



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"CUAUTITLAN"

FALLA DE ORIGEN

"DISEÑO, ENSAMBLAJE Y VALIDACION
DE UN APARATO DE DISOLUCION
FARMACEUTICO"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A N :
JESUS ROLANDO GARCIA FLORES
ROBERTO REBILLA MADRID

DIRECTOR DE TESIS: M. EN C. VICENTE ALONSO PEREZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

CAPITULO I

INTRODUCCION:

- 1) referencia de aparatos de disolucion segun U.S.P. IX.
- 2) teoria de disolucion.
- 3) teoria de validacion.
- 4) metodos estadisticos de validacion.

CAPITULO II

DISEÑO Y ENSAMBLAJE:

- 1) Descripcion del aparato.
- 2) Programacion inicial para el diseno.
- 3) Diseno.
- 4) Forma de uso.
- 5) Cuidados del aparato.
- 6) Mantenimiento.

CAPITULO III

VALIDACION:

- 1) Forma y procedimiento de validación.
- 2) Validación de precisión.
- 3) Evaluación de precisión.
- 4) Resultados.

CAPITULO IV

ANALISIS DE RESULTADOS:

- 1) Discusión.
- 2) Conclusiones.
- 3) Appendice. (Figuras).
- 4) Bibliografía.

CAPITULO I
INTRODUCCION

INTRODUCCION GENERAL

Con la presente introducción se trata de dar un panorama general del trabajo realizado en esta tesis. Los problemas y aspectos detallados se irán planteando en el transcurso de este trabajo.

Para la industria farmacéutica, el conocimiento del comportamiento de disolución de los preparados farmacéuticos, tales como tabletas, comprimidos y capsulas, es indispensable, ya que estos deben cumplir con los requerimientos de calidad que necesita el usuario; de aquí la importancia de contar con un aparato disolutor. Ahora bien, por causa de estos mismos requerimientos, se necesita que el aparato a construir cumpla en definitiva con las normas y especificaciones establecidas que para este caso particular, se hallan en la U.S.F. 11. El diseño del aparato se realizó tomando en cuenta estas normas.

Por otra parte, una vez diseñado y ensamblado, se hacía necesario un criterio matemático de aceptación, esto es, se debía validar y evaluar el aparato. Para ello se utilizaron las herramientas estadísticas de validación (como se verá en el capítulo adecuado) las cuales nos darán un criterio de aceptación o rechazo y, en caso de aceptación, tener la seguridad de que el aparato disolutor no se aparte de las especificaciones farmacopéicas convencionales. Todo esto en base a resultados experimentales al someter el aparato a prueba de

disolución y procesarias estadísticamente.

En caso de la falta de conformidad con alguna de las diferentes variables, se hizo necesario ajustar dicho aparato hasta lograr la mencionada conformidad.

REFERENCIA DE APARATOS DE DISOLUCION SEGUN USP XX

Para la evaluación estadística de un aparato empleado en la industria farmacéutica, se requiere que éste se conforme a las especificaciones establecidas de manera convencional.

Estas normas se encuentran en la USP XX, la cual se indica a continuación:

"La prueba de disolución esta prevista para determinar la conformidad con los requerimientos como esté manifestado en la monografía individual para una tableta o capsula. Tres tipos de aparatos se describen aquí y su uso de cualquiera de ellos se indica en la monografía individual. A menos que se indique otra cosa en dicha monografía, el aparato -1- se usara de preferencia." (13).

Aparato -1-

El ensamblaje consiste de lo siguiente: una cubierta, un vaso de un litro hecho de vidrio u otro material inerte y transparente; un control de velocidad variable y una canastilla cilíndrica. Los vasos están inmersos en un baño de agua que permita conservar la temperatura a $37 \pm 0.5^{\circ}$ durante la prueba y mantener el baño en flujo suave y constante. Ninguna parte del ensamble, incluyendo el medio ambiente en el cual se coloca, contribuye con movimiento significativo, agitación o vibración, más allá del debido al dispositivoe agita, girando suavemente.

Aquel aparato que permite la observación del espécimen y el elemento agitador durante la prueba, es preferible.

El vaso es cilíndrico, con un fondo esférico, tiene de 16 a 17.5 cm. de altura, su diámetro interior es de 10 a 10.5 cm. y su capacidad nominal es de 1000 ml. Sus lados superiores están rebordeados. Una cubierta apropiada se puede usar para retardar la evaporación. El fuste está colocado para que su eje no sea más de 0.2 cm. desde cualquier punto del eje vertical del vaso. Un dispositivo regulador de velocidad se usa para que permita que la velocidad de rotación del fuste sea seleccionada y mantenida a la velocidad especificada en la monografía individual dentro de $\pm 4\%$.

El fuste metálico es 6 mm. de diámetro y gira suavemente sin bambolear significativo. La canasta consiste de dos partes, una de las cuales, la parte superior, está atada al fuste; es de metal sólido, excepto por una abertura de 2 mm. y está fija con tres sujetadores que permiten la remoción de la parte inferior que contiene el espécimen de prueba, y que firmemente sujeta la parte más baja de la canastilla a el eje del vaso mientras dura la rotación. La parte separable de la canastilla está fabricada de molchuras soldadas de acero inoxidable y forman, así, un cilindro de 3.66 cm. de alto y 2.5 cm. de diámetro con una angosta montura de metal laminada alrededor de la cima.

Los componentes de la canastilla y el fuste son fabricados de acero inoxidable, usualmente del tipo 316. A menos que se especifique

otra cosa en la monografía individual, se usará malla 40.

Una canasta que tiene un recubrimiento de oro de 0.0001 pulgadas de grosor (2.5 mm.) se puede usar para pruebas que se llevan a cabo en medios ácidos. La unidad de prueba se coloca en una canastilla seca al comienzo de cada prueba. La canastilla se baja hasta su posición antes de que comience la rotación.

La distancia entre el fondo interior del vaso y la canastilla se mantiene a 2.5 ± 0.2 cm. durante la prueba.

Aparato -II-

Use el ensamble del aparato -I-, excepto que una paleta formada de un fuste y una hoja se usa como elemento agitador.

El fuste de 10 ± 0.5 mm. de diámetro se coloca de tal forma que no esté más de 0.2 cm. desde cualquier punto del eje vertical del vaso y gira suavemente sin bambolear significativo. La hoja de la paleta es de 3.0 a 5.0 mm. de grosor y forma una sección de círculo que tiene un diámetro de 53 mm. y está subtendida por cuerdas paralelas de 42 ± 1 mm. y 75 ± 1 mm. La hoja pasa a través del diámetro del fuste para que el fondo de la hoja esté inundado con el fondo del fuste, esta hoja se coloca horizontalmente al final del fuste rotante para que el filo de 42 mm. esté más cerca de la más baja superficie interior del vaso. La distancia de 2.5 ± 0.2 cm. entre la hoja y el fondo interior del vaso se mantiene durante la prueba.

La hoja metálica y el fuste comprenden una cantidad única, la cual puede ser recubierta con polímero de fluorocarbono apropiado. A la unidad de prueba se le permite alcanzar el fondo del vaso antes de que comience la rotación del mismo. Una pequeña pieza libre y de material no reactivo, tal como alambre o una hélice de vidrio, puede ser atada a las unidades de dosificación que de otra forma flotarían.

Aparato III

Se usa el aparato descrito bajo desintegración con las siguientes excepciones:

- a) No se usan discos.
- b) El aparato se ajusta para que el fondo de la canastilla ensamblada descienda 1.0 ± 0.1 cm. desde la superficie interior del fondo del vaso en un recorrido hacia abajo
- c) El paño de acero inoxidable de malla 40 se fija en la parte superior de la canastilla ensamblada si es necesario, para evitar que cualquier unidad de dosificación flote fuera de los tubos del ensamble.
- d) El paño de acero inoxidable de malla 10 en la canastilla ensamblada es reemplazada por un paño de acero inoxidable de malla 40.

Pruebas de disponibilidad del aparato.

Indudablemente se prueba una tableta de la USP XX "Calibrador de disolución" en el caso desintegrante y una tableta de la USP XX calibrador de la solución para el caso que no desintegran, de acuerdo a las condiciones especificadas de operación. El aparato está disponible si los resultados obtenidos con cada tableta están dentro del intervalo de aceptación del calibrador en el aparato de prueba.

Medios de disolución.

Use el disolvente especificado en la monografía individual. Si el medio de disolución es una solución buffer, ajuste la solución para que el pH esté dentro de 0.05 unidades especificadas en la monografía. (Nota: los gases disueltos pueden cambiar los resultados de la prueba, en tales casos, estos gases deben ser removidos antes de realizarla).

Procedimiento.

Coloque el volumen manifestado del medio de disolución en el vaso del aparato especificado en la monografía, monte el aparato, caliente el medio de disolución a $37.0 \pm 0.5^{\circ}$ y renueve el termómetro. Coloque una tableta o una cápsula en el aparato teniendo cuidado de

excluir burbujas de aire desde la superficie de la unidad de dosificación e inmediatamente opere el aparato a la velocidad especificada en la monografía individual. A los tiempos establecidos, saque las muestras a la mitad entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canastilla u hoja de la paleta, no menos de 1 cm. desde la pared del vaso.

A menos que se especifique otra cosa en la monografía individual, añada un volumen del medio de disolución igual al volumen de muestra sacado.

Filtre la muestra y proceda como lo indica la monografía individual. Repita la prueba con unidades de dosificación adicionales.

Interpretación.

A menos que se especifique otra cosa en la monografía individual, los requisitos son conocer si la cantidad de ingrediente activo disueltos desde las unidades de prueba conforman con el criterio de aceptación que lo acompañan.

Continúe probando siguiendo los tres pasos, hasta que los resultados conformen bien sea con S_1 o S_2 . La cantidad "Q" es la cantidad de ingrediente activo disuelto especificado en la monografía y expresado como un porcentaje del contenido etiquetado.

Tanto los valores del 5 y 15% en el criterio de aceptación son porcentajes del contenido del marbete, por lo que estos valores y

"Q" significan lo mismo.

TEORIA DE DISOLUCION

Para realizar la validación del aparato se usarán tabletas de furosemda y, sometidas al proceso de disolución, se estudiarán estadísticamente las diferencias significativas que puedan existir en los diferentes vasos. Por lo tanto, es conveniente tener conocimiento acerca del proceso de disolución.

El proceso de disolución es complejo y la velocidad de disolución depende de muchos factores. La energía libre de superficie y la forma de las partículas afectan la velocidad de disolución. La temperatura, tipo de agitación, cantidad de material ya existente en solución, la viscosidad y volumen del solvente influyen en la velocidad de disolución. La exposición de la nueva superficie y las condiciones de la superficie modifican la velocidad; si una película insoluble se forma en la superficie, disminuirá la velocidad. Se notará que la superficie específica es de la mayor importancia ya que es el factor que relaciona el efecto de la mayoría de las variables.

Se conocen tres teorías de disolución:

- a) Teoría de la película.
- b) Teoría de la penetración o de renovación de la superficie o

combinación de ésta con la teoría de la película.

c) Teoría de la velocidad de solvatación limitada.

a) Teoría de la película. (1)

Suponga que un sólido se sumerge en un líquido con agitación y se deja disolver. El líquido pasará al sólido a una cierta velocidad, pero se supone que una capa de líquido de grosor "h" lo rodea y permanece fija; se considera que la concentración es igual a la concentración de saturación "S" en la superficie del cristal, la concentración es C_b en el resto de la solución.

Suponiendo estado estacionario se puede emplear la ley de Fick:

(1, 2)

$$J = -DS \frac{\partial c}{\partial x} \dots (1)$$

$$\frac{\partial c}{\partial x} = \text{gradiente de concentración} = \frac{C_b - S}{h} \dots (2)$$

D = Coeficiente de difusión.

J = Corriente de difusión.

Si "m" es la masa disuelta, V es el volumen del medio de disolución y "A" es el área de la superficie del sólido, se llega a: (1)

$$\frac{dm}{dt} = KA(S - C_b)S \dots\dots (3)$$

$$J \frac{mg}{cm^2 \text{ seg}} = \frac{V \text{ dc}}{A \text{ dt}} \dots\dots (4)$$

$$Vdc = dm \dots\dots\dots (5)$$

Sustituyendo (2) y (4) en (1) se tiene:

$$\frac{Vdc}{Adt} = \frac{-D(C_b - S)S}{h} \implies \frac{Vdc}{dt} = \frac{DA(S - C_b)S}{h} \dots (6)$$

Sustituyendo (5) en (6) y si $\frac{D}{h} = K$, entonces:

$$\frac{dm}{dt} = KA(S - C_b)S \dots\dots\dots (7)$$

Integrando tenemos:

$$\ln \left(1 - \frac{C_b}{S} \right) = \frac{-DA}{hV} t = \frac{KA}{V} t \dots (8)$$

Se considera "A" = constante

La situación donde $C_b < S$ se le denomina condiciones sink (21).

Se puede usar la aproximación $\ln(1 - x) \cong -x$, quedando:

$$C_b = \frac{DAS}{hV} t \dots\dots (9)$$

El anterior tratamiento considera a "A" constante puede ser útil para polvos pero no para tabletas. Cuando hay, durante la disolución cambio de área, se puede usar el tratamiento de Hixson y Crowel. (21).

La situación se simplifica utilizando la aproximación dada por Noyes-Whitney para condiciones sink. Si la sustancia se considera monodispersa y esférica, si se tiene "n" partículas de densidad "ρ" y radio "r₀" al inicio "r" al tiempo "t", si la superficie es:

$$4\pi nr^2 = A$$

Entonces se llega a (ref.21):

$$m_0^{1/3} - m^{1/3} = Kt \dots\dots\dots (10)$$

$$\frac{dC_b}{dt} = \frac{KA}{V} S \dots\dots\dots (11)$$

$$K = \frac{KS}{\rho} \left(\frac{n\rho\pi}{b} \right)^{1/3} = \frac{KSr_0^{1/3}}{\rho r_0} \dots\dots (12)$$

El tratamiento de Hixson-Crowell fue extendido para condiciones no sink por Pothisiri y Cartensen (1).

En el proceso de disolución la solubilidad no es independiente del tamaño de partícula, sino que se expresa en la ecuación de

Ostwald-Freundlich (ref.21).

$$\ln S = \left(\frac{2\sigma v}{\rho RT} \right) / r = \frac{\alpha}{r} \implies S = S_0 \exp(\alpha/r) \dots (13)$$

La dependencia de la temperatura sobre las constantes de velocidad de disolución intrínseca es complicada; sin embargo, se puede emplear en muchos casos la ecuación de Stokes-Einstein:

(ref. 21, 18)

$$\log k \Rightarrow D = \frac{T}{\sigma r \eta} \Rightarrow \log T - \log \eta + \log \left(\frac{K}{6\pi r} \right) \dots (14)$$

Como la viscosidad depende de la temperatura: (ref.14)

$$\ln(\eta) = \left(\frac{E'}{2.3R} \right) + \log \eta_0 \dots (15)$$

Si se grafica $\log k - \log T$ vs T^{-1} se obtiene una línea recta. Por lo que se considera que la viscosidad afectaría a las constantes de velocidad de disolución por un factor η^{-1} .

Se ha encontrado que empíricamente las constantes de velocidad de disolución parecen ser una función de η^{-1} , donde $-0.25 > y > 0.8$.

Se ha sugerido que como " h " $\cong 50 \times 10^{-8}$ cm. y como se cree que los coeficientes de difusión son del orden de 10^{-5} se pueden estimar las constantes de disolución sin hacer experimentos empleando:

$$Q = \frac{dm}{dt} = \frac{ASD}{h} \dots (16)$$

las propiedades de los medios de disolución la afectan, por ejemplo, la existencia de colorantes, debido a que estos recubren de película la partícula. Si la constante de velocidad de disolución de la partícula sin recubrir es k_0 y ya recubierta es k_f , y si la adsorción se lleva a cabo de acuerdo a una isoterma de Lagmuir, entonces la constante de velocidad de disolución será: (ref.1)

$$K = xk_f - (1 - x)k_0 \dots (17)$$

Donde:

x = fracción cubierta.

Otro factor que afecta la disolución es la agitación expresada por:

$$K = a(N)^b \implies \log K = b \log N + \log a \dots (18)$$

N = velocidad de agitación (rpm).

Si la reacción es controlada por disolución, entonces "b" tiende a la unidad.

b) Teoría de la renovación superficial

En esta teoría se contempla que la turbulencia se extiende a la superficie y que no existe una capa limitante alrededor, en vez de esto se considera que la superficie está siendo reemplazada continuamente por nuevo líquido.

El modelo de Dan Kewerts da como resultado:

$$\frac{dm}{dt} = A(S - C_b) (D\gamma)^{1/2} \quad r \longrightarrow h \dots (19)$$

Donde:

A: Área superficial.

S: solubilidad.

C_b : concentración al tiempo determinado en la vecindad de la partícula.

D: coeficiente de difusión.

γ : tensión superficial.

h: grosor de la película.

r: radio de la tableta.

(dm/dt): cambio de masa de la tableta con respecto al tiempo.

Para una partícula pequeña se tiene:

$$-\frac{dm}{dt} = \frac{D}{r} + (S - C_0) (D\gamma)^{-1/2} \dots (20)$$

c) Teoría de velocidad de solvatación limitada:

Al notar que la ecuación:

$$\frac{V}{A} \frac{dc}{dt} = \frac{D(C_0 - S)}{h} \dots (21)$$

Asume un gradiente de concentración lineal en la capa estacionaria. Esta hipótesis implica que: a) existe un estado estacionario estable, b) "D" es independiente de la concentración. El primer punto es una consecuencia de la ley de Fick. Se tiene:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(AD \frac{c}{x} \right) = 0 \quad \text{y} \quad c = - \left(\frac{AD \partial c / \partial x}{AD} \right) x + S \dots (22)$$

Considerando que: $\frac{AD \partial c}{\partial x} = a$ y sustituyendo en la anterior ecuación, se llega a:

$$c = - \left(\frac{a}{AD} \right) x + S \dots (23)$$

Donde la condición limitante es que la concentración sea igual a la saturación de la interfase sólida:

$$C = S \\ @x = 0$$

Integrando la ecuación (23) cuando no se supone estado estacionario, y como para las condiciones limitantes e iniciales se tiene:

$$C = S; \text{ para } x = 0 \text{ y } t > 0 \\ C = 0; \text{ para } x > 0 \text{ y } t = 0$$

Por lo tanto:

$$C = S \left(1 - \frac{\text{erf}(x)}{2(Dt)^{1/2}} \right) \dots (24)$$

Donde "erf" denota el error de la función gaussiana; la cual se expresa como sigue:

Algunas veces se llama al valor "z" de la variable tipificada, el valor tipificado. La función F(z) se encuentra relacionada con la función de error, erf(z), la cual, expresada de acuerdo a la función gaussiana, resulta ser: (ref. 19)

$$\text{erf}(z) = \frac{2}{\pi^{1/2}} \int_0^z \exp(-u^2) du \quad \text{y} \quad F(z) = \frac{1}{2} \left(1 + \text{erf} \left(\frac{z}{2^{1/2}} \right) \right)$$

TEORIA DE VALIDACION

Validación y validar un proceso, una máquina o un método, se ha convertido hoy en una expresión común de nuestro lenguaje técnico y, en este caso particular, como palabra perfectamente adaptada a su contenido ideológico; pues validar significa "dar fuerza o firmeza a una cosa". Afirmación que en términos generales coincide con lo que pretendemos precisar con su uso en el vocabulario científico.

Hasta hace poco tiempo, cuando se deseaba mejorar la exigencia de calidad de un producto farmacéutico, aumentábamos el número de controles al final de una fabricación modificando y adaptando el sistema y volumen de muestras a las nuevas necesidades. Actualmente, puestas en evidencia las limitaciones de control, se impone la tendencia de validación global de todo el proceso de fabricación que comprenderá la comprobación sistemática de todos los procedimientos aplicados, la maquinaria y las condiciones ambientales. El control final, imprescindible a todos los efectos y que será también validado, servirá para afirmar la idoneidad de las medidas adoptadas y aportará datos precisos para la misma validación del proceso. (20)

Los motivos de este cambio de visión de la garantía de calidad se pueden argumentar en dos hechos significativos: (20)

1) El complejo equipo industrial de una moderna planta de fabricación de medicamentos no permite al farmacéutico responsable

tener una visión global del funcionamiento de la misma en todos sus detalles. De una manera especial, en operaciones críticas cuyos posibles errores no serán detectados en los controles realizados en el curso de la fabricación y en el control final.

2) La aplicación de métodos estadísticos en algunos tipos de producción, a puesto en evidencia la dificultad de detectar un número reducido de unidades contaminadas.

1) PRINCIPIOS GENERALES DE LOS PROCESOS DE VALIDACION

DEFINICION DE VALIDACION (10)

El proceso de validación es un programa documentado el cual suministra un alto grado de seguridad de que un proceso específico producirá consistentemente un producto conociendo sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad.

VALIDACION EVENTUAL (10)

Los lineamientos para la validación eventual está basada en los siguientes factores:

- 1.- Características del producto.
- 2.- Especificaciones de aceptación del producto.
- 3.- Equipo, instalación, cualificación y cuantificación representativa del proceso.
- 4.- Un sistema para asegurar la oportuna revalidación.

5) Documentación.

1.- Características del producto. (5)

Este primer elemento, significa establecer los atributos deseados o especificaciones del producto. El ejemplo representativo puede ser, los atributos para una tableta comprimida, que incluiría tamaño, peso, dureza, libre de efectos tales como grietas o hendiduras y características representativas como pueden ser la disolución y la desintegración.

2.- Especificaciones de aceptación del producto.

Este factor es especificaciones de aceptación del producto el cual debe de ser establecido para lograr uniformemente los atributos del producto deseado. Las especificaciones de aceptación deben ser derivados de pruebas y desafíos del producto y sistema sobre una base estadística durante el desarrollo inicial y fase de producción.

3.-Equipo y procesos.

Los lineamientos señalan que el proceso y equipo deben de ser diseñados para que las especificaciones del producto se logren consistentemente. Esto se refiere al aseguramiento de la calidad del producto; incluyendo ingeniería, diseño, producción y operaciones.

"Calificación e instalación del equipo": se define como aquel que se estudia para establecer la confianza que el equipo para el proceso es capaz de operar consistentemente dentro de los límites de

tolerancia establecida.

Aunque en teoría es un primer paso el valorar apropiadamente el equipo aplicado al producto específico en cuestión, usualmente no es suficiente confiar en las representaciones por el fabricante de equipos.

En lo que respecta a la cualificación e instalación, se considera la importancia de establecer la reproducibilidad de algún proceso. Puesto que la meta señalada del proceso de validación es asegurar que hay un alto grado de probabilidades de que todas las unidades de lotes sucesivos serán aceptables, los esfuerzos de validación tienen que establecer la reproducibilidad de el proceso (5)

4.- Revalidación

Este factor es un sistema para asegurar la revalidación. Esta debe tener lugar siempre que haya cambios en los atributos del producto, formulación del equipo o proceso y cuando se hacen cambios en el abastecedor de materia prima; debe haber revalidación periódica, aunque ningún cambio significativo del proceso se haga deliberadamente para monitorear variaciones imprevistas.

5.- Documentación

La documentación, por principio, tiene que ser verdadera. Es importante que los estudios de validación sean ejecutados de acuerdo con un protocolo escrito. Un programa para validación tiene que ser documentado y la documentación tiene que ordenarse debidamente.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS DE VALIDACION

Cuando se construye un aparato es necesario llevar a cabo determinaciones para conocer exactamente la confiabilidad que puede proporcionar. Para tal fin se realiza la validación que incluye las determinaciones de exactitud y precisión.

