7200	5925.17	0.0000
Slopes	0.5911	2	0.2956	2.24	0.1873
Model	1815.5800	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 119

ANCOVA Sulfametoxazol 400 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Acelerado

Fuente: Statgraphics X64

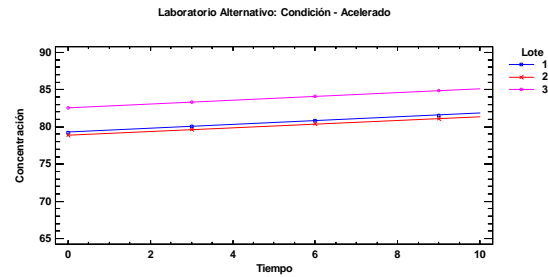
Anexo N° 120

ANCOVA Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Acelerado

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Tiempo	8.6185	1	8.6185	6663.76	0.0000
Intercepts	33.1576	2	16.5788	12818.64	0.0000
Slopes	0.0036	2	0.0018	1.40	0.3162
Model	41.7796	5			

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 121

ANCOVA Trimetoprima 80 mg / 5 mL

Laboratorio Alternativo: Condición – Acelerado

Fuente: Statgraphics X64



Anexo N° 122 Equipo HPLC



Anexo N° 123 Cámara de estabilidad condición a largo plazo



Anexo N° 124 Cámara de estabilidad condición acelerado



Anexo N°125 Cámara de estabilidad condición temperatura ambiente controlada



Anexo N°126 Cámara de estabilidad condición congelación y refrigeración



Anexo N° 127 Purificador de agua ELGA