EXACTITUD

Se entiende por exactitud la concordancia entre un valor determinado experimentalmente y su valor real. Para evaluar la exactitud en función de datos experimentales, se hacen inferencias estadísticas empleando pruebas de hipótesis. (2)

a) Prueba de hipótesis

Un estadístico de prueba permite determinar lo anterior a partir de los datos experimentales muestrales; este es el estadígrafo "t", expresado por:

$$t = \frac{\text{Valor promedio de los datos} - \text{Valor real}}{\text{Error experimental}}$$

Data que contempla en los datos experimentales el uso del porcentaje de recobro; la prueba queda:

$$t_{\text{calculado}} = \frac{\bar{x} - \mu}{S/\sqrt{n}}$$

Donde:

- \bar{x} = Promedio de porcentaje de recobro de "n" muestras independientes.
- μ = Parámetro que representa el valor real del porcentaje de recobro.
- S/\sqrt{n} = Error estándar, que es una medida del error experimental
- S = Desviación estándar.
- n = Número de muestras.

Se establece un contraste de hipótesis de $H_0: \mu \neq \mu_0$, contra la alternativa de $H_1: \mu = \mu_0$, para determinar que el aparato sea exacto o no, considerando que:

- El valor real del porcentaje de recobro es 100%.
- Dado que el criterio de probabilidad para determinar la exactitud del aparato es del 95%, se establece una región tanto de aceptación como de rechazo para evaluar la hipótesis con un error de tomar una decisión equivocada de $\alpha = 0.05$.

PRECISION

Se refiere a una medida de la concordancia de un conjunto de valores experimentales respecto a un valor central, la precisión se clasifica en reproducibilidad y repetibilidad, donde la primera es la concordancia respecto a un valor real en un método, pero bajo condiciones diferentes y la segunda es la concordancia respecto al

valor central entre resultados sucesivos, obtenidos con un método sobre iguales condiciones experimentales.

La repetibilidad se puede evaluar mediante el cálculo de la desviación estándar del conjunto de datos, mientras que la reproducibilidad, será el cuadrado medio del error de varianza.

a) Evaluación de la repetibilidad (2).

Para inferir la variabilidad a partir de los datos muestrales, se emplea un estadístico de prueba llamado chi-cuadrado: " χ^2 ", el cual se expresa por:

$$\chi^2_{\text{calculado}} = \frac{(n-1)S^2}{\sigma_0^2}$$

Donde:

n = Número de observaciones de muestras independientes.

S^2 = Varianza muestral.

σ_0^2 = Es el parámetro que nos representa la variabilidad del método, se le denomina varianza poblacional.

Debido a que la variación debe ser menor al 3%, se establece una hipótesis: $H_0: \sigma_0^2 < 0.03$ y una alternativa: $H_A: \sigma_0^2 = 0.03$.

En función de estas hipótesis se establece una zona de aceptación y una de rechazo con un riesgo de tomar una decisión equivocada de $\alpha=0.05\%$.

b) Evaluación de reproducibilidad (2).

Este diseño contempla diferentes eventos en diferentes tiempos; para conocer su variabilidad, se contempla la prueba estadística de análisis de variancia, que consiste en desglosar las diversas fuentes que contribuyen a la variabilidad del fenómeno, probando la significación de cada fuente contra el error experimental y valorando su importancia relativa, cuyo criterio de prueba es el cociente del estadístico de prueba "F" de dos variancias, donde el modelo estadístico lineal del diseño experimental es:

$$Y_{ijk} = \mu + A_i + D_j + AD_{ij} + E_{ijk}$$

Donde

- Y_{ijk} = Porcentaje cuantificado con el i-ésimo evento, j-ésimo tiempo de la k-ésima repetición.
- A_i = Efecto del evento en el porcentaje cuantificado.
- D_j = Efecto del j-ésimo tiempo en el porcentaje cuantificado.
- AD_{ij} = Interacción evento-tiempo.
- E_{ijk} = Error experimental, el cual es una medida de la reproducibilidad.
- μ = Parámetro que representa el valor real del porcentaje de recibo donde no hay efecto por tiempo (día) ó evento.

DISEÑO COMPLETAMENTE AL AZAR

Descripción (2, 3)

El diseño completamente aleatorizado es aquel en el cual los tratamientos son asignados en forma aleatoria a las unidades experimentales, siendo la generalización para más de dos medias de la prueba "t" para la comparación de medias de muestras independientes.

Como la asignación de los tratamientos a las unidades es en forma aleatoria, este diseño presupone unidades experimentales homogéneas.

Análisis estadístico:

Para realizar el análisis estadístico de un diseño completamente al azar, es decir, para probar las hipótesis $H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_t$ contra H_A : no todas las medias son iguales; se tendrá que realizar un análisis de la varianza (ANOVA) con el fin de descomponer la varianza total en una parte debida a los distintos tratamientos y, en otra parte, debido al error experimental. (2, 3).

A continuación se presentan las formas de obtener dicho análisis. Con los datos obtenidos en un experimento se construye una tabla ANOVA (ver referencia 2).

Para la elaboración de esta tabla se procede a hacer tablas (ver referencia 3) en la cuales μ_j es el valor del parámetro de medición y "A, B, C, ..., J" son los tratamientos.

Se desarrolla la tabla ANOVA con los datos de las tablas anteriores obteniéndose las sumatorias de los tratamientos y las respectivas medias, con la cual se construye una tabla de sumatorias.

Reglas de decisión:

Si $F_c > F_c$ rechazar H_0

Donde:

F_c : Estadístico de Fisher calculado.

F_c : Estadístico de Fisher obtenido en tablas.

Se planteen las hipótesis correspondientes:

H_0 : todas las medias son iguales, por lo tanto no existe diferencia significativa.

H_A : no todas las medias son iguales, por lo tanto si existe diferencia significativa.

DISEÑO FACTORIAL

Descripción: (25, 3)

El diseño factorial AB es un diseño de los tratamientos que se caracteriza por utilizar como tratamientos a todas las combinaciones posibles de las diferentes modalidades conocidas como niveles de cada una de dos o más variables conocidas como factores que posiblemente afectan a la variable de respuesta "Y" en un experimento, en el cual se interesa estudiar dos factores "A" y "B" con "a" y "b" niveles respectivamente, se ensayarán todos los ab posibles combinaciones de niveles como tratamientos.

El diseño factorial de los tratamientos se puede usar con cualquier diseño experimental de las unidades experimentales, por ejemplo, con el diseño completamente al azar, o con el diseño en bloques aleatorios.

En general, se puede utilizar cualquier número de factores; aunque para el caso particular que nos afecta, se utilizarán dos factores "A" y "B" con $a = 7$ y $b = 10$ niveles de factor.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO (25, 3)

Se tienen $(a)(b)(r)$ observaciones de la variable de respuesta que se pueden arreglar en una tabla de A y B factores.

Según el diseño experimental utilizado, se calcula la tabla ANOVA como de costumbre. Sin embargo, la suma de cuadrados de los tratamientos se acostumbra desglosar entre sumas de cuadrados: SCA asociada con el efecto principal del factor A, SCB que se asocia con el efecto principal del factor B, y SCAAB que se asocia con el efecto de interacción A y B.

Se calculan las sumas de cuadrados (SC) correspondientes a los tratamientos, al total y al error (y a los bloques si es que se utilizó un diseño en bloques aleatorios de la manera acostumbrada) (3).

Se resumen las sumas de cuadrados en una tabla ANOVA (ref. 3)

En el caso del diseño completamente aleatorizado se suprime el renglón de bloques y se aumentan los grados de libertad del error a:

$$(ab)(r - 1)$$

La notación " \bar{x}_{ij} " sigue denotando las sumas sobre el índice (ó índices) que están con el punto "(.)", por ejemplo

$$\bar{x}_{i.} = \sum_{k=1}^r x_{i,j,k} \quad \bar{x}_{.j} = \sum_{i=1}^a x_{i,j}$$

Y con el símbolo " $\bar{x}_{.j}$ " (por ejemplo) se denota la media de la suma $\bar{x}_{.j}$; es decir:

$$s^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^r x_{ij}^2 - \bar{x}^2$$

INTERPRETACION DE LOS EFECTOS PRINCIPALES Y DE LA INTERACCION (2,3)

El efecto simple de "A" cuando "B" toma nivel $b_1 = (A)_{b_1}$, es igual al cambio en la variable de respuesta "X" cuando se cambia del tratamiento $a_1 b_1$ al tratamiento $a_2 b_1$.

El efecto simple de "A" cuando "B" toma nivel $b_2 = (A)_{b_2}$, es igual al cambio en "X" cuando se cambia de tratamiento $a_1 b_2$ al tratamiento $a_2 b_2$.

El efecto principal de A es el promedio de los dos efectos simples de A y el efecto principal de B se define de manera similar.

La interacción de A y B es igual a la diferencia del efecto simple de A cuando B toma nivel b_2 menos el efecto simple de A cuando B toma nivel b_1 ; o sea es igual a $(A)_{b_2} - (A)_{b_1}$. Es decir, si el efecto sobre "X" debe cambiar de nivel a_1 al nivel a_2 , el factor A es igual para los dos niveles de B, la interacción es cero ("no hay interacción" los factores operan independientemente). Si el efecto simple de A depende del nivel de B, entonces hay interacción. Dependiendo del signo de la interacción, esta se conoce como "un efecto sinergizante" ó "potencialización" (signo positivo), y como "efecto antagonico" ó "interferencia" (signo negativo). También se puede detectar o interpretar la interacción de manera gráfica.

Los resultados se presentan de la manera siguiente: (1)

- 1) Formar la tabla ANOVA indicando cuáles resultados son estadísticamente significativos y a qué nivel.
- 2) Presentar una tabla de medias y errores estándar:

La tabla de medias y errores estándar se tiene que modificar si $a > 2$ ó $b > 2$, ya que los efectos principales son más complicados (tienen más de un grado de libertad) y su interpretación no es tan clara, sin embargo es posible simplificar la situación utilizando la subdivisión de los grados de libertad como se verá más adelante.

En el caso particular de un diseño 2x2 los efectos simples, principal e interacción son los siguientes:

$$\text{Efecto simple de A} = \bar{X}_{21} - \bar{X}_{11} - \bar{X}_{22} + \bar{X}_{12}$$

$$\text{Efecto principal de A} = (A_{b_1} + A_{b_2})/2 \pm S/r^{1/2}$$

$$\text{Efecto simple de B} = \bar{X}_{12} - \bar{X}_{11} - \bar{X}_{22} + \bar{X}_{21}$$

$$\text{Efecto principal de B} = (B_{a_1} + B_{a_2})/2 \pm S/r^{1/2}$$

$$\text{Interacción AB} = (A_{b_2} - A_{b_1})/2 \pm S/r^{1/2}$$

$$\text{Donde: } S = (\text{CMER})^{1/2}$$

$$S = \left(\frac{\text{CMER}}{r} \right)^{1/2}$$

El cual es el error estándar de los tratamientos.

El error estándar del efecto principal del factor "A" se basa en

la combinación lineal: (3)

$$L = \frac{\bar{X}_{22.}}{2} - \frac{\bar{X}_{21.}}{2} + \frac{\bar{X}_{12.}}{2} - \frac{\bar{X}_{11.}}{2}$$

3) Dibujar las gráficas correspondientes del valor promedio de la variable de respuesta con respecto al factor empleado. (3)

SUBDIVISION DE LOS GRADOS DE LIBERTAD

Cuando se tienen formuladas hipótesis sobre comparaciones (al plantear un experimento) lineales de los tratamientos, estas pruebas de hipótesis dan mucha información adicional sobre cómo operan los diferentes tratamientos. Este es el caso siempre y cuando el estadístico "F" está asociado con más de un grado de libertad y, por lo tanto, se puede partir la suma de cuadrados en varios contrastes lineales. Esto se puede efectuar en el diseño factorial cuando la suma de cuadrados de "A" ó "B" tienen más de un grado de libertad. (22).

Las reglas de cómo partir la suma de cuadrados en contrastes lineales para los diferentes efectos factoriales se darán más adelante.

La selección de cuáles contrastes son de interés queda al juicio del investigador y un uso óptimo requiere de experiencia.

Algunas indicaciones generales, sin embargo, pueden servir de guía, tales como: (3)

1) De preferencia se utilizan contrastes ortogonales. (22, 2).

2) Si los niveles de un factor son numéricos, es conveniente subdividir los grados de libertad asociados con el efecto principal de este factor en sus componentes lineales, cuadrático, cúbico.

3) Si los niveles de un factor son nominales, es recomendable subdividir los grados de libertad asociados con el efecto principal en componentes de tipo control vs los otros entre marcas, entre diferentes formulaciones de un mismo principio activo.

4) Se pueden determinar los coeficientes lineales de los contrastes para subdividir la "SC" asociada a la interacción de AXB, multiplicando los coeficientes de un contraste para "A" con los coeficientes de un contraste para "B".

Por ejemplo:

El efecto lineal de "A" por control vs el resto de "B", representan una comparación entre el efecto lineal de "A" para el control "B" y el efecto lineal de "A" promediado sobre el resto de los tratamientos de "B".

Se mencionarán a continuación de manera sencilla las reglas para partir la suma de cuadrados en contrastes lineales para la subdivisión a un sólo grado:

1) Si se desea que la suma de cuadrados de dos contrastes L_1 y L_2 sean independientes, entonces se requiere que los contrastes sean

ortogonales.

2) La suma de cuadrados debida a la comparación lineal tiene un grado de libertad y está dada por:

$$SC_L = \frac{L^2}{(r \sum_k^2)}$$

3) Finalmente se prueban las hipótesis:

$$H_0: \mu = 0 \quad \text{vs} \quad H_A: \mu \neq 0$$

DESCRIPCION (3)

Existen métodos para probar hipótesis sobre diferencias de las medias de los tratamientos, los cuales se utilizan para hipótesis formuladas después de observar los resultados experimentales (pruebas "a posteriori"). También hay métodos de prueba más potentes que se usan para probar contrastes lineales de las medias de los tratamientos, siempre y cuando las hipótesis sean formuladas antes de ver los resultados experimentales (pruebas "a priori").

En general se requiere probar la hipótesis de la forma: (3)

$$H_0: \mu_L = 0$$

Donde μ_L es la media lineal para el contraste, contra alguna alternativa $(\neq, >, <)$, donde:

$$\mu_L = \sum_{k=1}^r l_k \mu_k + \frac{1}{2} \mu + \dots + l_1 \mu$$

Para efectuar la prueba se utiliza ya sea "t" de student o el estadístico "F" de Fisher; las dos pruebas dan decisiones similares (25).

CONTRASTES LINEALES ENTRE MEDIAS CON F DE FISHER

Se expresa "F" de Fisher porque es el método empleado.

Se define una comparación lineal o contraste lineal (de los totales muestrales) como sigue:

$$L = l_1 X_{1.} + l_2 X_{2.} + \dots + l_k X_{k.} = \sum_{k=1}^k l_k X_{k.} \quad (3)$$

Donde $X_{k.}$ es la suma de las observaciones del k-ésimo tratamiento.

$$\text{con } \sum_{k=1}^k l_k = 0$$

Se cuenta con las siguientes reglas (para el caso balanceado) que son útiles para las pruebas sobre contrastes lineales. (3)

Regla 1

La suma de cuadrados debida a la comparación lineal L tiene un grado de libertad y está dada por (22):

$$SC_L = \frac{L^2}{r \sum_{k=1}^k l_k^2}$$

Donde r es el número de observaciones para el tratamiento (en el caso del diseño en bloques aleatorios es el número de bloques).

Regla 2 (3)

Se prueba la hipótesis:

$$H_0: \mu_L = 0 \quad \text{vs} \quad H_a: \mu_L \neq 0$$

Con la razón:

$$F_L = \frac{SC_L}{CNER}$$

Que tiene 1 gl y los del error en la tabla de ANOVA.

Regla 3 (3)

Si se desea que las sumas de cuadrados de dos contrastes L_1 y L_2 :

$$L_1 = \sum_{k=1}^t l_k X_k \quad L_2 = \sum_{k=1}^t m_k X_k$$

sean independientes, entonces es necesario que los contrastes sean ortogonales, es decir que (3,22):

$$\sum_{k=1}^t l_k m_k = l_1 m_1 + l_2 m_2 + \dots + l_t m_t = 0$$

Regla 4

Si para "t" tratamientos o poblaciones se tienen $t - 1$ contrastes mutuamente ortogonales:

$$L_1, L_2, \dots, L_{(t-1)}$$

entonces la suma de cuadrados de los tratamientos es igual a:

$$SCTR = SC_{L_1} + SC_{L_2} + \dots + SC_{L_{(t-1)}}$$

La ventaja principal en contar con contrastes ortogonales es que parte la suma de cuadrados debida a los tratamientos, en varias sumas con un grado de libertad cada una; así se extrae toda la información que hay en la suma de cuadrados entre tratamientos y permite concluir cuáles contrastes lineales son estadísticamente significativos. (22)

Se compara F_c con F_{α} (con los grados de libertad de la tabla ANOVA) con el mismo criterio de aceptación y/o rechazo de dicha tabla y las hipótesis propuestas:

$$H_0: L = 0 \quad \text{y} \quad H_A: L \neq 0$$

Para poder realizar las comparaciones lineales de cada contraste, es necesario combinar los contrastes de interés (esto es a juicio del investigador, cuáles contrastes sean de importancia).

Para cada combinación se plantean las hipótesis nula y alterna:

$$\text{Si } L_{AB} \implies H_0: \frac{\mu_{1A} + \mu_{2A} + \dots + \mu_{tA}}{n} = \frac{\mu_{1B} + \mu_{2B} + \dots + \mu_{tB}}{m} = \mu_L = 0$$

$$\text{Si } L_{AB} = 0 \Rightarrow H_A: L \neq 0 \quad \text{y} \quad \mu_L \neq 0$$

Nota: Las hipótesis nula para cada contraste lineal nos dice: la gran media de todas las medias (pueden ser medias ponderadas) en el sistema $1_A, 2_A, 3_A, \dots, n_A$ es igual a la gran media de las medias de sistema $1_B, 2_B, 3_B, \dots, m_B$.

El valor "n" o "m" nos da el multiplicador para el cálculo de cada contraste, donde la sumatoria de los multiplicadores debe ser cero en el caso de subdivisión de los grados de libertad a un sólo grado, puesto que es requisito indispensable que exista ortogonalidad.

La H_0 puede escribirse también: (3)

$$H_0: \frac{\mu_{1A}}{n_1} + \frac{\mu_{2A}}{n_2} + \dots + \frac{\mu_{nA}}{n_n} = \frac{\mu_{1B}}{m_1} + \frac{\mu_{2B}}{m_2} + \dots + \frac{\mu_{mB}}{m_n}$$

Donde queda claro el significado del multiplicador "n" ó "m" el cual significa el número de niveles del factor en cuestión: (1,2,3..n).

VALIDACION DEL APARATO

"FORMA Y PROCEDIMIENTO"

Una vez terminado el aparato, se continuará con la validación de los parámetros que pueden influir en los resultados para el uso al que se destina.

Dichos parámetros son:

- a) Revoluciones por minuto.
- b) Disolución.
- c) Temperatura.

Se validará la exactitud y precisión del aparato. Para la evaluación de la exactitud, se tomará como referencia el aparato disolutor del Instituto Politécnico Nacional, el cual tiene las siguientes características:

Aparato de Lab. Modelo 1D-6 Serie 50022 UCA 127

BG Pat. Pend. Hecho en México

Se evaluará también la precisión dentro del concepto de repetibilidad. (2)

DESGLASE DE ACTIVIDADES DE VALIDACION

VALIDACION DE RPM.

Para su realización se usará un tacómetro con las siguientes

características:

Tacómetro Modelo B211 Digital "Phototach"

Cole Parmer Instrument Co. Equipar. S.A.

Lo que se trata de validar en este caso es que las rpm para cada propela sean estadísticamente semejantes.

PROCEDIMIENTO

- Se trabajará de noche para evitar interferencias luminosas.
- Encender el aparato y colocar un fondo negro detrás del aparato.
- Dirigir el haz luminoso del tacómetro en la orilla de la propela
- Tomar la lectura del tacómetro cuando sea constante.
- Repetir la operación para cada propela.
- Una vez que se haya obtenido la lectura de las diez propelas, repetirlo de igual manera, mínimo siete veces. "Para representatividad estadística.
- Procesar los resultados obtenidos mediante una tabla de ANOVA.

HIPOTESIS QUE SE PRUEBAN (3)

Son las mismas que se emplean en un diseño completamente

características:

Tacómetro Modelo B211 Digital "Phototach"

Cole Parmer Instrument Co. Equipar. S.A.

Lo que se trata de validar en este caso es que las rpm para cada propela sean estadísticamente semejantes.

PROCEDIMIENTO

- Se trabajará de noche para evitar interferencias luminosas.
- Encender el aparato y colocar un fondo negro detrás del aparato.
- Dirigir el haz luminoso del tacómetro en la orilla de la propela.
- Tomar la lectura del tacómetro cuando sea constante.
- Repetir la operación para cada propela.
- Una vez que se haya obtenido la lectura de las diez propelas, repetirlo de igual manera, mínimo siete veces. Para representatividad estadística.
- Procesar los resultados obtenidos mediante una tabla de ANOVA.

HIPOTESIS QUE SE PRUEBAN (3)

Son las mismas que se emplean en un diseño completamente

aleatorizado o un diseño en bloques o cualquier otro diseño semejante.

H_0 : todas las medias de rpm son iguales,
por lo tanto no existe diferencia significativa.

H_A : no todas las medias de rpm son iguales,
por lo que sí existe diferencia.

VALIDACION DE DISOLUCION

En este caso se trata de ver que la disolución en cada uno de los vasos sea igual bajo las mismas condiciones experimentales y a los mismos tiempos. Para ello se hará una parte experimental y una parte estadística.

Se usarán tabletas de furosemda de las siguientes características:

- Furosemid Britter (Lab. Britter) tabletas de 40 mg. de furosemda. lote 801815.
- Soluble en soluciones 0.1 N de NaOH. Tiene un máximo de absorbancia a 271 nm. en solución 0.1 N de NaOH.
- En forma farmacéutica se usa como diurético (13,6)

Se trabajará bajo las siguientes condiciones:

- a) Tabletado de furosemda de las características dadas.

- b) Temperatura de 25 °C.
- c) 45 rpm.
- d) Agua destilada a pH 12 "pH de máxima solubilidad para la furosemina".
- e) La cantidad por cada vaso será de 1 lt. según U.S.P. XX (13)
- f) La propela en cada vaso quedará al centro del vaso de acuerdo a la U.S.P. XX.
- g) Se usará prefiltro.
- h) Cada muestra se tomará con portafiltros, porque al desintegrarse la tableta libera muchas partículas que pueden alterar los resultados.
- i) Se tomarán las muestras en los siguientes tiempos:
0':30", 1':00", 2':30", 3':30", 7':00", 11':00",
15':00".

La razón por la cual se tomarán las muestras a dichos intervalos de tiempo es porque entre estos intervalos se libera el 10% a los 0':30", el 25% a los 1':00", el 50% a los 2':30", el 75% a los 3':30" y el 100% a los 7':00"; los restantes 11':00" y 15':00" minutos se emplean para tener mayor representación en el tratamiento estadístico.

Para conocer los porcentajes de liberación con respecto al tiempo, se hará previamente un perfil de disolución empleando intervalos de tiempo de un minuto hasta quince minutos. Se encuentra el orden de liberación (1er, 2do, o 3er, orden), finalmente se encuentra la

constante de liberación y se interpolan los porcentajes teóricos.

j) Se leerá en UV a 270 nm. en espectrofotómetro:

"Espectrofotómetro de ultravioleta y visible:

Spectronis 21, serie número 0602371, cat. número 33.22.43. Bausch & Lomb. Made in USA.

k) En curva patrón, previamente hecha, se encuentran los valores de mg. de principio activo liberado y se determinan los porcentajes.

l) Se harán los tratamientos con un 95% de confianza.

PROCEDIMIENTO.

- 1) Conectar el aparato y fijarlo a las condiciones preestablecidas de temperatura (25 grados) y revoluciones por minuto.
- 2) Llenar los vasos con agua destilada a pH = 12, (un litro).
- 3) Agregar la tableta de furosemda e inmediatamente tomar el tiempo cero.
- 4) Tomar muestras (un mililitro) a los tiempos establecidos.
- 5) Una vez hecho lo anterior para cada vaso, repetir el procedimiento cuatro veces.
- 6) Leer en espectro ultravioleta a 276 nm. "máxima absorbancia para la furosemda.
- 7) Procesar los datos estadísticamente.
- 8) Bajo las condiciones fijadas para el aparato disolutor prototipo,

repetir el procedimiento con el aparato de referencia.

PROCEDIMIENTOS ESTADÍSTICOS.

El procedimiento estadístico que se realizará es el siguiente:

a) Diseño factorial 10×7 y tratamiento ANOVA. (3).

Para el aparato de referencia efectuar un diseño factorial 10×7 , donde el factor "b" tiene 10 niveles de factor y se refiere a cada vaso; el factor "a" son los tiempos establecidos.

Con los datos obtenidos se construyen tablas y se aplica el tratamiento estadístico.

Se fijan los criterios de aceptación y de rechazo, así como las hipótesis:

factor "a"	H_0 : Todas las medias son iguales, por lo que no existe diferencia significativa.
	H_A : No todas las medias son iguales, por lo tanto, si hay diferencia. Se rechaza H_0 si $F_c > F_\alpha$. " F_α al 95% de confianza".
factor "b"	H_0 : Todas las medias son iguales, por lo que no hay diferencia en la disolución para cada vaso.
	H_A : No todas las medias son iguales, o sea que si existe diferencia. Se rechaza H_0 si $F_c > F_\alpha$, con α al 95% de confianza.

factor	{	H_0 : No hay interacción.
		H_A : Si hay interacción.
"axb"		Se rechaza H_0 si $F_c > F_{\alpha}$, con α al 95% de confianza.
		(3)

b) Por medio de una gráfica de medias (3)

Para ello, se hará una tabla de medias (como parámetro de medición) del factor "b" con el factor "a" y con estos resultados se construirá una gráfica de porcentaje de disolución promedio vs sistema "vaso". Según el tipo de gráfica obtenido se concluirá la aceptación o rechazo de la igualdad de disolución en los distintos sistemas.

c) El tercer procedimiento es por medio de la subdivisión de los grados de libertad (3).

Este procedimiento estadístico nos dará un panorama más amplio respecto al comportamiento de cada vaso en relación con los demás.

Para ello, se harán combinaciones de cada vaso tomados de dos en dos (3)

Por lo que se tiene:

AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI, AJ, BC, BD, BE, BF, BG, BH, BI, BJ, CD, CE, CF, CG, CH, CI, CJ, DE, DF, DG, DH, DI, DJ, EF, EG, EH, EI, EJ, FG, FH, FI, FJ, GH, GI, GJ, HI, HJ, IJ.

Son diez vasos, por lo que tomados de dos en dos implica:

$${}^C_n r = 45$$

(45 combinaciones)

$$\text{Con } n = 10$$

$$r = 2$$

Para cada combinación se planteará su respectiva hipótesis nula y alterna:

$$H_{0_{L_{AB}}} : \frac{1}{7} \sum \mu_{a_i b_i} = \frac{1}{7} \sum \mu_{a_i b_i}$$

. . .
. . .
. . .

$$H_{0_{L_{IJ}}} : \frac{1}{7} \sum \mu_{a_i b_p} = \frac{1}{7} \sum \mu_{a_i b_{10}}$$

Ejemplo:

$$H_{0, L_{AB}} : \frac{\mu_{a_1 A} + \mu_{a_2 A} + \dots + \mu_{a_7 A}}{7} = \frac{\mu_{a_1 B} + \mu_{a_2 B} + \dots + \mu_{a_7 B}}{7}$$

Por lo que: (3.22)

$$L_{AB} : 7+7+7+7+7+7+7 = 7-7-7-7-7-7-7$$

$$L_{AB} : 7+7+7+7+7+7+7-7-7-7-7-7-7-7 = 0$$

De igual manera se procederá para los demás contrastes lineales.

La hipótesis alterna tiene la misma estructura, excepto porque posee el signo de desigualdad en vez del de igualdad. El valor "7" se repite en cada media lineal porque en todos los sistemas se trabajará con siete niveles de factor "a" y representa el multiplicador con su signo \pm para construir la tabla ANOVA. El valor numérico de cada parámetro de medición en la tabla ANOVA deberá ser multiplicado por su respectivo multiplicador según su posición en la tabla de subdivisión de los grados de libertad.

La siguiente tabla nos da una perspectiva más amplia acerca del planteamiento de las hipótesis nula y alterna, estas hipótesis se proponen (según el criterio del investigador, dependiendo las que considere de interés) para cada combinación lineal de importancia en la subdivisión de los grados de libertad.

TABLA DE HIPOTESIS NULA Y ALTERNA PARA LA SUBDIVISION DE LOS GRADOS DE LIBERTAD

Contraste Lineal	Hipotesis nula	Hipotesis alterna
μ_{12}	$H_{012} : \frac{\sum_{i=1}^2 \mu_{i1}}{7} = \frac{\sum_{i=1}^2 \mu_{i2}}{7}$	$H_{A12} : \frac{\sum_{i=1}^2 \mu_{i1}}{7} \neq \frac{\sum_{i=1}^2 \mu_{i2}}{7}$
μ_{13}	$H_{013} : \frac{\sum_{i=1}^3 \mu_{i1}}{7} = \frac{\sum_{i=1}^3 \mu_{i3}}{7}$	$H_{A13} : \frac{\sum_{i=1}^3 \mu_{i1}}{7} \neq \frac{\sum_{i=1}^3 \mu_{i3}}{7}$
.	.	.
.	.	.
μ_{1m}	$H_{01m} : \frac{\sum_{i=1}^m \mu_{i1}}{7} = \frac{\sum_{i=1}^m \mu_{im}}{7}$	$H_{A1m} : \frac{\sum_{i=1}^m \mu_{i1}}{7} \neq \frac{\sum_{i=1}^m \mu_{im}}{7}$
μ_{23}	$H_{023} : \frac{\sum_{i=2}^3 \mu_{i2}}{7} = \frac{\sum_{i=2}^3 \mu_{i3}}{7}$	$H_{A23} : \frac{\sum_{i=2}^3 \mu_{i2}}{7} \neq \frac{\sum_{i=2}^3 \mu_{i3}}{7}$
.	.	.
.	.	.
.	.	.
μ_{2m}	$H_{02m} : \frac{\sum_{i=2}^m \mu_{i2}}{7} = \frac{\sum_{i=2}^m \mu_{im}}{7}$	$H_{A2m} : \frac{\sum_{i=2}^m \mu_{i2}}{7} \neq \frac{\sum_{i=2}^m \mu_{im}}{7}$

Con los totales de contraste obtenido, el CMSE y F_{α} al 95% ($\alpha = 0.05$) de confianza, con $\nu_1 = 1$, $\nu_2 = 5$ grados de libertad de la tabla ANOVA anteriormente realizada en el diseño factorial 10×2 , se construyen la tabla de contrastes lineales (3).

El criterio de aceptación o de rechazo es el mismo de la tabla ANOVA.

Se rechaza H_0 si $F_c > F_{\alpha}$

Finalmente se comparan las F_c 's con el F_{α} y se establece que combinaciones resultan aceptadas, dudosas y cuales rechazadas.

EVALUACION DE PRECISION (2)

REPETIBILIDAD (2)

Con los resultados obtenidos en "procedimiento de disolución", se obtienen los parámetros estadísticos (S , σ_0 , \bar{X} , χ^2): donde σ_0 es la desviación estándar de todas las determinaciones de todos los vasos realizadas al mismo tiempo, mientras que "S" es la desviación estándar de las determinaciones realizadas en cada uno de los vasos.

Se calcula χ^2 mediante la expresión: (19)

$$\chi^2 = \frac{(n-1)S^2}{\sigma_0^2}$$

Donde "n" es el número de observaciones de muestras independientes.

Con los resultados anteriores se construyen las tablas para χ^2 . Así, con los datos obtenidos anteriormente se construye la tabla χ^2 con respecto al sistema-vaso y tiempo..

El criterio a establecer será (19):

$$H_A: \sigma^2 > 0.03 \implies \chi_c^2 > \chi_\alpha^2$$

$$H_0: \sigma^2 \leq 0.03 \implies \chi_c^2 \leq \chi_\alpha^2$$

Con χ^2 al 95% de confianza y n-1 (4-3=1) grados de libertad se tiene:

$$\chi^2 = 7,81$$

Se compara χ_c^2 con χ_α^2 de la tabla anterior y se adopta el criterio establecido.

Si $\chi_c^2 < \chi_\alpha^2$ entonces diremos que existe repetibilidad, o sea que hay concordancia con respecto al valor central entre resultados.

Si $\chi_c^2 \geq \chi_\alpha^2$ implica que no hay repetibilidad.

EVALUACION DE EXACTITUD

La evaluación de la exactitud se hará tomando como referencia al aparato disolutor del Instituto Politécnico Nacional.

Las condiciones de trabajo y el procedimiento técnico debe ser el mismo que en la validación del aparato prototipo para evitar introducir nuevos factores de variabilidad.

Una vez obtenidos los resultados, del aparato en diseño, se confrontarán estadísticamente con los resultados obtenidos en el aparato prototipo de referencia. Para ello se calcula el estadístico siguiente para cada tiempo (19):

$$t_c = \frac{\bar{x} - \mu}{S/\sqrt{n}}$$

Se calcula a los mismos tiempos que en el aparato a diseñar para que en el cálculo del estadígrafo, los tiempos sean los mismos para ambos disolutores.

Con los datos obtenidos en el disolutor de referencia se construye la tabla similar a la tabla de medias de por ciento de disolución del aparato prototipo, pero tomando los resultados del aparato de referencia como los valores del por ciento de disolución. (3).

Y con los resultados de ésta se construye la tabla de parámetros estadísticos, así como t_c . (3)

Se confrontan estadísticamente los resultados obtenidos en el aparato disolutor de referencia y los obtenidos con el aparato de prueba; para ello, se construyen las tablas y se procesan.

El criterio que se establece es: (19)

$$-t_{\alpha} < t_c < t_{\alpha}$$

O sea, el t_c "student calculado" debe de encontrarse dentro del intervalo $-t_{\alpha} < \text{-----} > t_{\alpha}$

Y las hipótesis que se prueban son:

$$H_0: \mu = \mu_0$$

$$H_A: \mu \neq \mu_0$$

De acuerdo a los resultados obtenidos, si t_c cae dentro de la zona de aceptación, inferimos que el aparato prototipo pasa la prueba de exactitud. Por lo que podremos esperar resultados similares trabajando con cualquiera de los dos bajo las mismas condiciones.

C A P I T U L O I I

D I S E Ñ O Y E N S A M B L A J E

DESCRIPCION DEL APARATO

El diseño elaborado es el de un aparato de disolución farmacéutica de 10 propelas.

En forma general el aparato cuenta con tres principales partes las cuales son:

- a) Cubetas y contenedores de medios de disolución.
- b) Compartimiento de tracción o cabezal de propelas.
- c) Plataforma elevadiza.

Las tres partes en conjunto y ya conformando el aparato, se puede ver en la figura 1 (apendice de figuras).

Todo esto va ensamblado y contenido en un armazón cúbico rectangular con 100 cm de largo, 50 cm de ancho y 150 cm de alto dado en acero (fig. 2).

El armazón general (fig. 2) está formado por tres tipos de acero estructural diferente: el esqueleto por soleras anguladas de 1.5" y los soportes o batas del aparato por tubulares de 1.3" x 3" y solera plana de 1.5".

En cuanto al esqueleto, podemos decir que está formado por 3 niveles; el primero de dos cuadros superiores que conforman el techo o cabezal donde se sitúan o fijan las propelas, el segundo (el marco) encuadra a la plataforma elevadiza y el tercero, que es la base del aparato.

Todo el esqueleto del aparato va forrado de lamina de acero del número 11.

1.- CUBETAS Y CONTENEDORES DE MEDIOS DE DISOLUCION:

El aparato consta de dos cubetas de vidrio merle de cristal de 0.8 cm. de espesor. Cada una tiene: 70 cm. de largo, 20 cm. de ancho y 20 cm. de altura. Como vemos, son capaces de contener un volumen de 36 litros cada una.

Las cubetas van colocadas paralelamente sobre la plataforma elevada, tal como se muestra en la fig. 1. El unico cuidado de su colocacion es el de ponerlas de tal forma que se mantenga el equilibrio en la plataforma, esto porque dicha plataforma esta fija a un pistón hidráulico (ver más adelante) en un solo punto en el centro, por lo que dicha precaucion es para evitar una tension notable sobre este punto, el cual, aunque difícilmente pudiera llegar a vencerse.

Ahora bien, estas cubetas contienen o sostienen en su interior a los contenedores de los medios de disolucion que son vasos de precipitado, cuyas dimensiones son 15 cm. de alto por 10 cm. de diametro.

Se tienen cinco vasos para cada cubeta, estos vasos están deteni-

de su parte más ancha (en la boca) por tapas de acrílico. estas tapas están perforadas con el diámetro aproximado de los vasos.

2.- COMPARTIMIENTO DE TRACCIÓN O CABEZAL DE PROPELAS.

Esta parte del aparato está situada en la parte superior de este a manera de techo.

En la figura 7 vemos desglosadas todas y cada una de las partes de este compartimiento.

Como vemos, este compartimiento está formado por un cajón dentro del cual se sitúa todo el mecanismo de tracción para las propelas. Este cajón está formado por dos cuadros, uno superior y otro inferior de solera encojiada. Sus aristas son de tubular metálico y su revestimiento de lámina.

En cada uno de los cuadros superior e inferior están colocadas las soleras planas barrenadas (4 soleras) en la forma y distancia que se indica en la figura 7.

De estas cuatro soleras, solamente las dos de arriba son móviles, pues van fijadas por medio de tornillos, las dos inferiores están soldadas al cuadro inferior.

A través de los barrenos pasan las varillas de las propelas, estas tienen 28 cm. de largo. La propela (fig. 5) tiene 3 cm. de largo por 2 cm. de ancho.

Su forma es como se indica en U.S.P. (X). (13)

Exactamente a la mitad de distancia entre los puntos de la solera inferior y superior, las varillas tienen colocadas cada una, una polea (fig. 3). Estas poleas son de aluminio.

El movimiento de las poleas o tracción de las propelas se lleva a cabo mediante una banda especial llamada POLYCORD, la cual posee las siguientes propiedades: es de gran flexibilidad, alta resistencia, posee las características de termosellado, esto quiere decir que por medio de calor se pueden unir los extremos de la banda y hacer una banda cerrada perfectamente, sin bordes pues el punto de fundición se lija y se mantiene la misma tensura de toda su longitud, al igual que su resistencia.

El cajón, finalmente, queda cerrado por una tapa de lámina, la cual lo cubre exactamente, queda fija por medio de tornillos.

Sobre la tapa se pueden observar los 10 morros o coletas de las propelas que sobresalen.

En la parte exterior y superior de este compartimiento, se adapta un motor a una coleta o morro de una de las propelas de esquina, exactamente la posterior izquierda.

El motor tiene que fijarse o adaptarse exactamente a esta propela y no a la de cualquier esquina o interiores, pues es solamente esta propela la que tiene un dispositivo de presión variable para la banda, (ver adelante). Si el motor se colocara en cualquier otra, existiría derrapamiento de la banda.

Las varillas de cada propela están fijadas o adaptadas (aunque con juego de unos 1.5 mm.) a la solera inferior, y esto por medio de baleros que están sujetos a la varilla, los cuales se soportan sobre dicha solera.

Este compartimiento se ve en conjunto (a excepción del techo y el motor) en la figura 3.

3.- PLATAFORMA ELEVADIZA

La plataforma elevadiza es el soporte o superficie en la cual suben y bajan las cubetas.

Está formada por una superficie de madera la cual está forrada de vinilo. Estas maderas van fijadas por medio de tornillos a un recuadro de solera angulada (fig. 4).

Este recuadro tiene, además, un cruce de soleras planas cuyo centro va fijo por soldadura (24).

El centro del recuadro de la plataforma se tomó como el centro de masas para mantener aún más el equilibrio de toda la superficie mas las cubetas (15).

Como esta plataforma elevadiza queda paralelamente libre, tiende a girar, por lo que se toca con el marco exterior; para evitar este "cabeceo" se colocaron cuatro resortes de alta resistencia al estiramiento; fueron colocados en las esquinas del cuadro inferior

fijo del aparato, (ver fig. 4).

El gato hidráulico está adaptado por su base a una cruz "X" de soleras colocadas en el cuadro inferior del aparato.

El gato es accionado por una palanca cuya longitud le permite que ésta salga totalmente del aparato para poder ser manipulada. Por lo tanto, la pared de lámina en esta cara del cajón inferior, tiene una ranura de abertura para permitir el paso de dicha palanca: esta ranura tiene un ancho tal que deja en entera libertad a la palanca para moverse; es decir, se diseñó en base al diámetro de la palanca. Su altura está en base al movimiento total angular (de sube y baja) que tiene que realizar la palanca para poder accionar el gato.

Finalmente, por debajo del cuadro donde se localiza la plataforma elevadora, se hicieron prolongaciones del tubular de sostén que conforman las aristas del aparato, esto para dejarlas a manera de patas o soportes; así se tienen cuatro patas, una en cada esquina y una central situada por debajo, exactamente en el cruce de las soleras donde está fijado el gato hidráulico; esto para evitar que con el peso del mismo gato, la plataforma, las cubetas, los vasos, el agua y soluciones que contengan éstos, venciesen las soleras que, aunque sería un doblamiento pequeño, provocaría que las propelas ya no llegaran a la altura requerida al subir la plataforma.

PANORAMA INICIAL PARA EL DISEÑO

El diseño del aparato elaborado, está basado, principalmente, en las características descritas por la U.S.F. XX para un aparato de disolución por paletas (17).

Los factores que más en cuenta se tomaron para su diseño fueron los siguientes:

- a) Enmarcar todo dentro de los parámetros de la U.S.F. XX.
- b) Funcionalidad.
- c) Fácil manejo.
- d) Fácil mantenimiento.
- e) Costo económico.

- a) Enmarcar todo dentro de los parámetros de la U.S.F. XX.

Se refiere a que todo lo que va ir conformando el aparato, es decir, todo lo que se fue diseñando sobre él, no se aparte de las características básicas que la U.S.F. XX dicta para este tipo de equipos; como son: el largo y ancho de las propelas, profundidad de éstas en el medio de disolución, material con el cual están hechas.

- b) Funcionalidad.

Se refiere, principalmente, al aspecto mecánico del aparato, es decir, que éste realmente sirva, que funcione y de qué modo va a hacerlo.

c) Fácil manejo.

Es claro que el diseño de este tipo de aparato se tiene que pensar, principalmente, en su objetivo funcional y que éste sea de fácil uso.

Por ejemplo: se puede pensar que los preparativos que se le tengan que hacer al aparato para cada sesión que se requiera utilizarlo, sea lo menos complicado posible y rápido de hacer y que no cause retardos durante la sesión experimental que alteren el proceso y éste no sea realizable.

d) Fácil mantenimiento.

Este punto se refiere, principalmente, a las posibles fallas que el aparato pudiera tener con el uso y el tiempo.

Sin embargo, su aspecto mecánico no contempla ningún punto crítico que lo pueda dejar inválido o inservible como tal, pues todas las partes mecánicas que en él intervienen son bastantes simples, y además, en caso de cualquier falla, todas son desmontables para un posible ajuste o recambio de éstas.

e) Factor económico.

Este es, sin lugar a dudas, el factor que más delimita el diseño y más cambios provoca sobre el prototipo original, pero es el que, en un momento dado, determina el tiempo de duración de este proyecto.

DISEÑO

Tanto la forma, el tamaño y accesorios mecánicos que conforman el aparato de disolución, parten desde un punto de vista central que viene a ser el objetivo funcional de éste. (12)

Con lo primero que hay que cumplir con los contenedores de los medios de disolución es precisamente con las características que dicta la U.S.P. 11. para éstos.

Así, tienen que ser unos vasos de diámetro y altura definida para poder contener el volumen requerido y llevar la disolución a cabo, según las reglas de dicha farmacopea.

Se eligió que los contenedores de los medios de disolución serían los vasos de precipitado de cristal de 1 lt., aunque estos tienen un inconveniente con respecto a las características que la farmacopea nos indica, pues su fondo es plano, cuando en realidad debería de ser cóncavo (13).

Se optó por los vasos de fondo plano porque estos son accesorios fácilmente reemplazables por vasos de cristal que cumplan con las características farmacopéicas.

El motivo de no utilizar vasos de fondo cóncavo al principio es únicamente económico. Una vez elegidos los vasos de precipitado como contenedores del soluto, lo siguiente que se vio fue de cuántos vasos debería estar conformado el aparato; y se optó que fuera de 10 vasos. El hecho de haber escogido y diseñado para diez vasos fue pensando en

lo siguiente: cuando el aparato sea utilizado para trabajos en los cuales se manejen, en primer lugar diferentes tipos de comprimidos y en segundo lugar, si se requiere en dicho trabajo un tratamiento estandarizado, esto multiplicaría el número de disoluciones que se realicen y, así, se contaría con diez contenedores de los medios de disolución para poder llevar a cabo dichas pruebas, con lo cual se reduciría el tiempo.

No existe gran diferencia en el esfuerzo que realizaría la fuerza motriz para poder mover diez o cinco propelas. El hecho de no haber puesto más de diez vasos, se debió principalmente a que, en primer lugar, el aparato iría perdiendo notablemente su funcionalidad y fácil manejo conforme se fueran aumentando el número de vasos o contenedores y, en segundo lugar, representaría un mayor esfuerzo para el motor.

Todo lo anterior es debido a que si se ve la disposición de las propelas, se nota claramente cómo, para poder aumentar su número, tendría que hacerse de cuatro en cuatro, pues si se aumenta sólo una de cada lado, la banda de tracción quedaría con una vuelta incompleta, para regresar por la otra fila de propelas (fig 5-A).

Por otro lado, es fácil pensar en aumentar una sola propela y completar la vuelta de la banda con una polea fijada en una polea falsa (fig 5-B), pero aumentaría inútilmente el esfuerzo del motor al hacer girar dichas poleas.

Ahora bien: si pensamos en un aumento de cuatro en cuatro

propelas, aparte del incremento marcado en el esfuerzo del motor, se tendría que haber modificado radicalmente todo el aparato, pues su tamaño, en lo que se refiere a lo largo, aumentaría; aunque lo más difícil era el incrementar el área de la plataforma elevadiza para que ésta pueda mantener con un buen equilibrio, a 14, 18 o más vasos; además de que las cubetas de vidrio, tendrían que ser casi del doble de su tamaño, por lo tanto, el peso a controlar en este equilibrio tendría que ser mucho mayor.

Hasta aquí se ha visto todo lo considerado para que el aparato disolutor fuera de 10 poleas, veamos ahora lo que se consideró para ponerlas en la posición y forma de tracción que tienen. Primeramente, la disposición de las poleas o paletas: El hecho de poner filas de cinco, una frente a la otra, se debe a que, en primer lugar, si se colocaran en fila, el largo del aparato sería el doble, por lo que su manejo, para cualquier traslado, resultaría bastante difícil; por otra parte, pensando en que cuando se hacen ensayos de disolución farmacéutica, estos se realizan a diferentes temperaturas, entonces, si se separan de cinco en cinco, y cada fila está contenida en cubetas independientes, se podrán manejar dos temperaturas a la vez por cada ensayo. Además, el ponerse las diez propelas en línea, se necesitaría que utilizar poleas de propela falsa (fig. 7) para completar el giro de la banda.

FORMAS DE TRACCION

Una forma bastante simple, inicialmente pensada para la tracción de las propelas, fue en base a engranes tal como se muestra en la figura 8, con esto nos olvidariamos de los derrapes de la banda sobre las poleas (que ocasionan diferencias en las revoluciones), pero existía un gran inconveniente: el costo del aparato (si se contemplan los 24 engranes). Esto es porque tenían que ser engranes especiales: cónicos, ligeros y pequeños; todo esto para evitar un mayor esfuerzo al motor.

Así se consiguió una banda de elasticidad nula, gran flexibilidad y alta resistencia, pero lo más importante fue (para no tener que recurrir a nudos) su capacidad de termosellado, es decir, se elige el tamaño que tendría la banda, se corta y se une en su otro extremo por calor (semejante a una vulcanización) quedando una banda del tamaño ideal que se requiere.

Ya con la disposición de la banda, se mandaron hacer sus poleas en medida milimétrica; para no perder ninguna superficie en el área de contacto y disminuir con esto los derrapes, esto lo explicaremos más detalladamente a continuación.

Una vez teniendo la banda y las poleas indicadas, el siguiente e importante problema sería disminuir al mínimo, o de ser posible nulificar los derrapes de la banda sobre la polea, para esto es necesario considerar aspectos no contemplados inicialmente; en primer

lugar, se debe tener la mayor superficie de contacto entre banda y polea, esto podría modificarse incluso desde la forma en que la banda iba a ser colocada; así, se pensó ponerla inicialmente de la forma que se indica en la figura 9, pero esto ocasionaba dos grandes problemas; el primero, con este tendido de la banda resultaba bastante difícil mover las diez propelas a la vez y, por otro lado, se requería casi dos veces más banda que la que actualmente tiene el aparato.

Como esto implica una menor superficie de contacto, entonces se tenía que ver primero cómo aumentar esta área, pero manteniendo dicho tendido de la banda; segundo, se tenía que aumentar también la fricción en esta área para evitar derrapes.

La forma que se optó para aumentar el área de contacto, fue la de sumergir totalmente la banda en la polea, pues como es lógico que también esto puede variar (es decir, qué tan sumergida esté la banda) es natural que también variará la superficie de contacto, esto se aprecia gráficamente en la figura 11.

Con esta disposición de la polea sobre la banda (técnicamente denominada como de "caña profunda") se logró eliminar bastante los derrapes de banda-polea, pero al medir las rpm de cada polea (mediante un tacómetro digital; esto se detalla sobre la validación del aparato) se seguían observando variaciones; esto indicaba que seguían existiendo derrapes banda-polea. Para eliminarlos casi al máximo se hicieron dos cosas: tensar más la banda, pero hasta un límite donde siguiera

permitiendo un giro fácil de las propelas (a mayor tensión, mayor esfuerzo del motor, pues las propelas se "amarran"); la segunda fue (como consecuencia de no poder tensar más la banda suficientemente) el poner brea sobre la superficie de la banda y poleas. Con esto se solucionó casi totalmente el problema de que todas las poleas tuvieran las rpm, al menos estadísticamente aceptables. Así, sólo faltaba un problema por resolver, lo que respecta a la tracción de las propelas, y era que la propela impulsora, es decir, la que se acopla al motor, seguía patinando, pero de tal forma que incluso sólo esta giraba y las demás permanecían estáticas. Para esto, se pensó en aumentar la fuerza de adherencia entre banda y polea, pero únicamente de la propela impulsora, pues si se le aumentaba a todas (como al estirar o tensionar más la banda) volvíamos al problema de que todas las propelas se "amarraban". (7)

Por lo que sólo se le hizo un dispositivo únicamente a dicha polea que consistió en un balero que presionara a la banda sobre esta polea, como se muestra en la figura 11.

El hecho de tener un tornillo con tuerca de presión, es debido a que la presión que el balero ejerce sobre la banda pueda ser variada o para poder poner un balero de repuesto en caso de avería.

FIJACION DE PROPELAS

Una vez determinado el número y posición que ocuparían las propelas, se vio la forma de cómo fijarlas al aparato.

Para colocarlas, se guardó una distancia entre ellas determinada por los diámetros de los vasos.

De la misma manera se determinó la altura de las varillas, ahora esto en base a la altura de los vasos y en combinación con la altura necesaria para poder sacarlos o desmontarlos de las cubetas de vidrio. El ancho de las paletas está basado en las dimensiones que la U.S.P. XX dicta para éstas. (13)

Así, las varillas de las propelas van fijadas entre soleras de acero, las cuales fueron perforadas a 5 milésimas más de pulgada que el diámetro de la varilla, para permitir una buena movilidad de giro dentro de dichas perforaciones.

Para detener las varillas en las soleras, lo que se pensó fue en ponerles baleros fijados a presión a la varilla, mediante un engrosamiento del diámetro de éstas con hule y pegadas a la varilla con resinas epóxicas; así, el giro de la varilla se estaría dando por el giro del balero.

Para evitar al máximo las fricciones entre el balero y la solera, a esta última se le hicieron concavidades a un diámetro tal que sólo la ceja externa del balero tocara a la solera, mientras que

la parte interna o móvil y la caja que toca la varilla quedan suspendidas sobre la concavidad, la cual va rellena de grasa para bajar aún más la fricción. (fig. 13) (7).

TAMARO Y FORMA DEL APARATO

FORMA:

Como anteriormente se dijo, al elegir la posición en que tenían que estar las propelas (5 frente a 5), entonces es lógico suponer que la forma del aparato será aquella la cual nos encierre todos los dispositivos mecánicos que lo conforman, por lo que desde el principio se vio una forma cúbica rectangular.

TAMARo:

Al inicio también se mencionó que el tamaño o longitudes de cada parte estaría en base a los vasos empleados, es decir, según su diámetro y altura. Así vemos que, como los vasos de precipitado tienen un diámetro de 10 cm., entonces, para poder disponer cinco vasos en línea, la primera longitud requerida fue de 50 cm., esto por considerar una separación entre vaso y vaso de 15 cm. Esto sería el largo de cada cubeta.

Ahora bien, los vasos deben de ir montados sobre cubetas de vidrio (para el control de temperatura por baño maría) y estas sentadas sobre una plataforma elevadiza. Entonces, para poder permitir una buena estabilidad, se tuvieron que considerar 2 cm. más de cada lado para la plataforma y como ésta debe subir y bajar, entonces se consideraron también 0.50 cm. por lado para permitir la libertad de la plataforma dentro del marco del aparato, así, todo esto sumado a los

2.50 cm. que mide la solera angulada del marco exterior, nos da el total de 100.00 cm. para el largo del aparato.

Exactamente, de la misma forma se consideró el marco del aparato; sólo que aquí se tomó en cuenta el diámetro de dos vasos (uno para cada cubeta). Cada cubeta mide 20.00 cm. de ancho, pues cada vaso tiene 10 cm. de diámetro, por lo que se consideró dejarles 5.00 cm. de cada lado (para obtener una mayor resistencia en la tapa acrílica).

Además, existen 2.00 cm. de tolerancia entre el borde de las cubetas y el borde de la plataforma elevada, más los 0.50 cm. de separación (por cada lado) entre plataforma y el marco exterior del aparato, más los 2.50 cm. de ancho de la solera, más los 6.00 cm. que existe de separación entre cubeta, tenemos un total para el ancho del aparato de 56 cm.

La altura está determinada, precisamente, por la altura de los vasos. Así, los vasos tienen 15.00 cm. de altura, pero la propela debe sumergirse únicamente hasta la mitad. Entonces, si consideramos los 2.00 cm. que mide el ancho de la paleta, nos restarán 10.00 cm. para que, al bajar el vaso, éste quede libre por debajo de la propela.

Los vasos serán liberados al deslizar la tapa de acrílico y tomarlo por enmedio de cada par de propelas. Entonces, con lo anterior, vemos que la altura entre el techo del aparato y el marco inferior que encierra a la plataforma elevada es de 40.00 cm.

Además del vaso; tenemos que considerar la altura del gato hidráulico a utilizar, mas la altura del pistón elevador del gato, lo cual nos da 27.00 cm. para esta parte.

Se tienen que sumar también 17.00 cm. para considerar las patas o soportes de todo el aparato. Ahora bien, por la parte de arriba se consideró la distancia necesaria entre solera y solera para sujetar las varillas de las propelas que fue de 15.00 cm. más el largo de las varillas de las propelas de 14.00 cm., vemos que el total es de 100.00 cm. que es la altura total del aparato. Sólo falta considerar las colas de las varillas que es de 3.00 cm.

Toda la forma y tamaño del aparato, parte de los vasos, es decir, de las partes contrales internas hacia afuera. Un diagrama sistemático para la forma y tamaño se muestra en la figura 14.

PLATAFORMA ELEVADIZA

Al introducir una varilla en un vaso hasta una profundidad tal que la longitud sea mayor que el radio del vaso, se nota la imposibilidad de sacarlo sin tener que extraer totalmente la varilla sin voltear casi totalmente el vaso (lo que provocaría, si contiene alguna sustancia, que ésta se derrame) y se complicaría más el problema: si pensamos que el vaso este sujetao fijamente por su parte superior, o sumergido en un contenedor. Se pueden contemplar varias soluciones: una es elevar la varilla, otra bajar el vaso. Si se eleva la varilla y el vaso está sujetao en su parte superior, se verá que para poder sacar el vaso (pues está sumergido en un soporte) sería necesario elevar la varilla, no sólomente hasta el borde del vaso, pues de nada sirva, si el vaso se tiene que elevar para poder

liberarlo, entonces la varilla tendría que elevarse al doble (es decir, un poco más que la altura total del vaso); esto por una forma, la otra sería subir o elevar la varilla hasta el borde del vaso (del lado a este de lado de tal forma que al elevarlo, la varilla quede fuera y a un lado).

Otra manera es que, en lugar de elevar la varilla bajemos el vaso hasta el borde y procedamos a liberarlo también por medio de un deslizamiento (para no bajarlo totalmente a su altura equivalente).

Este es el motivo por lo cual se diseña una plataforma elevada para poder liberar los vasos, al colocarlos o retirarlos del aparato.

El estado hacia dos maneras: la primera consiste en elevar una a una cada propele y mantenerla arriba, ya sea con la misma mano del operador o un dispositivo de broche o seguro que la mantuviera arriba, mientras se retiraba el vaso (id. ibi), pero existen varios inconvenientes, en primer lugar no se tenía espacio entre la polea y la solera superior (el cual es el tope) para elevar la propele lo suficiente y poder liberar el vaso; en segundo lugar, aunque se diera este espacio, la distancia necesaria para elevar la propele estiraría la banda demasiado, aunque esta llegara a soportar la tensión; con el tiempo tendería a ir aflojándose y provocaría los problemas de derrape entre la banda y polea variando las rpm.

La otra forma era la de elevar todas las propelas a la vez, al elevar todo el compartimiento superior del aparato, o sea elevar el techo donde están fijadas las propelas.

Fero esto ocasionaria otros problemas, como lo es el dispositivo para elevar las propelas. Para esto se penso en que los soportes que sostienen el techo estuvieran unidos a los soportes inferiores por medio de tuercas y tornillos (una tuerca y un tornillo para cada soporte), de tal forma que al introducir o sacar los tornillos mediante los giros normales en las tuercas, subiria o bajaría el soporte al que está fijo.

pero tenian que moverse todos a la vez, esto por la siguiente razón: primero para mayor facilidad de manejo y en segundo, para evitar que un tornillo entrara más que otro con lo que el techo quedaria desnivelado y, por lo tanto, unas propelas estarían a mayor profundidad que otras. Esto es fácil de solucionar si se coloca un engrane a cada tornillo y una cadena uniendo a los cuatro; así, con una manivela que jalara los engranes moviendo los cuatro tornillos a la vez para subirlos y bajarlos (fig. 16).

Pues bien, dentro de lo sencillo que se ve todo esto, existieron grandes problemas para llevarlo a cabo: el primero fue que el peso del techo con todas las propelas es tanto, que el giro de los tornillos mediante la manivela seria bastante difícil, tomando en cuenta, además, que los tornillos no enbonarían exactamente y a la perfección en su propia tuerca debido esto a que, al sumar todas las milésimas de pulgada de error que habia en todos los cortes de los metales empleados, además de otro "descuadro" provocado por la temperatura al soldar todas estas partes. El segundo factor fue el económico pues se requerían grandes tornillos, una gran cadena y el dispositivo de giro

para la manivela, todo con su respectivo engrane.

Así, para poder liberar los diez vasos a la vez, se optó por bajarlos junto con todo y las cubetas que los contienen mediante una plataforma elevadiza accionada por un gato de acción sumamente sencilla por medio de un palanca.

El diseño de la plataforma fue de la siguiente manera: (12)

El tamaño se hizo en base a los vasos como ya se ha descrito. La plataforma es de madera (forrada con vinilo imitación madera). Este cuadro tiene una cruz de solieras planas en cuyo centro (centro de masas) va soldado el extremo del pistón de empuje, el cual es el del gato. Este gato va sujeto por medio de cuñas a presión y fijo sobre otra cruz, la cual va fija al marco inferior del aparato y está en el centro de esta cruz (en el centro geométrico).

La cruz donde va colocado el gato tiene exactamente abajo de este otro soporte o pata para evitar que el peso de toda la plataforma con las cubetas y vasos provoque un arqueado en dicha cruz, lo cual causaría nuevamente una diferencia en la profundidad de las paletas. Todo esto se ve claramente en la figura 17.

El gato se acciona desde la parte exterior del aparato por medio de una palanca.

FUERZA DE TRACCION

Desde el inicio del diseño del aparato, se pensó en que la fuerza motriz sería un motor que pudiera adaptarse a la parte superior saliente de las propelas; así, el motor empleado es un lighting de

velocidad variable; el cual se adapta a la coleta de una de las propelas. La propela de tracción pudo haber sido cualquiera, pero, en primer lugar, se eligió preferentemente las esquinas debido a que como es en éstas donde existe una mayor superficie de contacto, por lo tanto, mayor fricción, lo que significa menor derrape (menor variación de rpm.) (17).

Una vez montadas las propelas con su polea y haber colocado la banda, se vio cuál propela de esquina tenía menor derrape; la diferencia entre unas con mayor derrape se debió principalmente a la forma de barrenado de las soleras y a la posición final del balero de susjeción lo cual provocaría más fricciones entre una y otra propela, y sobre esta propela se colocó el dispositivo para presionar la banda sobre la polea.

CUBETAS

El diseño de las cubetas no tiene mayor complicación, pues sólo se tomó en cuenta el número de vasos que iba a contener, cinco vasos cada una; así, tomando en cuenta sus diámetros y las separaciones entre sí, obtenemos el largo de las cubetas (90 cm.) y en base a su mismo diámetro, aunque sólo de uno, más la tolerancia a las orillas de la cubeta, se obtuvo su anchura. Los vasos están soportados sobre tapas de acrílico, las cuales tienen perforaciones o espacios para contener exactamente el vaso, es decir, su diámetro es justo al del vaso, pero como los vasos están ensanchados en sus bordes, éstos mismos bordes sirven como base para el asiento. (fig.18).

El motivo de tener dos cubetas se debe a que por esta forma

tendríamos cinco vasos para trabajar a una temperatura determinada y cinco para otra temperatura a la vez.

USO DEL APARATO Y CUIDADOS

La forma de uso del aparato disolutor es bastante simple de llevar a cabo.

Para esto, basta seguir los pasos en el orden que se enumeran:

1.- COLOCACION DEL MOTOR.

El motor será colocado de tal forma que la boquilla prensil de éste, aprisione al morro o coleta sobresaliente de la propela situada en la parte posterior izquierda del aparato, tomando como frente la palanca del gato hidráulico. Para esto, se quitarán los dos últimos tornillos de esa esquina (este tornillo sujeta la tapa del cajón superior). En este mismo lugar se coloca la base de un soporte universal, de tal forma que los barrenos (previamente hechos, por eso se usa esta base ya barrenada) coincidan con la cuerda de las tuercas sujetas al cajón, se atornilla y aprieta de tal forma que quede firme. Se coloca la varilla de una nuez al soporte, para que el vástago del motor quede aprisionado por la nuez. (fig. 1)

Ahora bien, si el aparato va a ser usado en repetidas ocasiones, o si el motor no va a ser usado en otra cosa, éste puede quedarse en esta posición, por lo que todo el trabajo se realizará una sola vez.

Para retirar el motor, basta soltar todo lo indicado.

2.- LLENADO DE LAS CUBETAS.

Para esto, se colocan las cubetas sobre la plataforma elevadiza de tal forma que éstas alcancen un buen equilibrio (notado esto mediante la comparación del filo de la plataforma). Posteriormente, se procede a llenarlas con agua cuidando de no dejar caer el agua a cubetadas, pues como la plataforma puede "cabecear", la agitación puede llegar a derramar el agua.

3.- COLOCACION DE LOS VASOS.

La colocación de los vasos dentro de las cubetas es bastante sencilla; solamente se desliza la tapa de acrílico sobre las cubetas de tal forma que nos permite meter los vasos entre las propelas, una vez colocados, se desliza la tapa a su posición normal. (fig. 1).

4.- ELEVACION DE LA PLATAFORMA.

Para esto, accionamos la palanca del gato hidráulico hasta que las propelas lleguen a la mitad de profundidad en los vasos. Con esto no hay problema, pues el gato se colocó de tal manera que la máxima altura por el pistón, llegue precisamente a esta profundidad requerida.

5.- ENCENDIDO DEL MOTOR.

Así, como último paso para poner en funcionamiento el aparato, es el encendido del motor; el cual se recomienda hacerlo el mismo instante en que la muestra es colocada.

Para cuando el trabajo haya terminado, la forma para apagar el aparato y retirar los accesorios, es exactamente al contrario de como se mencionó anteriormente.

Lamentablemente, para el vaciado de las cubetas no existe salida inferior que permita hacerlo, pues requeriríamos de un agujero en el cristal y, debido al grosor de éste, es bastante arriesgado hacerlo; así que la única forma de hacerlo es, ya sea por bombeo con manguera por gravedad, o simplemente por vasos.

6.- CUIDADOS PARA SU USO.

Para poder tener un buen uso del aparato sin que éste ocasione complicaciones, basta tener algunos cuidados que a continuación se expresan:

- a) Si el aparato tiene a consideración bastante tiempo sin usarse, o el tiempo en que se usa es bastante frío, se recomienda que se encienda mínimo 15 minutos antes. Esto es para que la banda de tracción recupere su flexibilidad, ya que, aunque ésta es bastante flexible, con el tiempo y el frío llega a acomodarse tomando la forma serpenteada al pasar por cada polea. Si no se hace esto, lo que se provocaría sería una variación en las rpm., pues se tendrían unas al inicio y otras diferentes cuando la banda gire libremente.
- b) Para colocar el motor, debemos de tener cuidado que la boquilla no quede encimada sobre la solera, pues la fricción que esto provocaría disminuiría mucho las rpm. deseadas.

Otra cosa importante que hay que recordar al colocar el motor, es la de tener cuidado que el morro de la proplea sea aprisionada por la boquilla prensora, pues puede darse el caso de que la varilla sea prensada únicamente por dos de los tres prensores, cosa que al comenzar a girar el motor provocaría que suelte la varilla a los pocos

minutos, así, el motor quedaría girando, pero la propela impulsora no.

Otro detalle importante, es que se conserve la verticalidad del motor con respecto a la varilla de propela que esté sujetando, si llegara a quedar un poco angulada y así se sujeta la varilla, al momento de comenzar a girar, se provocaría un cabeceo del motor que traería, como consecuencia, bien sea una variación de las rpm., o bien que llegara a doblar la varilla en este lugar de la boquilla.

c) Al momento en que se vaya a hacer la preparación para utilizar el aparato, es también recomendable que la plataforma sea elevada con cuidado para evitar cabeceos que derramen el agua de la cubeta que contiene el baño maria, o la contenida en los vasos. Por el mismo motivo, se debe tener cuidado para bajar la plataforma.

d) Es recomendable también que, al finalizar el trabajo, sean lavadas cada una de las propelas utilizadas para evitar ya sea una posible corrosión, o interferencias en el siguiente trabajo.

e) Si el aparato ya no va a ser empleado, se recomienda taparlo con su cubierta de hule para evitar que el polvo obstruya el giro de bandas, poleas y baleros.

MANTENIMIENTO

Los dispositivos mecánicos del aparato en su totalidad permiten poder hacer cualquier reparación a cualquier pieza o parte que llegara a fallar.

A continuación se presentan algunas reparaciones de las partes que más posiblemente llegaran a fallar.

1.- TRACCION.

Dentro de las fallas que pueden existir en la tracción para el giro de poleas, pueden ser:

a) Motor:

Una falla en el motor puede implicar que no se puedan variar las rpm., por lo que se tendría que revisar el botón de variación de rpm. del motor.

Otra falla en el motor es que éste tenga fallas técnicas eléctricas internas, por lo que se tendrá que revisar en su totalidad.

b) Bandas:

Una falla en la banda puede ser su rotura, por lo que se recomienda un nuevo termosellado, ya que la banda posee un exceso que permitirá su reparación.

Con el tiempo puede llegar a presentarse que exista una variación en las rpm. de todas las propelas debido a derrapes entre banda y poleas. Para esto, el primer paso será graduar el tornillo de presión sobre la propela impulsora (para evitar derrapes en ella únicamente) pero, además, será necesario untar brea líquida a consideración sobre toda la banda y cada propela para incrementar su fricción.

Se debe tener cuidado en la graduación del tornillo de presión, pues si se ejerce demasiada presión, el giro se hará muy pesado para el motor, y si se quita mucha presión, existirá un derrape en la propela impulsora, por lo que caerán el número de rpm.

c) Propelas:

Las fallas en las propelas también podrán variar las rpm., una de

ellas es que su balero de soporte no esté girando libremente debido a polvo o a falta de lubricación.

Otra falla en las rpm. debido a las propelas es que se haya soltado una de sus poleas, para lo cual basta con apretar el tornillo opresor de cada una de ellas.

Ahora bien, si no fuese posible el mantenimiento de éstas, entonces se tendrá que proceder a sustituir las, para lo cual se pueden recambiar por la parte superior, pues las soleras superiores de sostén de las propelas son móviles. De esta forma pueden cambiarse las propelas si es necesario.

2.0 SISTEMA DE ELEVACION.

Unicamente dos fallas pueden presentarse aqui; una, que el gato hidráulico no llegara a tener la capacidad de elevación requerida para subir los vasos hasta la altura deseada; para esto, basta con volver a llenar de liquido el gato. Si es necesario quitarlo para repararlo, éste puede ser fácilmente liberado extrayendolo por la parte superior, pues está fijo a la base del aparato por cuñas prensoras con tornillo de presión.

La otra falla posible es que pueda existir una desnivelación de la plataforma elevadiza con respecto a la horizontal del aparato (cosa que provocaría el derrame del liquido de las cubetas y que la altura de las propelas no sea igual en todos los vasos); para esto, basta con corregir la posición de los resortes tensores de la plataforma hasta lograr la horizontalidad óptima. La posición de los resortes tensores se puede variar simplemente deslizando los.

CAPITULO III

RESULTADOS

VALIDACION DE REVOLUCIONES POR MINUTO

La validación de las revoluciones por minuto se harán por un diseño completamente al azar.

La tabla I presenta los resultados obtenidos en la validación de las revoluciones por minuto.

Se escogió este diseño para la validación de las rpm, porque presupone unidades experimentales homogéneas y, para nuestro caso particular, exista homogeneidad, ya que se consideran todos los vasos ser iguales y el sistema se halla bajo las mismas condiciones experimentales; además, de que el parámetro de medición es el mismo. (3)

Por otra parte, es posible asignar los tratamientos en forma aleatoria a las unidades experimentales, por lo que se puede adecuar en un diseño completamente aleatorizado. Además de que el análisis estadístico es sencillo.

Es necesario tener las sumatorias y la media de las sumatorias, lo cual se indica en la tabla II.

Con estos datos y, empleando las fórmulas como se indica en la técnica estadística, se construye la tabla III, la cual es la tabla ANOVA. (2)

El número de tratamientos son diez ($t = 10$) y el número de repeticiones por tratamiento son siete ($r = 7$). Por lo tanto se obtiene los grados de libertad:

$$g1_{\text{trat.}} = t-1 = 10-1 = 9$$

$$g1_{\text{err.}} = t(r-1) = 10(7-1) = 60$$

Tabla I. Resultados de la validación de las revoluciones por minuto (para cada vaso) de las propelas de agitación.

DISEÑO COMPLETAMENTE AL AZAR

TABLA I

SISTEMA "VASO"

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
	307	319	311	310	292	291	308	311	311	292
	304	315	313	312	295	288	311	316	311	292
R	303	159	306	304	287	291	302	310	310	288
P	300	311	311	307	302	300	310	311	311	302
M	301	311	311	313	290	292	309	310	306	292
	303	328	310	309	291	301	311	314	315	288
	300	310	309	310	292	300	309	309	311	303

hipotesis:

H_0 : Todas las medias son iguales.

H_A : No todas las medias son iguales.

Criterio: Se rechaza H_0 si $F_c > F_\alpha$

TABLA II

TABLA DE SUMATORIAS Y MEDIAS

\bar{x}	2118	2050	2171	2165	2049	2063	2150	2181	2175	2061
$\frac{\sum x}{n}$	302.6	293.3	310.1	309.1	292.7	294.7	309.6	311.6	310.7	294.4

Los parámetro estadísticos obtenidos son:

$$C = 6418148.8$$

$$G = 21195$$

$$t = 10$$

$$r = 7$$

TABLA III

TABLA ANOVA

FV	g.l.	SC.	CM.	F_c
Trats.	9	4176.300	464.0	1.26
Error	60	22074.957	367.9	
Total		26251.200		

Al 95% de confianza, con 9 y 60 grados de libertad se tiene:

$$F_\alpha = 2.04$$

Puesto que $F_c < F_\alpha$ =====> se acepta H_0 . O sea, no existe diferencia significativa en las revoluciones por minuto de las propelas.

RESULTADOS DE VALIDACION DE DISOLUCION

1.- PROCEDIMIENTO POR MEDIO DE DISEÑO FACTORIAL 10X7.

Se hará por medio de un diseño factorial 10X7. La razón para emplear este diseño es porque si se validara con un diseño completamente al azar los diez vasos por cada tiempo (uno para cada uno de los siete tiempos), se tendría que hacer siete veces cada diseño, lo cual resultaría engorroso.

Por lo tanto, con este diseño se ahorrarán recursos sobre experimentos aislados. (3)

Puesto que las unidades experimentales son homogéneas, el diseño resulta fácilmente disponible; si no fuera así, esto sería una desventaja y no se podría emplear este diseño factorial.

En este diseño no se trata de ver cómo influye el factor tiempo (a) con respecto al factor (b), o sea los vasos, porque sabemos que la disolución depende del tiempo; por lo que la hipótesis H_{0_1} resultará de antemano rechazada, según se aprecia en F_c (Fisher calculada) considerando el factor de varianza "a"; pero al considerar el factor de varianza "b", se verá si el Fisher calculado cae dentro de la zona de aceptación de la hipótesis H_{0_2} . Lo mismo se considera para el factor de varianza AXB (efecto de interacción). (3)

La variable de respuesta es el por ciento de disolución.

En el diseño factorial de los tratamientos, para este caso particular, se utilizará el diseño completamente aleatorizado; o sea, en la tabla IV cada combinación de "b" (los vasos) con "a" (un tiempo

determinado) representa un diseño, el cual es completamente aleatorizado. Son siete tiempos ($a_1, a_2, a_3, \dots, a_7$) por lo tanto, son siete diseños aleatorizados reunidos en un sólo diseño factorial.

La expresión " ΣX_i " representa la suma de la variable de respuesta " X_i " (porcentaje liberado de furosemina a un tiempo determinado). Esto se hace con el objetivo de poder emplear las fórmulas estadísticas para la construcción de la tabla ANOVA "V".

SIMBOLOGIA:

Factor "a": Este factor es el tiempo con siete niveles de factor los cuales son:

a (min.) = 0':30'', 1':00'', 2':30'', 3':30'',
11':00'', 15':00''.

Factor "b": Este factor representa al sistema "vaso" con diez niveles de factor, esto es:

b = A, B, C, D, E, F, G, H, I, J.

El número de replicaciones efectuadas es de cuatro por vaso.

El parámetro de medición es el porciento de disolución.

HIPOTESIS QUE SE PRUEBAN:

Para el factor "a":

H_{O_1} : Todas las medias son iguales: o sea, el tiempo no influye.

H_{A_1} : No todas las medias son iguales: o sea, el tiempo si influye en la disolución.

Para el factor "b":

H_{O_2} : Todas las medias son iguales: por lo que no existe diferencia significativa con respecto al sistema empleado para la disolución.

H_{A_2} : No todas las medias son iguales: por lo tanto, existen diferencias notables según el sistema "vaso" empleado en la disolución.

INTERACCION AXB:

H_{O_2} : No existe interacción entre el tiempo y el sistema.

H_{A_2} : Si existe interacción entre el tiempo y el sistema.

TABLA IV: % LIBERADO CON RESPECTO AL TIEMPO Y AL SISTEMA "RASCO"
b (VASOS)

a (tiempo) (min.)	b ₁	b ₂	b ₃	b ₄	b ₅	b ₆	b ₇
	A	B	C	D	E	F	G
a ₁ 0:00	15.194	15.047	13.816	13.990	14.359	13.523	13.647
	14.845	14.725	13.917	15.078	15.028	14.165	13.328
	15.261	14.275	15.054	14.119	14.341	13.815	13.974
Σ(x _{ij})	14.321	14.001	14.032	13.998	13.898	13.924	14.102
a ₂ 1:00	59.622	58.052	56.819	57.165	57.623	55.401	55.751
	26.971	28.102	28.007	27.554	28.942	26.991	27.503
	28.149	28.077	27.427	26.804	28.017	27.291	27.637
Σ(x _{ij})	27.560	27.818	26.965	26.907	27.403	27.726	26.019
a ₃ 2:30	27.312	27.100	26.989	27.474	27.432	26.812	26.124
	110.012	110.527	109.388	108.719	109.824	108.822	111.345
	67.976	68.975	68.818	68.834	68.174	69.024	68.832
Σ(x _{ij})	67.989	68.897	67.975	67.903	69.072	68.969	68.342
a ₄ 3:30	68.219	67.901	68.126	67.663	69.022	68.414	68.020
	68.302	67.982	68.412	68.201	68.322	68.424	68.015
	272.486	273.577	273.523	272.301	274.590	272.812	275.209
Σ(x _{ij})	78.444	79.085	79.102	78.416	79.052	79.550	78.758
a ₅ 5:30	74.016	79.014	79.326	78.656	79.042	79.141	79.023
	79.207	78.555	78.570	79.050	79.077	79.377	78.541
	79.010	79.201	79.252	79.029	78.604	78.989	78.413
Σ(x _{ij})	315.679	318.859	318.290	318.181	318.075	318.057	318.035
a ₆ 7:00	93.438	92.521	93.191	92.517	93.227	92.940	93.245
	93.240	92.686	93.610	92.630	93.322	93.286	93.068
	93.237	93.020	92.511	92.662	93.498	93.212	92.649
Σ(x _{ij})	92.513	93.113	93.002	93.517	93.013	92.517	92.913
a ₇ 11:00	372.428	371.340	372.314	371.526	373.060	371.955	371.875
	99.116	100.094	99.085	99.212	99.215	99.085	99.667
	98.831	100.140	99.160	99.181	99.223	98.958	98.740
Σ(x _{ij})	98.986	99.213	99.448	99.076	99.316	99.087	98.976
a ₈ 15:00	99.013	99.920	99.017	99.030	99.016	98.918	98.940
	395.946	399.367	396.610	396.499	396.077	396.048	396.323
	99.968	100.667	100.667	100.212	100.042	100.212	100.667
Σ(x _{ij})	100.207	100.595	100.283	100.677	100.324	99.967	99.931
a ₉ 15:00	100.229	100.576	100.547	100.576	99.998	100.212	100.413
	100.012	100.213	100.650	100.001	99.999	99.917	99.912
	400.416	402.051	401.547	401.466	400.363	400.308	400.923

CONTINUACION DE LA TABLA IV
b (vasos)

de	bo	oio
H	I	J
13.847	13.865	13.994
13.942	13.929	13.939
14.147	14.458	14.048
13.835	14.226	14.150
55.890	56.567	55.892
28.192	27.410	27.726
27.465	27.565	27.655
28.092	28.165	27.301
27.332	27.412	26.902
11.061	110.552	109.585
68.451	68.050	68.723
68.467	68.506	68.798
67.970	69.017	69.069
67.982	68.352	68.412
272.890	273.925	275.002
78.850	78.541	78.559
79.577	78.996	79.142
78.669	79.179	79.050
79.556	79.314	79.091
316.652	316.030	315.842
93.012	93.249	93.340
92.577	92.740	93.250
93.177	92.614	92.941
92.666	93.317	92.752
371.432	371.920	372.263
99.485	99.158	98.940
98.377	98.449	98.649
99.195	98.759	99.451
98.926	98.914	99.315
395.983	395.280	396.335
100.485	100.358	100.767
99.921	99.904	99.995
100.195	99.944	100.540
99.992	99.916	99.956
400.593	400.122	401.258

CRITERIO PARA LAS TRES HIPOTESIS.

Se rechaza H_0 si $F_c > F_{\alpha}$

Con $n_1 = 5$ y $n_2 = 60$ grados de libertad se obtienen:

$$F_{\alpha} = 2.04$$

al 95% de confianza

Con los datos de la tabla IV se construye la siguiente tabla ANOVA.

TABLA ANOVA V

FV	gl	SCTR	CMTR	Fc
Tratamiento	69	291241.65		
A	6	291228.75	48538.124	410594.40
B	9	1.9344	0.2149333	1.816
AB	54	10.9656	0.2020667	1.718
Error	210	24.825	0.1162143	
Total	279	291256.47		

Fueeto que:

$F_A > f_{\alpha}$ =====> Existe influencia de la disolución con respecto al tiempo (factor "a"). Es lógico obtener este resultado, puesto que la disolución depende del tiempo; por lo que se rechaza H_0 .

$F_{\alpha} < F_{\alpha} \text{ =====}$ No existe diferencia significativa de la disolución con respecto al sistema "vaso" empleado, esto significa que la disolución de una tableta en cualquier vaso, es idéntica bajo las mismas condiciones experimentales.

$F_{\alpha\beta} < F_{\alpha} \text{ =====}$ No existe interacción entre el factor "a" (el cual es el tiempo) y el factor "b" (que representa el vaso utilizado). Por lo que se consideran factores independientes.

2.- PROCEDIMIENTO MEDIANTE TABLA DE MEDIAS DE PORCIENTO DE DISOLUCION.

La siguiente tabla (TABLA VI) representa el promedio de por ciento de disolución. Su construcción es muy sencilla: cada combinación del factor "a_i" (tiempo) con el factor "b_j" (vaso empleado) representa numéricamente el promedio de las cuatro repeticiones que se observan en la tabla IV.

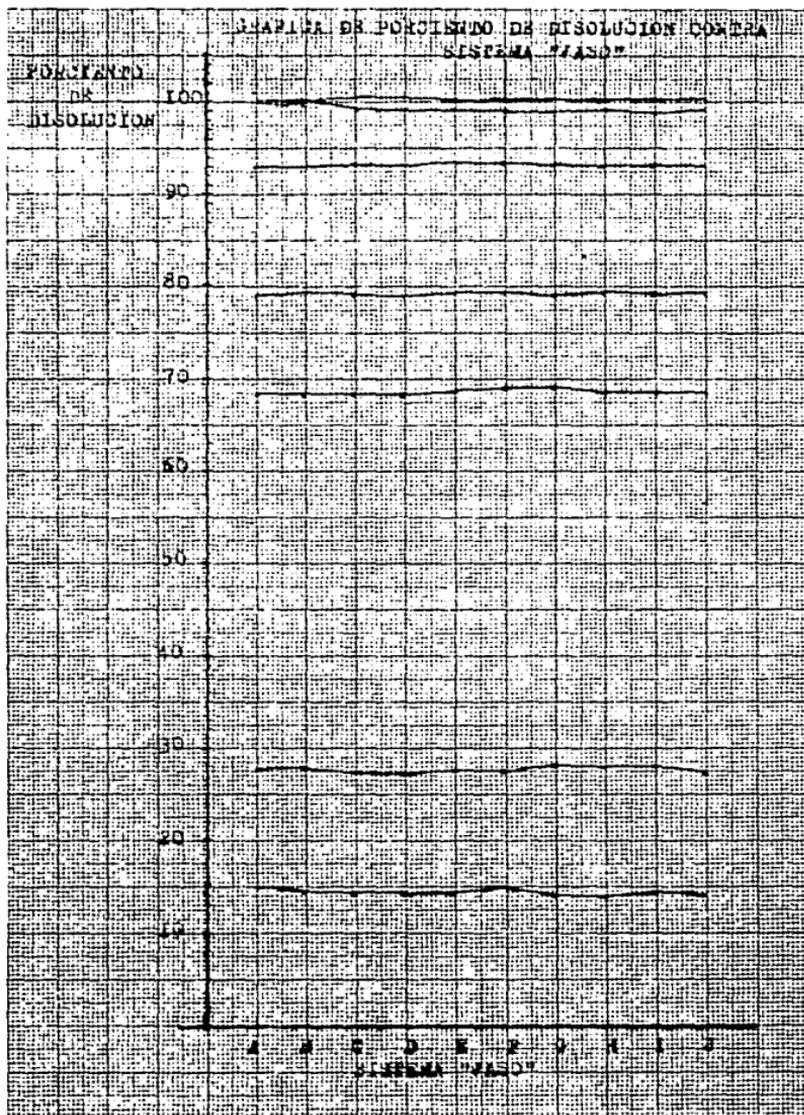
La razón de emplear esta herramienta estadística es porque, al graficar (gráfica 1) el por ciento de disolución con respecto al tiempo determinado, se podrá observar la interacción AXB; o sea, según el paralelismo o el no-paralelismo de las rectas obtenidas, veremos si la disolución en cada vaso a un tiempo determinado, procede de manera semejante. En el caso de que la disolución proceda de manera

semejante, se observaron rectas paralelas entre sí con respecto al eje de las "x"; en el caso de que en algún vaso exista mayor o menor velocidad de liberación, se observará un no-paralelismo con respecto al eje de las "x" y con respecto a las demás rectas graficadas. (3)

TABLA DE MEDIAS DE PORCIENTO DE DISOLUCION

TABLA VI

Factor "a"		0:30	1:00	2:30	3:30	7:00	11:00	15:00
(tiempo min.)								
F A C T O R "b" V A S O S	A	14.91	27.50	68.12	78.92	93.11	99.96	100.10
	B	14.51	27.73	68.39	79.21	92.83	99.84	100.51
	C	14.20	27.35	68.38	79.07	93.08	99.15	100.39
	D	14.36	27.19	68.08	78.80	92.88	99.12	100.37
	E	14.41	27.48	68.65	79.02	93.21	99.19	100.09
	F	13.86	27.21	68.71	79.01	92.99	99.01	100.06
	G	13.94	27.84	68.80	78.76	92.97	99.08	100.23
	H	13.97	27.77	68.31	79.16	92.86	99.00	100.15
	I	14.15	27.64	68.48	79.01	92.98	98.82	100.03
	J	13.97	27.40	68.75	78.96	93.07	99.98	100.31



3.- PROCEDIMIENTO POR MEDIO DE LA SUBDIVISION DE LOS GRADOS DE LIBERTAD.

Para obtener información más detallada acerca del comportamiento de disolución de cada vaso, se hará uso de la técnica de subdivisión de los grados de libertad.

En la técnica del diseño factorial AXB, aunque el aparato aparentemente pasa la prueba de disolución, queda, sin embargo, "oculto" el comportamiento de un vaso individual; ya que el diseño factorial nos da tan sólo un panorama general de todo el conjunto.

Los grados de libertad para este diseño son demasiados, por lo que no se aprecia qué tanta desviación existe para un sólo vaso; por lo tanto, para saber el comportamiento de un sólo vaso, se hace necesario reducir los grados de libertad a sólo uno ($gl = 1$); esto quiere decir que se necesita que los contrastes sean ortogonales (3).

CONSTRUCCION DE LA TABLA VIII

Para la construcción de la tabla VIII, se combinan los 10 vasos tomados de dos en dos. Por lo tanto:

$$C_n = {}_2 C_{10} = 45$$

Se calcula el contraste lineal para cada combinación. Por lo que resulta: (según se ve en la tabla VIII y IX)

$$L_{b_1 b_2}, L_{b_1 b_3}, L_{b_1 b_4}, \dots, L_{b_9 b_{10}}$$

Con los totales de la tabla IV, (o sea con ΣX_{ij}) se construye la tabla VIII colocados en la parte superior y simbolizados por $a_i b_j$

Donde " a_i " es el tiempo " i " y " b_j " representa al vaso " j ".

Se tiene por lo tanto:

$$a_1 b_1, a_1 b_2, \dots, a_7 b_{10}$$

Finalmente se calculan los estadísticos:

ΣI_k^2 : El estimador para el contraste lineal.

SC_L : Suma de cuadrados lineal.

CMER: Cuadrados medios del error; el cual es el mismo de la tabla ANOVA del diseño factorial 10×7 .

$$(CMER = 0.1182).$$

F_c : Fisher calculado.

F_a : Fisher teórico y es el mismo que se halla en la tabla ANOVA del diseño factorial 10×7 , el cual es:

$$(F_a = 2.04).$$

Se establecen las hipótesis: (3)

H_0 : Todas las medias son iguales.

H_1 : No todas las medias son iguales.

Donde $L_{b_i b_j}$ es el contraste lineal de la combinación del vaso " i " con el vaso " j ". Son diez vasos, por lo que tomados de dos en dos son cuarenta y cinco combinaciones, lo cual implica cuarenta y cinco hipótesis, una para cada contraste lineal.

En la siguiente tabla VII, los contrastes lineales se hallan en la parte lateral izquierda y corresponden al símbolo:

$L_{b_i b_j}$ cuyo significado ya se ha explicado.

El símbolo " b_i " significa uno de los vasos y es: " i " = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.

El símbolo " b_j " significa el otro vaso con el que se combina y es: " j " = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.

Los parámetros constantes son:

Σl_i^2 = sumatoria cuadrática del multiplicador lineal = 0.686.

gl = grados de libertad del multiplicador lineal = 1.

CMER = cuadrado medio del error del multiplicador lineal.

CMER = 0.1192.

F_{α} = Fisher teórico del multiplicador lineal = 2.04.

α = nivel de significancia al 95% de confianza.

Se compara F_c con el F_{α} y se aplica el criterio de aceptación o rechazo propuesta en las hipótesis, las cuales se hallan en la tabla VIII y en la tabla IX.

El criterio es: Se acepta H_0 si $F_c < F_{\alpha}$.

En la parte superior de la siguiente tabla, los números del 1 al 70 significan los totales de la tabla ANOVA del diseño factorial 10x7

I-ELA VII

Tabla que relaciona los totales porcentuales con el número que le corresponde en la tabla de subdivisión de los grados de libertad.

1: 55.622	19: 110.552	37: 315.035	55: 396.770
2: 56.052	20: 109.585	38: 316.652	56: 396.048
3: 56.816	21: 272.486	39: 316.030	57: 395.323
4: 57.185	22: 273.577	40: 315.842	58: 395.983
5: 57.625	23: 273.533	41: 372.428	59: 395.280
6: 55.431	24: 272.301	42: 371.340	60: 396.335
7: 55.781	25: 274.590	43: 372.314	61: 400.416
8: 55.390	26: 274.822	44: 371.526	62: 402.051
9: 56.587	27: 272.209	45: 373.060	63: 401.547
10: 55.892	28: 272.890	46: 371.955	64: 401.466
11: 110.012	29: 273.925	47: 371.875	65: 400.363
12: 110.927	30: 272.002	48: 371.432	66: 400.308
13: 108.388	31: 315.679	49: 371.920	67: 400.923
14: 108.719	32: 315.859	50: 372.283	68: 400.593
15: 109.824	33: 316.280	51: 395.946	69: 400.122
16: 108.822	34: 315.181	52: 399.367	70: 401.258
17: 111.343	35: 316.075	53: 396.610	
18: 111.081	36: 316.057	54: 398.499	

En este caso, para los totales, el símbolo " $a_j b_j$ " significan los totales ya mencionados; donde " a_j " es el tiempo y es igual a 1, 2, ..., 7 (siete tiempos), " b_j " es el vaso empleado y " j " es igual a 1, 2, ..., 10 (diez vasos).

La tabla IX muestra las hipótesis nula y alterna, una para contraste lineal. El símbolo:

$$\frac{1}{7} (\sum \mu_{a_j b_j})$$

significa la media lineal " μ_L ", la cual es la media de las medias de un determinado vaso considerando los siete tiempos

TABLA VII

F_c	F_u	COMBINACION ENTRE VASOS	(NOTACION 1)	COMBINACION ENTRE VASOS	(NOTACION 2)
1.2002	< 2.04	AB		b1 b2	
0.0006	< 2.04	AC		b1 b3	
0.8310	< 2.04	AD		b1 b4	
0.1779	< 2.04	AE		b1 b5	
0.5080	< 2.04	AF		b1 b6	
0.0758	< 2.04	AG		b1 b7	
0.2584	< 2.04	AH		b1 b8	
0.2858	< 2.04	AI		b1 b9	
0.4952	< 2.04	AJ		b1 b10	
1.3221	< 2.04	BC		b2 b3	
4.1585	> 2.04	BD		b2 b4	
0.4970	< 2.04	BE		b2 b5	
3.6104	> 2.04	BF		b2 b6	
1.0650	< 2.04	BG		b2 b7	
2.0737	< 2.04	BH		b2 b8	
2.7587	< 2.04	BI		b2 b9	
3.8430	> 2.04	BJ		b2 b10	
0.7892	< 2.04	CD		b3 b4	
0.1988	< 2.04	CE		b3 b5	
0.5613	< 2.04	CF		b3 b6	
0.0681	< 2.04	CG		b3 b7	
0.2345	< 2.04	CH		b3 b8	
0.2602	< 2.04	CI		b3 b9	
0.6556	< 2.04	CJ		b3 b10	
1.7803	< 2.04	DE		b4 b5	
0.0194	< 2.04	DF		b4 b6	
0.4059	< 2.04	DG		b4 b7	
0.1693	< 2.04	DH		b4 b8	
0.1431	< 2.04	DI		b4 b9	
0.0062	< 2.04	DJ		b4 b10	
1.4289	< 2.04	EF		b5 b6	
0.4860	< 2.04	EG		b5 b7	
0.8052	< 2.04	EH		b5 b8	
0.0139	< 2.04	EI		b5 b9	
1.5761	< 2.04	EJ		b5 b10	
0.2480	< 2.04	FG		b6 b7	
0.0702	< 2.04	FH		b6 b8	
0.0572	< 2.04	FI		b6 b9	
0.0037	< 2.04	FJ		b6 b10	
0.0543	< 2.04	GH		b7 b8	
0.0670	< 2.04	GI		b7 b9	
0.3119	< 2.04	GJ		b7 b10	
0.0007	< 2.04	HI		b8 b9	
0.1059	< 2.04	HJ		b8 b10	
0.0898	< 2.04	IJ		b9 b10	

RESULTADOS DE LA SUBDIVISION DE LOS GRADOS DE LIBERTAD

TABLA VIII

CONTRASTE LINEAL	HIPOTESIS NULA
	$L_1(\beta_1) = 0$ $H_0(L_1\beta_1 = 0)$ $1 - \gamma(L_1\beta_1 = 0)$ $1 - \gamma(L_1\beta_1 = 0)$
L1b1a3	$H_0(L_1\beta_1a_3) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_1a_3) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_1a_3) = 0$
L1b1b4	$H_0(L_1\beta_1b_4) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_1b_4) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_1b_4) = 0$
L1b1c5	$H_0(L_1\beta_1c_5) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_1c_5) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_1c_5) = 0$
L1b1d6	$H_0(L_1\beta_1d_6) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_1d_6) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_1d_6) = 0$
L1b1e7	$H_0(L_1\beta_1e_7) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_1e_7) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_1e_7) = 0$
L1b1f8	$H_0(L_1\beta_1f_8) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_1f_8) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_1f_8) = 0$
L1b1g9	$H_0(L_1\beta_1g_9) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_1g_9) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_1g_9) = 0$
L1b1h0	$H_0(L_1\beta_1h_0) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_1h_0) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_1h_0) = 0$
L1b2a3	$H_0(L_1\beta_2a_3) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_2a_3) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_2a_3) = 0$
L1b2b4	$H_0(L_1\beta_2b_4) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_2b_4) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_2b_4) = 0$
L1b2c5	$H_0(L_1\beta_2c_5) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_2c_5) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_2c_5) = 0$
L1b2d6	$H_0(L_1\beta_2d_6) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_2d_6) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_2d_6) = 0$
L1b2e7	$H_0(L_1\beta_2e_7) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_2e_7) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_2e_7) = 0$
L1b2f8	$H_0(L_1\beta_2f_8) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_2f_8) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_2f_8) = 0$
L1b2g9	$H_0(L_1\beta_2g_9) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_2g_9) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_2g_9) = 0$
L1b2h0	$H_0(L_1\beta_2h_0) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_2h_0) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_2h_0) = 0$
L1b3a4	$H_0(L_1\beta_3a_4) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_3a_4) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_3a_4) = 0$
L1b3b5	$H_0(L_1\beta_3b_5) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_3b_5) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_3b_5) = 0$
L1b3c6	$H_0(L_1\beta_3c_6) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_3c_6) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_3c_6) = 0$
L1b3d7	$H_0(L_1\beta_3d_7) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_3d_7) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_3d_7) = 0$
L1b3e8	$H_0(L_1\beta_3e_8) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_3e_8) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_3e_8) = 0$
L1b3f9	$H_0(L_1\beta_3f_9) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_3f_9) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_3f_9) = 0$
L1b3g0	$H_0(L_1\beta_3g_0) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_3g_0) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_3g_0) = 0$
L1b4a5	$H_0(L_1\beta_4a_5) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_4a_5) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_4a_5) = 0$
L1b4b6	$H_0(L_1\beta_4b_6) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_4b_6) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_4b_6) = 0$
L1b4c7	$H_0(L_1\beta_4c_7) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_4c_7) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_4c_7) = 0$
L1b4d8	$H_0(L_1\beta_4d_8) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_4d_8) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_4d_8) = 0$
L1b4e9	$H_0(L_1\beta_4e_9) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_4e_9) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_4e_9) = 0$
L1b4f0	$H_0(L_1\beta_4f_0) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_4f_0) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_4f_0) = 0$
L1b5a6	$H_0(L_1\beta_5a_6) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_5a_6) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_5a_6) = 0$
L1b5b7	$H_0(L_1\beta_5b_7) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_5b_7) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_5b_7) = 0$
L1b5c8	$H_0(L_1\beta_5c_8) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_5c_8) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_5c_8) = 0$
L1b5d9	$H_0(L_1\beta_5d_9) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_5d_9) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_5d_9) = 0$
L1b5e0	$H_0(L_1\beta_5e_0) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_5e_0) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_5e_0) = 0$
L1b6a7	$H_0(L_1\beta_6a_7) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_6a_7) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_6a_7) = 0$
L1b6b8	$H_0(L_1\beta_6b_8) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_6b_8) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_6b_8) = 0$
L1b6c9	$H_0(L_1\beta_6c_9) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_6c_9) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_6c_9) = 0$
L1b6d0	$H_0(L_1\beta_6d_0) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_6d_0) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_6d_0) = 0$
L1b7b8	$H_0(L_1\beta_7b_8) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_7b_8) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_7b_8) = 0$
L1b7c9	$H_0(L_1\beta_7c_9) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_7c_9) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_7c_9) = 0$
L1b7d0	$H_0(L_1\beta_7d_0) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_7d_0) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_7d_0) = 0$
L1b7e1	$H_0(L_1\beta_7e_1) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_7e_1) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_7e_1) = 0$
L1b8b9	$H_0(L_1\beta_8b_9) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_8b_9) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_8b_9) = 0$
L1b8c0	$H_0(L_1\beta_8c_0) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_8c_0) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_8c_0) = 0$
L1b8d1	$H_0(L_1\beta_8d_1) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_8d_1) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_8d_1) = 0$
L1b8e2	$H_0(L_1\beta_8e_2) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_8e_2) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_8e_2) = 0$
L1b8f3	$H_0(L_1\beta_8f_3) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_8f_3) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_8f_3) = 0$
L1b8g4	$H_0(L_1\beta_8g_4) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_8g_4) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_8g_4) = 0$
L1b8h5	$H_0(L_1\beta_8h_5) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_8h_5) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_8h_5) = 0$
L1b8i6	$H_0(L_1\beta_8i_6) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_8i_6) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_8i_6) = 0$
L1b8j7	$H_0(L_1\beta_8j_7) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_8j_7) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_8j_7) = 0$
L1b8k8	$H_0(L_1\beta_8k_8) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_8k_8) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_8k_8) = 0$
L1b8l9	$H_0(L_1\beta_8l_9) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_8l_9) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_8l_9) = 0$
L1b8m0	$H_0(L_1\beta_8m_0) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_8m_0) = 0$ $1 - \gamma(L_1\beta_8m_0) = 0$

Criterio: se acepta H_0 si $F < F_{\alpha}$; en caso contrario se rechaza
PLANTEAMIENTO DE LA HIPOTESIS NULA PARA CADA GRADO DE LIBERTAD

TABLA IX (continuación tabla VIII)

CONTRASTE LINEAL	HIPOTESIS ALTERNATIVA	SCI
L(1b2):	HA (L(1b2)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b2)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b2)})$	0.1501
L(1b3):	HA (L(1b3)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b3)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b3)})$	0.0001
L(1b4):	HA (L(1b4)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b4)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b4)})$	0.0984
L(1b5):	HA (L(1b5)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b5)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b5)})$	0.0210
L(1b6):	HA (L(1b6)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b6)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b6)})$	0.0707
L(1b7):	HA (L(1b7)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b7)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b7)})$	0.0090
L(1b8):	HA (L(1b8)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b8)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b8)})$	0.0305
L(1b9):	HA (L(1b9)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b9)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b9)})$	0.0337
L(1b10):	HA (L(1b10)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b10)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b10)})$	0.0822
L(2b3):	HA (L(2b3)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b2)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b3)})$	0.1563
L(2b4):	HA (L(2b4)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b2)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b4)})$	0.4916
L(2b5):	HA (L(2b5)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b2)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b5)})$	0.0588
L(2b6):	HA (L(2b6)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b2)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b6)})$	0.4268
L(2b7):	HA (L(2b7)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b2)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b7)})$	0.2324
L(2b8):	HA (L(2b8)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b2)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b8)})$	0.3161
L(2b9):	HA (L(2b9)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b2)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b9)})$	0.3261
L(2b10):	HA (L(2b10)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b2)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b10)})$	0.4544
L(3b4):	HA (L(3b4)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b3)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b4)})$	0.0935
L(3b5):	HA (L(3b5)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b3)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b5)})$	0.0235
L(3b6):	HA (L(3b6)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b3)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b6)})$	0.0664
L(3b7):	HA (L(3b7)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b3)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b7)})$	0.0075
L(3b8):	HA (L(3b8)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b3)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b8)})$	0.0227
L(3b9):	HA (L(3b9)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b3)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b9)})$	0.0308
L(3b10):	HA (L(3b10)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b3)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b10)})$	0.0775
L(4b5):	HA (L(4b5)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b4)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b5)})$	0.2105
L(4b6):	HA (L(4b6)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b4)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b6)})$	0.0023
L(4b7):	HA (L(4b7)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b4)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b7)})$	0.0480
L(4b8):	HA (L(4b8)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b4)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b8)})$	0.0193
L(4b9):	HA (L(4b9)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b4)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b9)})$	0.0169
L(4b10):	HA (L(4b10)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b4)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b10)})$	0.0007
L(5b6):	HA (L(5b6)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b5)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b6)})$	0.1689
L(5b7):	HA (L(5b7)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b5)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b7)})$	0.0574
L(5b8):	HA (L(5b8)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b5)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b8)})$	0.1023
L(5b9):	HA (L(5b9)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b5)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b9)})$	0.1080
L(5b10):	HA (L(5b10)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b5)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b10)})$	0.1864
L(6b7):	HA (L(6b7)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b6)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b7)})$	0.0293
L(6b8):	HA (L(6b8)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b6)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b8)})$	0.0083
L(6b9):	HA (L(6b9)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b6)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b9)})$	0.0068
L(6b10):	HA (L(6b10)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b6)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b10)})$	0.0004
L(7b8):	HA (L(7b8)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b7)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b8)})$	0.0064
L(7b9):	HA (L(7b9)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b7)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b9)})$	0.0070
L(7b10):	HA (L(7b10)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b7)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b10)})$	0.0369
L(8b9):	HA (L(8b9)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b8)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b9)})$	0.0001
L(8b10):	HA (L(8b10)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b8)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b10)})$	0.0125
L(9b10):	HA (L(9b10)): $1/7 (\sum \mu_{(a1b9)}) \neq 1/7 (\sum \mu_{(a2b10)})$	0.0106

Criterio: Se acepta H_0 si $F_c < F_{\alpha}$ en caso contrario se rechaza PLANTEAMIENTO DE LA HIPOTESIS ALTERNATIVA PARA CADA GRADO DE LIBERTAD

EVALUACION DE PRECISION "REPETIBILIDAD"

Para la evaluación de repetibilidad se emplea el estadístico de prueba χ^2 "chi cuadrado". Esto es porque se trata de considerar una inferencia estadística acerca de la varianza muestral; pero como existe relación entre la distribución muestral de varianza y el estadístico chi cuadrado. (19)

$$\frac{nS^2}{\sigma^2} = \frac{(n-1)S^2}{\sigma^2} = \frac{(X_1 - \bar{X})^2 + \dots + (X_n - \bar{X})^2}{\sigma^2}$$

(la relación anterior, sigue una distribución " χ^2 " con n-1 grados de libertad. (19)

$$\chi^2 = \frac{(n-1)(S^2)}{\sigma_0^2}$$

Cuyo significado de cada parámetro ya se ha explicado.

Para el cálculo de χ^2 se hacen las siguientes consideraciones.

- σ_0^2 es la varianza poblacional y resulta, en este caso, al considerar al espacio-muestra con respecto a las cuatro repeticiones (a un tiempo fijo) y los diez vasos.
- S^2 es la varianza muestral y resulta al considerar un vaso con sus cuatro repeticiones a un tiempo determinado.
- n es igual a cuatro, es decir, cuatro repeticiones independientes para cada vaso y tiempo determinado.

Bajo estas consideraciones se construye la tabla X: calculando "X²"; se resumen los valores obtenidos para "X²" en cada tiempo y vaso determinado en la tabla IX.

Si se desea que la varianza poblacional no sea mayor del 3% (.003) entonces:

$$0 < \sigma_o^2 < 1.200$$

Se observa en la siguiente tabla que σ_o^2 se encuentra entre 1% y 0.7%, por lo que cumple el requisito.

Se compara la "S²" (varianza muestral) con la " σ_o^2 ". Varianza poblacional por lo que se establece el criterio.

$$H_o: \sigma_o^2 = S_o^2 \implies X_o^2 \leq X_c^2$$

$$H_A: \sigma_o^2 \neq S_o^2 \implies X_o^2 > X_o^2$$

Con n-1 grados de libertad se encuentra X_{α}^2 al 95% de confianza; el cual es: (19)

$$X_{\alpha}^2 = 1.81$$

se calcula x^2 con la expresión: $X_{\text{cal.}}^2 = \frac{(n-1)(S^2)}{\sigma^2}$

TABLA X
 TABLA DE PORCENTAJE LIBERADO CON RESPECTO A CADA VASO
 Y CON RESPECTO AL TIEMPO
 b. (vasos)

TIEMPO		A	B	C	D	E
0:30	M	14.8058	14.5110	14.2048	14.2963	14.4057
	S	0.4300	0.4657	0.5730	0.5245	0.4646
	M ¹	1.7204	3.1302	4.3200	4.0463	3.1758
	σ	0.4516	"	"	"	"
1:00	M	27.5030	27.7215	27.3470	27.1798	27.4050
	S	0.4976	0.4657	0.4386	0.3677	0.5014
	M ¹	4.0770	3.1650	3.3311	2.2270	4.4777
	σ	0.4260	"	"	"	"
2:30	M	58.1815	58.3843	58.3000	58.1753	57.6475
	S	0.1041	0.5717	0.3451	0.2201	0.1657
	M ¹	0.5100	0.2100	1.0700	1.1077	1.1100
	σ	0.3077	"	"	"	"
3:30	M	78.5137	78.3643	77.0700	78.7052	78.3105
	S	0.2200	0.2242	0.3120	0.2157	0.3173
	M ¹	3.0304	2.2470	3.3037	2.0314	2.3000
	σ	0.3040	"	"	"	"
7:00	M	90.1070	90.5350	90.0705	92.8315	93.1500
	S	0.1070	0.2080	0.1557	0.4173	0.2000
	M ¹	4.7010	2.1100	8.0348	5.7180	1.1000
	σ	1.0200	"	"	"	"
11:00	M	90.1070	90.5315	90.1070	90.1048	90.1005
	S	0.1070	0.4007	0.1400	0.0850	0.1000
	M ¹	0.1070	1.1457	0.4570	0.1550	1.0500
	σ	0.1070	"	"	"	"
15:00	M	100.0000	100.5103	100.3353	100.3065	100.0000
	S	0.1000	1.0036	0.2758	0.3100	0.1000
	M ¹	1.0000	1.0015	0.9400	0.9300	1.0000
	σ	0.0000	"	"	"	"

CONTINUACION DE LA TABLA X

F	G	H	I	J
13.4573 0.2551 1.0413 "	13.9402 0.1244 0.2278 "	13.9725 0.1295 0.2462 "	14.1467 0.2323 0.7036 "	13.073 0.1030 0.4110 "
27.2055 0.4005 2.6415 "	27.3357 0.2772 2.6416 "	27.7703 0.4346 3.1108 "	27.6380 0.3558 2.1197 "	27.3908 0.3701 2.0580 "
58.7055 0.3319 2.0391 "	58.8022 0.3191 1.9338 "	58.2225 0.2851 1.7412 "	58.4810 0.4043 3.1000 "	58.7508 0.2702 1.3849 "
70.0143 0.3482 3.4459 "	73.7583 0.4022 4.5969 "	79.1630 0.4713 6.3255 "	79.0075 0.1372 2.2308 "	77.9605 0.2703 2.0760 "
92.9253 0.3479 3.4539 "	92.9638 0.2527 1.8242 "	92.858 0.2336 2.2965 "	92.9800 0.3517 3.5957 "	93.0708 3.2727 2.1213 "
99.0120 0.0370 0.1599 "	99.0808 0.4044 3.6709 "	98.9956 0.4714 4.9894 "	98.3200 0.2969 1.9788 "	99.0837 0.3576 2.3714 "
100.0770 0.1572 0.0545 "	100.2303 0.3719 5.0420 "	100.1483 0.2527 2.1670 "	100.0305 0.2100 1.8518 "	100.3145 0.4026 6.2590 "

TABLA XI. K^2 con respecto a sistema y tiempo.

SISTEMA "VASO".

TIEMPO	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
0:30	3.7204	3.1692	4.2822	4.0447	3.1758	1.2413	0.2272	0.2462	0.7235	0.4122
1:00	4.0776	3.4569	3.9312	2.2270	4.4777	2.6416	2.6410	3.1108	2.1197	2.3582
2:30	0.5109	0.2137	2.2733	0.9257	4.1134	2.0824	1.9302	1.5412	3.1030	1.3549
3:30	3.0939	2.2479	3.3387	2.0314	2.8605	3.4459	4.5969	0.3255	3.2308	2.0760
7:00	4.7340	2.2128	5.9348	5.7196	1.1667	3.4589	1.8212	2.3925	3.5957	2.1242
11:00	0.3117	4.1457	0.4579	2.1656	0.3530	0.1699	3.6709	1.9894	1.9728	2.3714
15:00	0.6848	1.6015	2.9400	3.8331	0.9501	0.9545	5.3420	2.4670	1.3515	6.2520

Podemos observar que K^2 calc. para cada sistema y tiempo en la tabla, siempre es menor que K^2_c . Por lo tanto se acepta H_0 , y se concluye que existe concordancia respecto al valor central entre los resultados sucesivos. Por lo tanto: existe REPRODUCIBILIDAD de experimentos en el aparato en cuestión.

RESULTADOS DE EVALUACION DE EXACTITUD

Para la evaluación de exactitud se emplea el estadístico de prueba " t_c " (t de student). Se van a comparar las medias " \bar{X} " correspondientes al aparato disolutor de prueba y el disolutor de referencia, es por esto que se emplea " t_c ". Otra razón para preferir el uso de "t" es porque este estadístico se emplea para muestras pequeñas ($n < 30$); el número de muestras "n" que se tiene es 40. (17)

Los resultados obtenidos en el aparato disolutor de prueba se contrastan con los obtenidos en el de referencia, cuyas características son:

Aparato de Lab.	Modelo	ID	Pat.Pend.
BG	Serie	S0022	Hecho en México
	UCA	127	

Se trabajó bajo las mismas condiciones que en el aparato de prueba: los mismos tiempos, el mismo número de replicaciones, temperatura, "indicador" furosemina del mismo lote. Todo esto para poder obtener una buena representatividad estadística.

La tabla da los resultados obtenidos en el aparato de referencia de porcentaje de disolución (cuatro repeticiones) con respecto al tiempo (siete tiempos).

Con estos resultados se obtiene la media " μ " que será utilizado en el cálculo de " t_c ".

Por otro lado, con los resultados obtenidos en la tabla "ANOVA" del aparato de prueba se obtienen los parámetros estadísticos.

\bar{X} = promedio de los porcentajes de disolución del aparato de prueba. (una \bar{X} para cada tiempo).

S = Desviación estándar del número total de muestras en los diez vasos. (una "S" para cada tiempo).

n = Número total de muestras (n=40). son diez vasos y cuatro repeticiones.

Con estos parámetros (μ , \bar{X} , S, n) se calcula el estadístico " t_c " y se construye la tabla XII.

El estadístico de prueba es el siguiente:

$$t_c = \frac{\bar{X} - \mu}{S / (n)^{1/2}}$$

La siguiente página muestra la tabla XII de porcentaje de disolución con respecto al tiempo en el aparato disolutor de referencia.

RESULTADOS DE EVALUACION DE EXACTITUD
(19)

$$t_c = \frac{\bar{x} - \mu}{s/\sqrt{n}}$$

Para mayor información ver "Métodos estadísticos de validación" en esta misma tesis.

Se obtienen las siguientes tablas.

TABLA XII

Porcentaje de disolución con respecto al tiempo y el sistema "vaso" en el aparato disolutor de referencia.

SISTEMA "VASO"

Tiempo	I	II	III	IV	V	VI	MEDIA
0':30"	14.540	14.325	14.407	14.225	14.389	14.239	14.3202
	14.532	14.209	14.313	14.102	14.402	14.347	
	14.432	14.337	14.411	14.119	14.375	14.231	
	14.507	14.103	14.300	14.237	14.324	14.286	
1':00"	27.543	27.732	27.843	27.130	27.227	27.321	27.6235
	27.734	27.301	28.012	27.243	28.107	27.543	
	27.002	28.002	28.034	27.222	27.214	28.214	
	27.391	27.740	27.452	28.142	28.184	27.232	
2':30"	68.783	68.419	68.352	68.520	68.704	68.323	68.5321
	68.938	68.531	68.435	68.619	68.801	68.203	
	68.604	68.427	68.407	68.538	68.693	68.327	
	68.013	68.436	68.318	68.703	68.715	68.289	
3':30"	79.357	78.990	79.013	78.734	79.323	78.840	79.0285
	79.204	78.893	79.145	78.849	79.245	78.732	
	79.218	78.879	79.839	78.765	79.398	78.901	
	79.309	78.972	79.104	78.702	79.458	78.803	
7':00"	93.102	92.979	93.220	92.985	93.194	93.022	93.0850
	93.247	93.024	93.172	92.897	93.205	93.103	
	93.099	93.101	92.822	92.900	93.100	93.157	
	93.157	92.834	93.175	93.094	93.218	93.090	
11':00"	99.309	99.027	99.238	99.207	99.334	99.138	99.2005
	99.298	99.132	99.147	99.119	99.215	99.209	
	99.207	99.093	99.322	99.128	99.318	99.176	
	99.310	99.985	99.258	99.209	99.228	99.154	

TABLA XIII DE TIEMPO Y PARÁMETROS ESTADÍSTICOS,
ASI COMO "tc".

	0':30"	1':00"	2':30"	3':30"	7':00"	11':00"
\bar{Y}	14.2216	27.5313	63.4534	58.9572	93.0033	99.1290
S	0.4516	0.4235	0.3977	0.3242	0.3240	0.3556
μ	14.3262	27.6285	68.5321	79.0285	93.0850	99.2005
n	40	40	40	40	40	40
tc	-1.465	-1.451	-1.172	-1.194	-1.596	-1.237

Se proponen las hipótesis: (19) (pag. 229, cap. 7)

$$H_0: \mu = \mu_0$$

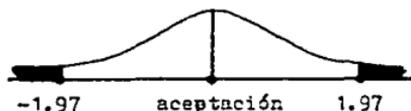
$$H_1: \mu \neq \mu_0$$

Por lo que se establece una zona de aceptación y otra de rechazo bajo el criterio:

$$-t_{\alpha} < t_c < t_{\alpha}$$

Para un ensayo bilateral con el 95% de confianza y $n-1 = 40 - 1 = 39$ grados de libertad, se obtiene de tablas " t_{α} "

$$t_{\alpha} = 1.97$$



De la tabla XIII observamos que los valores de t_c se hallan todos dentro de la zona de aceptación, por lo que se acepta H_0 e inferimos que si existe concordancia entre los valores obtenidos en el aparato problema y en el de referencia.

CAPITULO I V

DISCUSION DE RESULTADOS

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

DISCUSION DE RESULTADOS

De acuerdo a los resultados obtenidos en la validación de revoluciones por minuto, no existe diferencia significativa en las rpm de las propelas, ya que el F_c (Fisher calculado) cae dentro de la zona de aceptación; pero esto no significa que todas las propelas giren igual, según se aprecia en la tabla I y II no todas las propelas dan la misma media " \bar{X} ". Se requiere por lo consiguiente otra herramienta matemática para poder comparar entre si las diferentes combinaciones de propelas; dicha herramienta es el criterio de "subdivisión de los grados de libertad": esto significa que se tratara de encontrar las combinaciones entre vasos en los cuales los resultados de un experimento resulten significativamente semejantes.

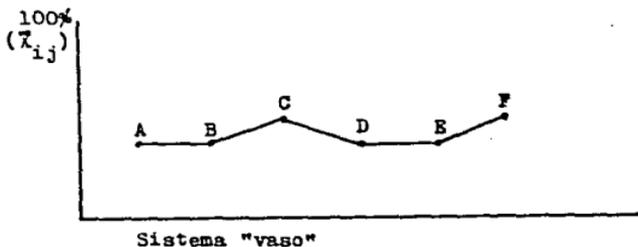
Una explicación de estas diferencias puede ser debido al derrape de la banda impulsora; la solución a este problema (entre otros) se da en el apartado correspondiente a " diseño y ensamblaje ". Una explicación evidente es la de considerar pequeñas diferencias en la circunferencia de las poleas. Sin embargo, la aceptación o rechazo lo dará el criterio matemático de subdividir los grados de libertad.

Por otra parte, en la validación de disolución (en los resultados que corresponden al diseño factorial 10×7) se observa que la hipótesis H_{0_1} resulta rechazada, aceptandose la hipótesis H_A esto significa que el factor tiempo "a" si influye, es decir, es predominante en la disolución en todos los vasos; esto es natural, ya que existen "inclusive" ecuaciones que relacionan la liberación de un fármaco en una matriz con respecto al tiempo. Por otra parte, la hipótesis H_{0_2} se acepta; esto significa que no existen diferencias significativas en la liberación de un fármaco considerando los diferentes sistemas "vasos" o sea, con un alfa igual al cinco por ciento, se tiene la confianza de que el 95% de los valores estén dentro de la zona de aceptación; esto significa que la liberación del fármaco procede de manera semejante en los vasos. Ahora bien, si se

habla del 95% de confianza con respecto a los valores obtenidos de liberación del fármaco, esto quiere decir que aproximadamente el 05% de los vasos es confiable y el 5% no lo es (o sea, nueve de cada diez es confiable); sin embargo, mediante este método estadístico no podemos saber cuál o cuáles deben ser los vasos que deben ser eliminados o ajustados, puesto que el diseño factorial 10×7 engloba y reacomoda los resultados de tal forma que si existe alguna o algunas unidades erróneas, éstas pueden ser indeterminadas. Para resolver esta indeterminación se emplearon dos métodos estadísticos más.

En el método estadístico de tabla y gráfica de medias se observa lo siguiente:

a) Todas las rectas son paralelas entre sí y también con respecto al eje X. Esto significa que la liberación del fármaco tiene lugar de manera semejante en cada uno de los distintos vasos a un tiempo determinado. Si la recta tuviera alguna inclinación con respecto al eje X, ya sea toda la recta o sólo partes de ella (por ejemplo, quiebres) o que no manifestarían paralelismo entre sí, esto indicaría que la liberación y el proceso de disolución no se lleva igual; por ejemplo, si la línea fuera:



La interpretación que se da a la gráfica es que los vasos A, B, D, y E liberan el fármaco de manera semejante; pero los vasos C y F liberan más rápido con respecto a A, B, D, y E al considerarlos en el mismo intervalo infinitesimal de tiempo (tiempo puntual). Cada línea hace referencia a un sólo tiempo, las demás líneas se refieren a su tiempo específico.

Al observar detenidamente las líneas se contemplan ligeros quiebres; se observan quiebres en los tiempos 0:30'', 1:00'', 11:00'' y 15:00'' del vaso B, en el tiempo 7:00'' del vaso E, lo cual indica pequeñas diferencias en la disolución; pero, aun cuando se detectan que vasos resultan anómalos, desgraciadamente la técnica no da un criterio matemático específico para su aceptación o rechazo; por lo tanto se emplea el criterio matemático de subdivisión de los grados de libertad, ya que en las anteriores técnicas (diseño factorial A x B y gráfica de promedios) existe incertidumbre.

En la tabla de resultados de la subdivisión se observa que las combinaciones BD, BF, BH, BI y BJ resulten claramente rechazados puesto que el estadístico de Fisher calculado es mayor que el Fisher teórico; por lo tanto existirá discrepancia en los resultados si se usan estas combinaciones. Las combinaciones BG, ED, EF, EJ caen dentro de la zona de aceptación, pero el valor de Fisher calculado está muy cerca del límite del Fisher teórico, por lo que en este caso, estas combinaciones entre vasos son estadísticamente aceptables, pero en la práctica pueden ser dudosas. Las demás combinaciones son cercanas a cero por lo que resultan más confiables.

A continuación se realizará la precisión bajo el concepto de repetibilidad. En los resultados se observa que los valores obtenidos de "chi-cuadrado calculado" al 95% de confianza son todos menores al "chi-cuadrado teórico" por lo que se puede decir que "estadísticamente" existe repetibilidad de eventos; o sea, que los resultados caen dentro de un valor central al efectuarse los eventos diferentes.

Se observa en la tabla de parámetros estadísticos que al tiempo 0:30'' la desviación poblacional " σ_0 " es mayor que al 1:00'' y así, sucesivamente, tiende a disminuir progresivamente, hasta que a los 15:00'' la σ_0 es 0.2787; esto significa que la desviación entre resultados al inicio, es mayor, debido a que la disolución al comienzo en todos los vasos va a ser diferente dentro de los límites de aceptación; sin embargo, en el último tiempo, se observa la tendencia a alcanzar el equilibrio de disolución del fármaco en todos los

vasos, por lo cual la desviación " σ " tenderá a disminuir. Por otra parte la desviación muestral (en cada vaso o sistema) es diferente en cada vaso, debido probablemente a que la cantidad de principio activo "furosemda" en cada tableta empleada puede no ser igual; se deben considerar también las pequeñas diferencias (fallas técnicas) que se encuentran en cada vaso, por ejemplo, que las revoluciones por minuto (aún cuando estadísticamente son aceptables) no sean iguales. También debemos de tomar en cuenta el error experimental que causará desviaciones distintas durante el muestreo y, puesto que la liberación del principio activo posee una velocidad de liberación elevada, cualquier pequeña diferencia en el tiempo que tarda el operador en tomar una muestra y después, el otro operador toma la otra muestra en otro de los vasos al mismo tiempo predeterminado, causará ligeras diferencias en el Analisis cuantitativo, como se observa, por ejemplo, a los 0':30''.

Todas estas consideraciones inducen a que en el cálculo del estadístico "chi-cuadrado" se obtengan resultados distintos puesto que "chi-cuadrado" depende de los valores de las desviaciones.

Aún así, todos los valores " chi-cuadrado" son menores que los valores de " chi-cuadrado" teórico, por lo que se considera que existe repetibilidad en cada vaso del aparato disolutor prototipo.

En los resultados de exactitud, lo primero que se hace más notable en los valores de " t de student calculado " es que estos se muestran negativos. Al analizar la fórmula empleada se observa que esto sólo puede ser posible si la \bar{X} es menor que μ ; si μ es mayor que \bar{X} esto significa que los valores con los cuales μ se calcula son también mayores que aquellos con los que se calcula \bar{X} ; por lo tanto, la velocidad de liberación del fármaco en el aparato disolutor de referencia, es mayor. Sin embargo, esta discrepancia no se considerará de mayor importancia, puesto que todos los valores de " t " de student calculado caen dentro de la zona de aceptación, según se aprecia en la campana de Gauss. Por lo tanto, el aparato pasa la prueba de exactitud al aceptarse H_0 .

CONCLUSIONES

En forma general, podemos concluir que los objetivos planteados al inicio del presente trabajo se llevaron a cabo tomando en cuenta los resultados estadísticos obtenidos; estos objetivos se refieren al diseño, ensamble y validación del aparato de disolución prototipo.

DISEÑO:

Al terminar la parte del trabajo correspondiente al diseño del prototipo del aparato disolutor, se observó que, aunque este parece relativamente sencillo, nos faltaban conocimientos particularizados o específicos del tema para realizar un perfecto diseño. Esto porque se presentaron problemas que, aunque ya estaban previstos, tuvieron que solventarse mediante cambios parciales (algunos bastante radicales) sobre el diseño original del aparato prototipo, cambios que se tuvieron que hacer en el curso de su construcción y algunos otros ya durante su funcionamiento para un mejor resultado.

Desde el inicio del diseño, cada una de las partes del aparato, fue analizada detalladamente con el objetivo de evitar un mal funcionamiento, gastos infructuosos y tiempo mal ocupado; por otra parte, la falta de conocimientos sobre ingeniería de diseño, fue apoyada por asesoría técnica y bibliográfica; sin embargo, tomando en cuenta algunas partes del aparato prototipo, todavía se dudaba que fueran a tener la funcionalidad que se requería, por esto, también nos auxiliamos en el hecho de ensamblar (en base al diseño original) partes que si no llegaran a funcionar, fueran fácilmente intercambiadas o adaptadas por otras que con toda seguridad si funcionaran. El hecho de no poner estos accesorios para un funcionamiento seguro desde el inicio del diseño, se debió principalmente a factores económicos; es decir, si se tenía la idea de una parte funcional bastante económica, se le dió prioridad para su empleo, pero sin olvidar que ésta podía llegar a fallar o definitivamente no presentara la funcionalidad requerida. Por esto se tuvo en cuenta su fácil recambio.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Existen bastantes herramientas estadísticas para poder evaluar o validar, ya sea un aparato, una técnica o un método.

Los métodos estadísticos empleados en este aparato prototipo para su validación, fueron los que se consideraron más accesibles para una buena y fácil representación y explicación. Con los datos ya obtenidos pudieron haberse empleado otros métodos estadísticos de validación, pero resultaría bastante confusa su interpretación, por ejemplo, que en lugar de haberse empleado un diseño factorial 10×7 , se emplearan diseños completamente aleatorizados por separado para cada tiempo.

Esto significaría construir muchas tablas ANOVA (diseños simples) muy sencillas cada una, pero por el número de niveles de factor, serían tantas (en vez de una como la que tenemos) que resultaría engorrosa su realización, así como confusa su interpretación, para el o los futuros intérpretes de los resultados de dicha validación. Esto no significa obviamente, imposibilidad en la interpretación de dichos resultados. Lo que se desea es que sean de fácil comprensión.

Dentro de la validación del aparato se contempla también un parámetro estadístico que es la reproducibilidad, el cual en este prototipo de disolutor, no se llevó a cabo, debido a que los factores que contempla su estimación, requiere de muchas repeticiones, muchos eventos, mucho tiempo (días); como vemos, esto significaría la historia que el aparato va haciendo, por lo tanto se concluye que la reproducibilidad podrá ser evaluada (de una manera muy sencilla) conforme al registro de datos durante un tiempo considerablemente largo. Ahora bien, basándonos en el hecho de que la precisión (comprendida por reproducibilidad y repetibilidad) y la exactitud fueron aceptadas, podemos inferir que la reproducibilidad será también estadísticamente aceptable. Esto por una parte, por otra, el tiempo requerido para nosotros para poder llevar a cabo el estudio sobre reproducibilidad es muy largo, es por esto por lo que no se realizó.

Para poder obtener un mejor panorama, acerca del comportamiento de los diferentes niveles de factor (vasos) al combinarlos y analizar su comportamiento, es decir, si existen diferencias significativas en-

tre combinaciones, se realizó la subdivisión de los grados de libertad del diseño factorial; con esto, lo que se trata de explicar es cómo la combinación de diferentes métodos estadísticos de validación, nos permite una mejor visualización o un mejor esclarecimiento acerca de la aceptación o rechazo del aparato disolutor prototipo. Al utilizar una sola técnica estadística, como lo es el diseño factorial $A \times B$ (en nuestro caso 10×7), vemos que de una manera global no existen diferencias significativas que puedan presentarse en las combinaciones, pero, sin embargo, aparecen al realizarse la subdivisión de los grados de libertad.

RESULTADOS:

Dentro de los resultados se tiene que contemplar tanto desde su diseño, su validación y por lo tanto su funcionalidad, del aparato prototipo, esto se verá reflejado en base a los resultados para cuya finalidad u objetividad el aparato fue previsto. Así, en base a un análisis de los resultados obtenidos de la prueba a la cual el aparato fue sometido, podemos concluir que el aparato prototipo cumple con las metas de su diseño.

Se nota que con todos los resultados obtenidos al tratarlos de manera global, o sea, al hacer un diseño factorial 10×7 no se observa ninguna diferencia significativa entre combinaciones, es decir, entre los diferentes niveles de factor (vasos y tiempos), pero las diferencias se reflejan claramente al realizar la subdivisión de los grados de libertad, donde vemos la existencia de combinaciones rechazadas (ver resultados). Al analizar los resultados vemos que existen cuatro combinaciones rechazadas, pero que todas incluyen el nivel de factor B_2 (vaso B) por lo tanto, dicho vaso es estadísticamente poco confiable para utilizarlo en combinación con los nueve vasos restantes.

Dentro del concepto estadístico de exactitud, vemos que al contrastarlo con el aparato disolutor de referencia, se considera que los valores de los perfiles de disolución del aparato disolutor prototipo caen dentro del valor estadísticamente real, o sea, con

respecto a los valores obtenidos con el aparato de referencia, cuyos valores se consideran estadísticamente reales, por considerarlos válidos según USP XX.

Ahora bien, si el aparato de referencia funciona a un 100% (o se considera validado al 100%) con respecto a USP XX, entonces se puede inferir que el aparato disolutor prototipo, tiende también a una funcionalidad al 100% (estadísticamente) según especificaciones de la USP XX; claro, esto último, si eliminamos el vaso rechazado en el proceso de validación.

Una vez visto cómo los resultados del disolutor prototipo, han resultado aceptables al ser estos comparados con otro aparato de referencia ya validado (es decir, su exactitud ha sido probada y aceptada), es lógico suponer que la repetibilidad entre sí mismo y en diferentes eventos, también resultara estadísticamente aceptable; esto es, los resultados de los vasos entre sí (eliminando el rechazado) caen dentro de un valor central.

FUNCIONALIDAD:

En base a los resultados obtenidos, se infiere que el aparato prototipo cumple con el objetivo de funcionalidad deseada.

De las 45 combinaciones posibles (tomados de 2 en 2) que pueden llevarse a cabo en el aparato disolutor prototipo, cinco de ellas resultan rechazadas y cuarenta aceptadas, esto significa que el aparato posee un 88,88% de eficiencia técnica según el diseño. Ahora bien, si las combinaciones fueran de 3 en 3, de 4 en 4, y así sucesivamente, el porcentaje de eficiencia técnica sería diferente. Sin embargo, si se elimina el vaso rechazado, el porcentaje de eficiencia técnica sería del 100%. Estos porcentajes están referidos a la eficiencia práctica diseñada, o sea desde el punto de vista práctico se espera que todos los vasos sean igualmente eficientes y esto representaría al 100% de eficiencia práctica del diseño. La eficiencia práctica absoluta es del 49,95%.

CONCLUSIONES FINALES:

La aceptación del aparato resultó estadísticamente aprobada, pero se debe tomar en cuenta la "durabilidad". No se tiene forma de saber cuánto tiempo va a funcionar correctamente, ya que no hay forma estadística de poder determinar este tiempo de garantía. Sin embargo, debido a la aparente "simplicidad" del aparato prototipo, se puede pronosticar que podrá estar en servicio por tiempo considerable, siempre y cuando se tomen en cuenta las precauciones para usarlo; además como las partes son fácilmente intercambiables y reemplazables, el pronóstico resulta doblemente reforzado. Esto significa que el aparato es susceptible de mejorarlo, porque ante todo no hay que olvidar que es un prototipo de disolutor; se puede mejorar bien sea intercambiando partes afectadas (por ejemplo poleas, banda, vasos o gato elevador) o bien, haciendo innovaciones al diseño original, (por ejemplo sustituyendo los vasos de fondo plano por otros de fondo cóncavo, sustituir el sistema de elevación por gato por otro de tornillos elevadores) Se habla de aparente simplicidad en el sentido de su fundamento teórico, pero no respecto a su construcción la cual posee complicaciones técnicas como ya se expuso en el capítulo apropiado; por lo tanto el aparato durará dependiendo del trato que se le dé.

Finalmente, en los resultados obtenidos en la subdivisión de los grados de libertad, se observó que existen combinaciones las cuales salen fuera del marco de aceptación, esto dará al usuario un criterio para escoger las combinaciones entre vasos que considere más aceptables, desde el punto de vista de semejanza en disolución, así como repetibilidad, o sea, la tendencia a caer en un valor central los resultados obtenidos sucesivamente bajo condiciones experimentales iguales en los vasos.

ALTERNATIVAS PARA UN MEJOR FUNCIONAMIENTO DEL APARATO

Como ya hemos visto, aunque el aparato resultó ser aceptable estadísticamente, pueden existir alternativas de cambio sobre el diseño original para con esto elevar su funcionalidad y confiabilidad. Aunque en el capítulo referido al diseño se habló de porqué se utilizaron determinadas partes del aparato, por otras diferentes que pudieron haber funcionado mejor, aquí trataremos de proponer dichas alternativas (ó cambios) de una manera resumida y concreta, basandonos tanto en el trabajo realizado con el aparato como en los resultados obtenidos de éste.

Trataremos de desglosar esto de la misma manera que se hizo en el capítulo referido a esto. Es decir, proponiendo los cambios en base a la distribución general del aparato, así tendremos;

- a) cubetas y medios de disolución.
- b) compartimiento de tracción o cabezal de propelas.
- c) plataforma elevadiza.

- a) cubetas y medios de disolución.

La alternativa que se proponen en lo referente a las cubetas es más que nada, enfocada al control de la temperatura. Para esto es necesario colocar dentro de las cubetas termostatos con propelas impulsoras, para así poder difundir el agua caliente a lo largo de toda ésta.

En lo referente a los vasos de disolución únicamente basta decir que o bien es necesario emplear los vasos de fondo cóncavo (tal como lo indica la USP XX) o en el último de los casos, seguir utilizando los vasos de precipitado, pero procurando que éstos sean lo más semejante posible, ya que existen vasos que aunque sean del mismo aforo o capacidad, varían su altura y su anchura, por lo que la

propela no llegaría a la misma profundidad en todos ellos.

b) Compartimiento de tracción o cabezal de propelas;

Como ya mencionamos anteriormente, la funcionalidad óptima en lo que se refiere a la tracción de las propelas sería por medio de engranes (éstos hechos de plástico o de otro material igualmente ligero). Aunque esto dispararía el costo del aparato enormemente, estamos seguros, que por medio de este dispositivo de tracción, no existiría la más mínima diferencia en las revoluciones de todas las propelas e incluso se disminuiría el esfuerzo realizado por el motor pues la tracción sería mucho más ligera.

Este mismo dispositivo por engranes, nos permitiría mantener fija la plataforma elevadiza, pues de esta manera sería mucho más fácil elevar las propelas para poder sacar los vasos para la disolución, ya que en la forma que se tiene, el elevar la propela hasta un nivel tal, que permita dejar salir el vaso, provoca un un gran estiramiento de la banda (que a la larga terminaría dejandola sin tensión).

c) Plataforma elevadiza.

Como dijimos anteriormente, el simple hecho de utilizar engranes para la tracción de las propelas, también nos trae como consecuencia el hecho de poder mantener fija esta plataforma (el hecho de que la plataforma se mantenga fija es lo más recomendable) pero también dijimos que el inconveniente era el costo.

Otra forma es elevar todo el cabezal de propelas que aunque pudiera ser igual de pesado que las cubetas llenas, junto con los

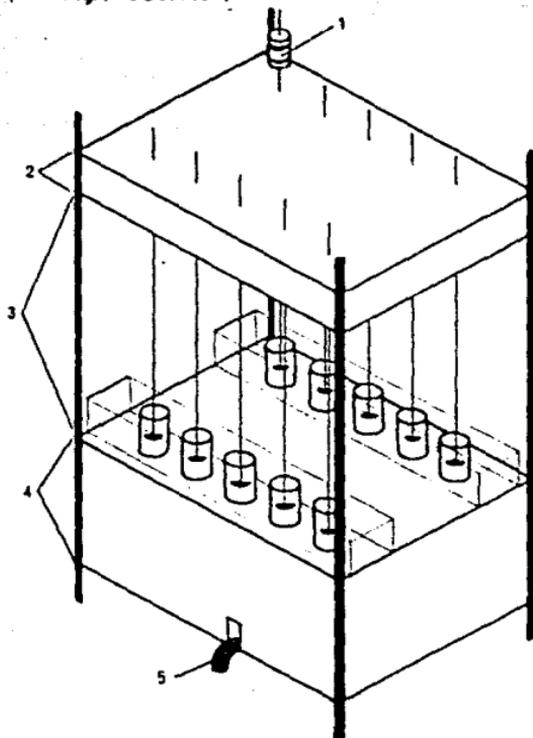
vasos de disolución, esta tiene mayor estabilidad para su movimiento hacia arriba y hacia abajo. Esta alternativa o cambio se menciona en el capítulo referido al diseño y ahí se mencionan los inconvenientes de este. Así, un cambio para mejorar este dispositivo sería sin lugar a dudas la utilización de engranes en la tracción para eliminar con esto la plataforma elevadiza.

Estos cambios que se proponen sobre el diseño del aparato sin lugar a dudas mejorarían enormemente la eficiencia de este, y el hecho de no haberlas podido llevar a cabo desde un principio se debió únicamente a factores económicos por parte nuestra.

A P E N D I C E

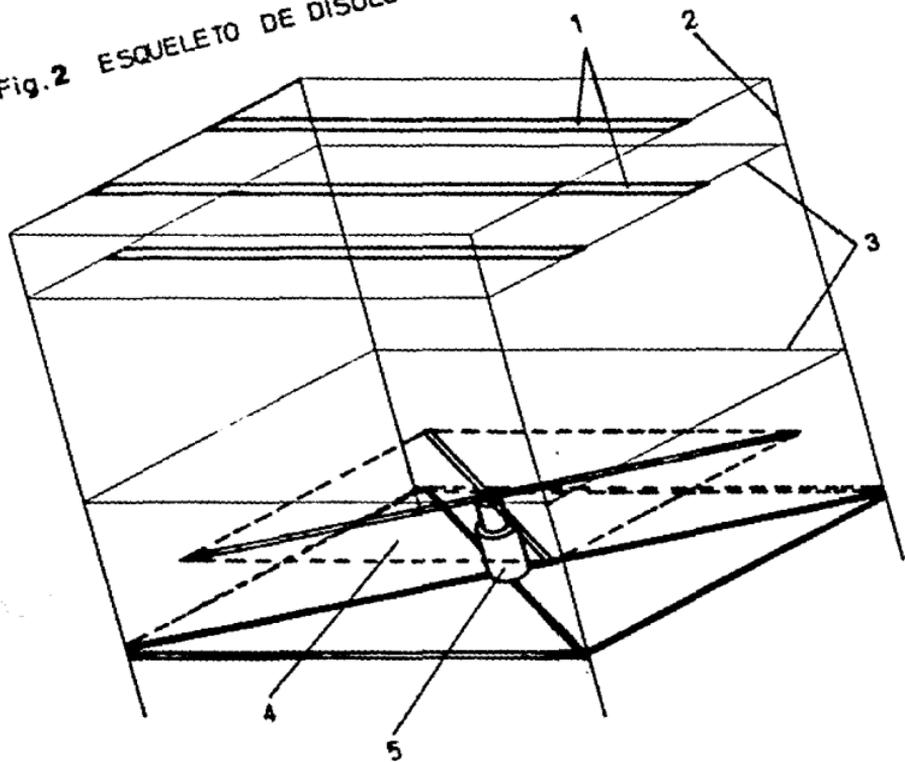
(F I G U R A S)

Fig.1 DISOLUTOR.



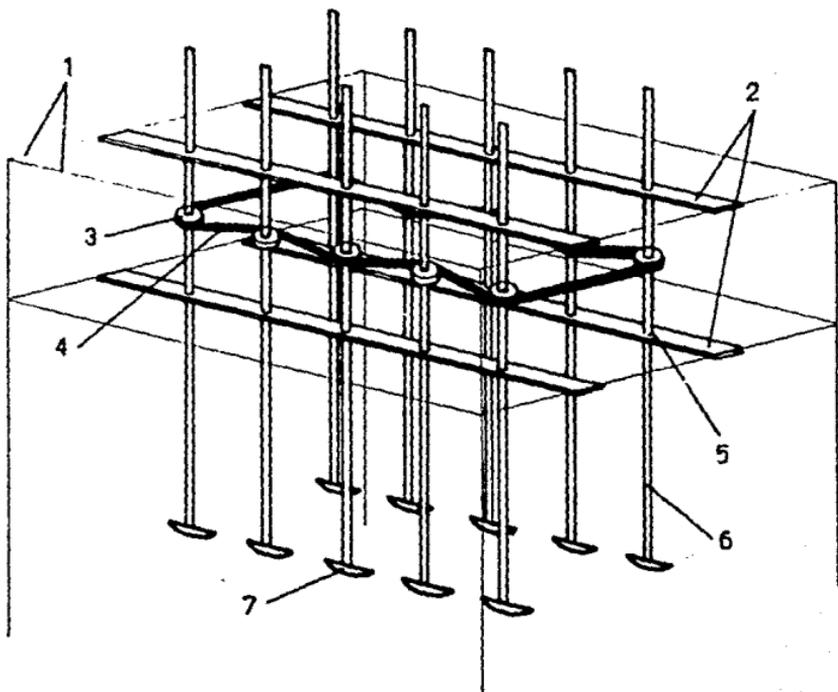
- 1.- Motor de tracción para la propela.
- 2.- Sección del cabezal de tracción.
- 3.- Sección del compartamiento de los contenedores de medios de disolución.
- 4.- Sección de la plataforma elevadiza.
- 5.- Manivela del gato hidráulico.

Fig. 2 ESQUELETO DE DISOLUTOR.



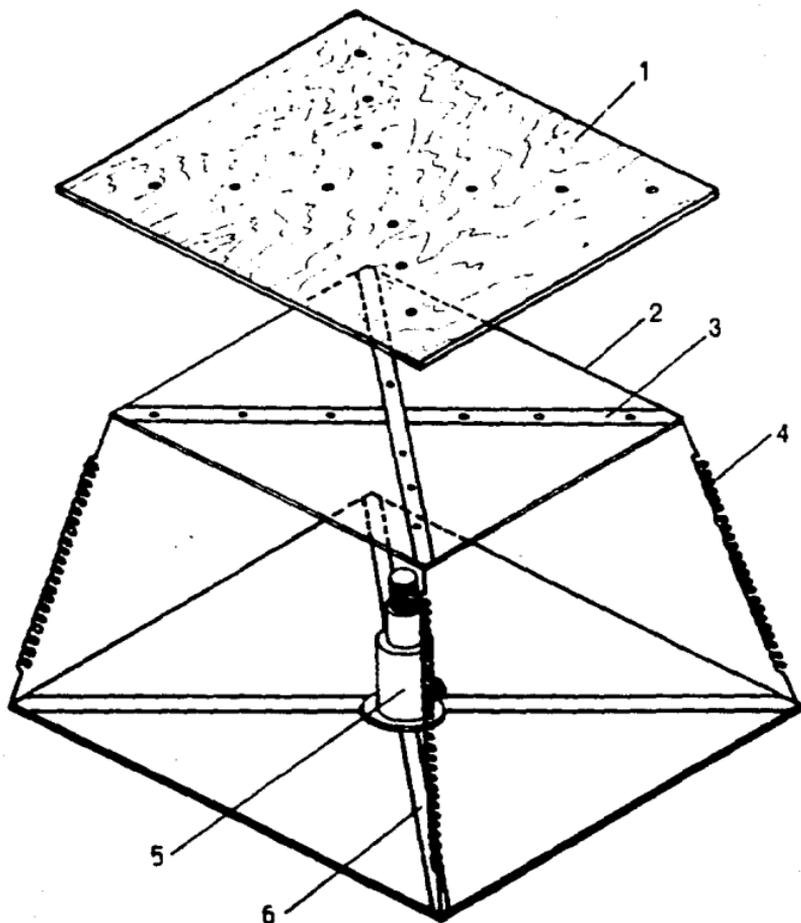
- 1.- Soleras planas, para sostén de propelas.
- 2.- Segmentos tubulares para soportes y patas.
- 3.- Soleras anguladas para encuadres de soporte.
- 4.- Madera con forro de vinil para plataforma elevada.

Fig. 3 CABEZAL DE TRACCION.



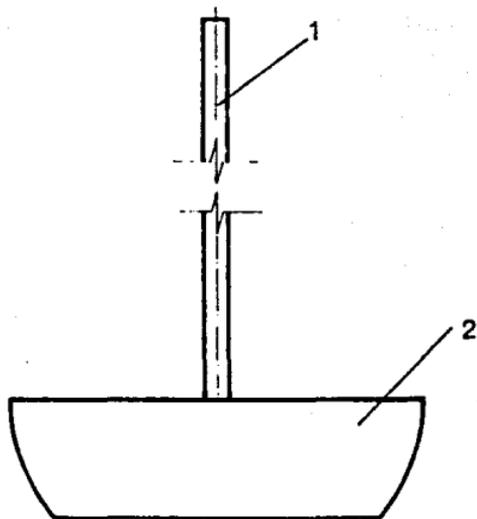
- 1.- Soleras anguladas.
- 2.- Soleras planas.
- 3.- Poleas.
- 4.- Banda.
- 5.- Balero para fijación de propelas.
- 6.- Propelas.
- 7.- Paletas.

Fig.4 PLATAFORMA ELEVADIZA .



- 1.- Cubierta de madera con forro de vinil.
- 2.- Solera angulada para encuadre de plataforma.
- 3.- Solera plana para soporte de plataforma.
- 4.- Resortes de alta resistencia al estiramiento.
- 5.- Gato hidráulico.
- 6.- Solera plana para sostén del sistema de elevación.

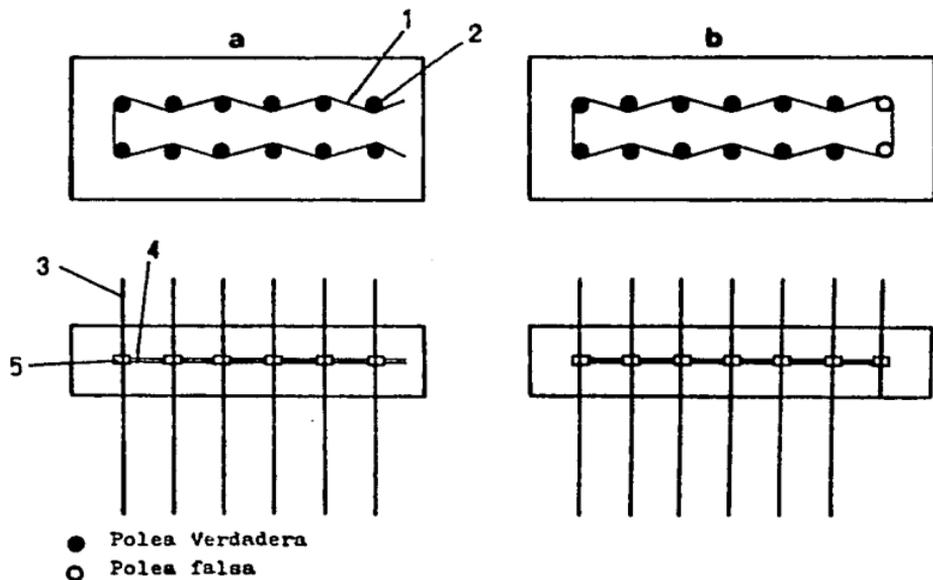
Fig. 5 PROPELA.



1.- Vástago de 38 cm de longitud.

2.- Paleta de 2 cm de ancho y 4 cm de largo.

Fig. 6 PROBLEMAS CON LA BANDA AL AUMENTAR POLEAS.

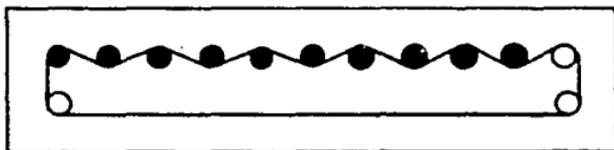


1,4.- Banda.

2,5.- Polea.

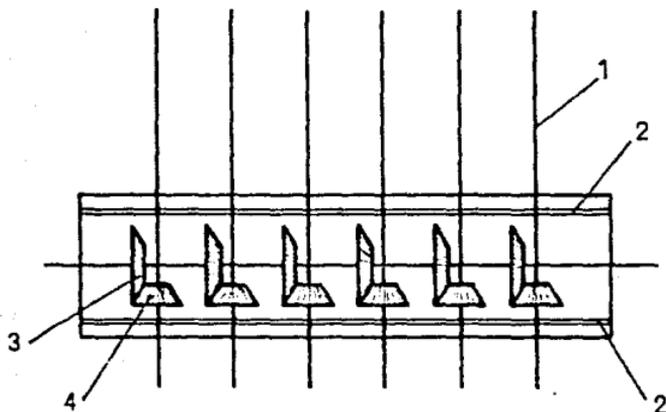
3.- Propela.

Fig. 7 PROBLEMAS CON LA DIMENSION
EN LA POSICION EN LINEA.



- Polea verdadera.
- Polea falsa.

Fig. 8 TRACCION POR ENGRANES



1.- Propelas.

2.- Soleras planas para sostén de propelas.

3.- Engranes de tracción general.

4.- Engrane de tracción individual de propela.

Fig. 9 DISPOSICION INEFECTIVA
DE LA BANDA.

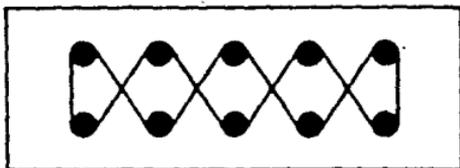


Fig.10 DISPOSICION ACTUAL
DE LA BANDA.

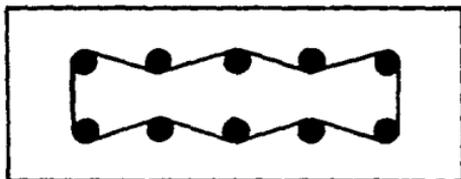
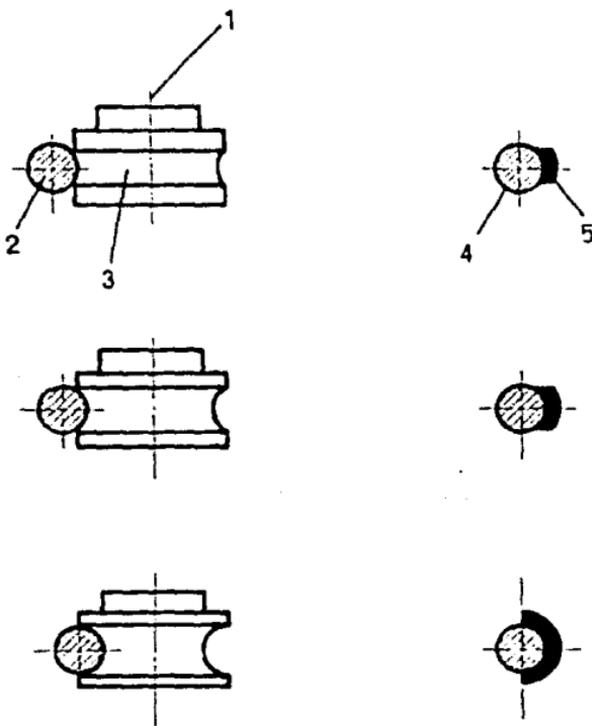
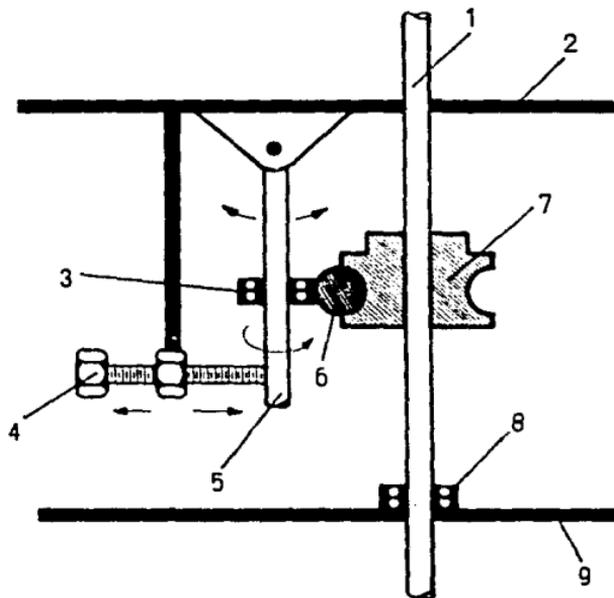


Fig. II AREA DE CONTACTO DE LA BANDA
SEGUN SU PROFUNDIDAD EN LA POLEA.



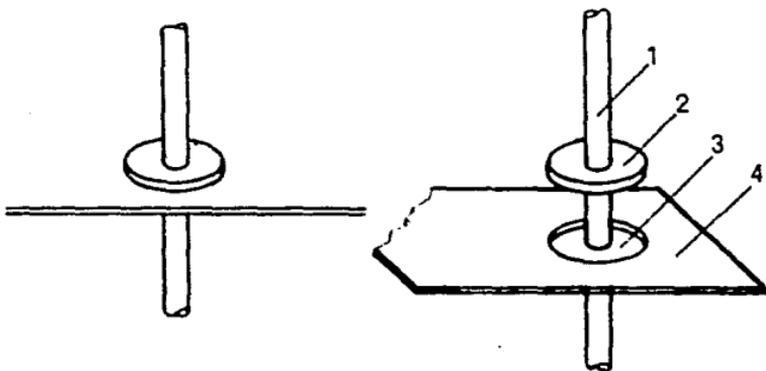
- 1.- Propela.
- 2.- Segmente de la banda (corte transversal).
- 3.- Polea.
- 4.- Banda (corte transversal).
- 5.- Superficie de contacto banda-polea.

Fig.12 DISPOSITIVO ANTIDERRAPANTE DE PROPELA IMPULSORA.



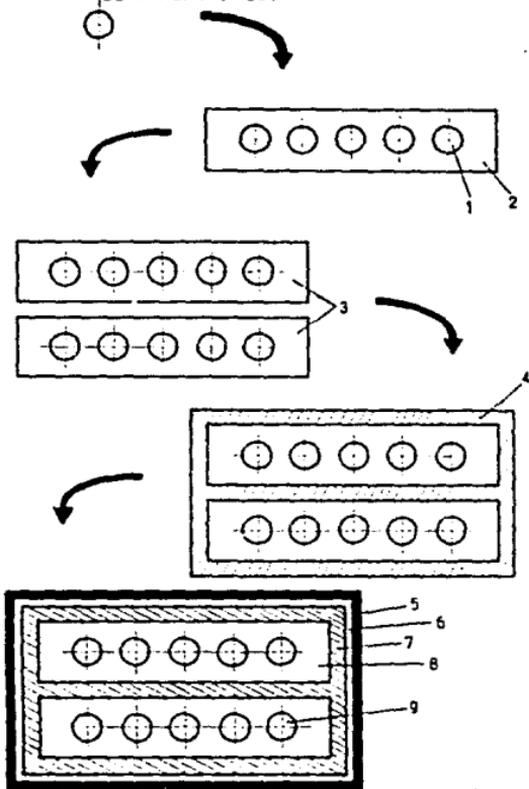
- 1.- Propela.
- 2,9.- Soleras planas para sujeción de propelas.
- 3.- Balero de opresión de la banda.
- 4.- Tornillo de graduación de fuerza opresora.
- 5.- Vástago de geometría variable para sujeción del balero opresor.
- 6.- Banda.(corte transversal).
- 7.- Polea.
- 8.- Balero de sujeción para la propela.

Fig.13 POSICION DEL BALERO SOBRE LA SOLERA .



- 1.- Vastago de la propela.
- 2.- Balero de sujeción para propelas.
- 3.- Concavidad sobre la solera para libramiento de giro del balero y almacenaje de grasa lubricante.
- 4.- Solera plana.

Fig. 14 ESQUEMATIZACION PARA LA DETERMINACION DE DIMENSIONES.



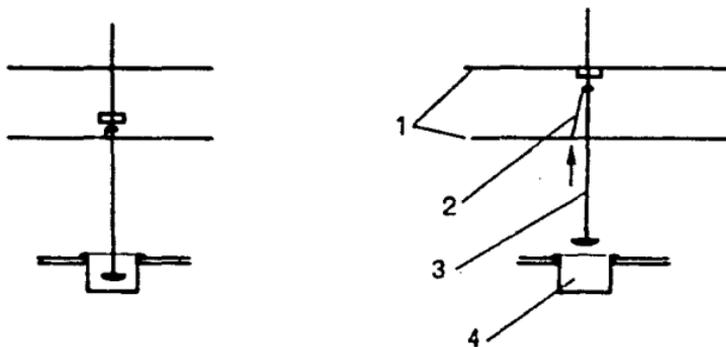
2,3,8.- Tapas acrílicas de cubetas.

4,7.- Plataforma elevada de madera con recubrimiento de vinil.

5.- Solera angulada.

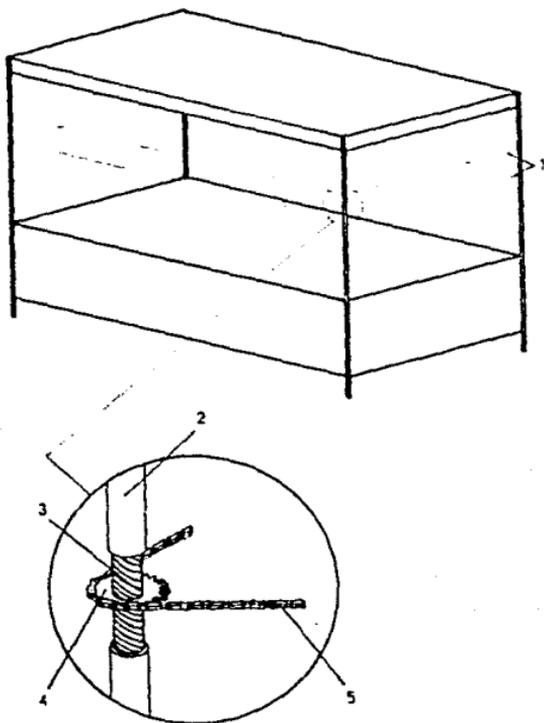
6.- Espacio vacío para libramiento de la plataforma al subir y bajar.

Fig.15 DISPOSITIVO INEFECTIVO PARA
ELEVAR UNA A UNA LAS PROPELAS.



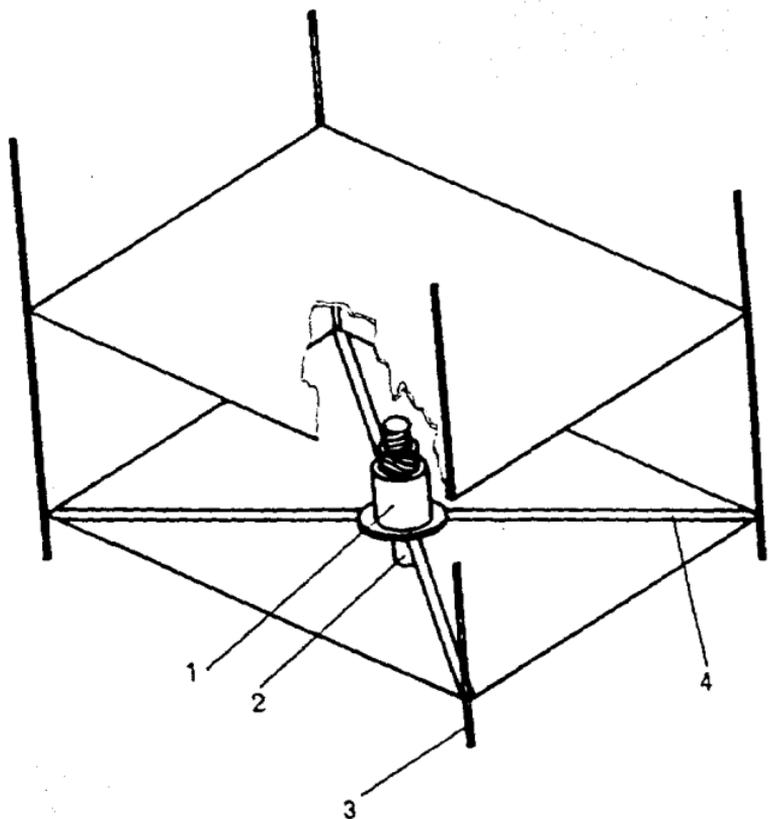
- 1.- Soleras planas.
- 2.- Seguro de sujeción de la propela.
- 3.- Propela.
- 4.- Vaso de presipitado.

Fig16 ELEVACION DEL CABEZAL DE PROPELAS.



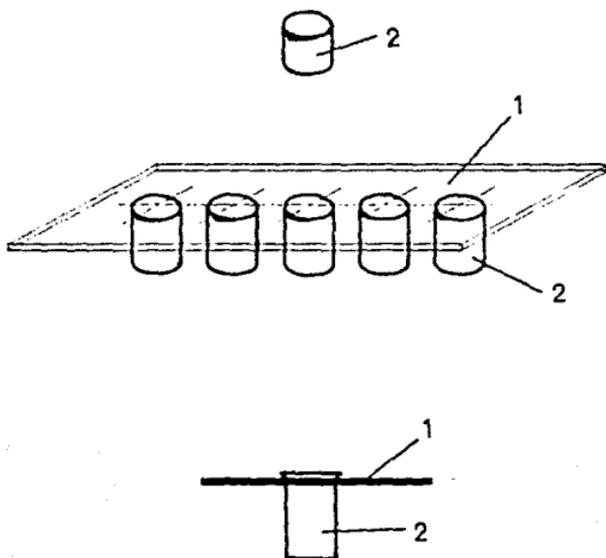
- 1.- Localización del sistema de elevación.
- 2.- Segmento tubular de soporte.
- 3.- Tornillo enclavado en el tubular.
- 4.- Engrane fijo al tornillo.
- 5.- Cadena de tracción.

Fig. 17 PLATAFORMA ELEVADIZA Y EQUILIBRIO CENTRAL.



- 1.- Gato hidráulico.
- 2.- Pata de sostén central para evitar el arqueado del sistema de elevación.
- 3.- Patas o soportes del aparato.
- 4.- Soleras de sostén para el sistema de elevación.

Fig.18 DISPOSICION DEL VASO DE PPDO.
EN LA TAPA DE ACRILICO.



1.- Tapa de material acrílico para la cubeta.

2.- Vaso de presipitados.

BIBLIOGRAFIA

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Alfredo Martin, James Swarbride, Arthur Camarata. Physical Pharmacy. Ed. LEA & FEBIGER "Philadelphia" 3^o ed. 1985
- 2.- Bernard Ostle. Estadística aplicada. Ed. LIMUSA 8^o ed. 1983
- 3.- Dr. Dennis Hurley Phoe. Ing. Armando Aguilar Márquez, Ing. Juan Garibay Bermudez, Ing. José Landeros Valdepeña. Técnicas de diseño experimental. Ediciones UNAM 1981.
- 4.- Dixon. Introducción al Análisis estadístico.
Ed. Mc. Graw Hill
2^o ed. 1980.
- 5.- Edmund M. Fry. General Principles of Process Validation. Pharm.
Ing. may-jun 1984 (33-36).
- 6.- Emilio Rosestein. Diccionario de especialidades farmacéuticas.
ediciones PLM 22
- 7.--Ferdinando L. Singer. Engineering Mechanics. Ed. Harper & Row.
2^oEd.
- 8.- F. Hoffman-La Roche-Ltd.Sandoz Ltd, By P.V.Bathe, G.Haliger,F.
Langerbucher and D. Schorleber. In vitro Comparison of the
Rotating-Basket and the Column Dissolution Rate Methods.Pharm.
Acta Helv. 50 Nr 1/2 (1975).
- 9.- F. Langerbucher. Material and Methods Parameters in Dissolution
Rate Studies. Pharm. Dev. Acta Helv. 49 Nr 5/6 (1974).
- 10.- George Alperin. Validation Considerations Processes and Plant
Design. Pharm Ing. may-jun 1984 (15-20).

- 11.- Irwin Miller, John E. Freund. Probability and Statistical for engineering. Prentice Hall Inc. Englewood Cliffs. New Jersey. 2^a Ed. 1977.
- 12.- James H. Earle. Diseño Gráfico en ingeniería. Fondo Educativo Interamericano. 2^a Ed. 1976.
- 13.- John A. Owen Jr. M.D. Frederick E. Shideman, Paul F. Parker, John H. Meyer et al. U.S.F. XX "United States Pharmacopeia XX" Ed. United States Pharmacopeia Convention Inc. 2^a revision 1980.
- 14.- Dr. Jose Helman. Farmacotecnia Teórica y Práctica. CIA. Editorial Continental. Ed. 1984, 4^a impresión Tomo II.
- 15.- Marcelo Alonso, Edward. J. FINN. Física "Mecánica". Sistemas Técnicos de Edición S.A. de C.V. Volumen I, 1986.
- 16.- Martha Windholz, Susan Rudavari, Lorraine y Stroumstos, Margaret Noether Ferig. The Merk Index. Ed. Merk & Co. Inc. 9^a edición 1976.
- 17.- Miguel Angel Corzo. Introducción a la ingeniería de Proyectos. Ed. LIMUSA. Primera Edición. 5^a reimpression. 1982.
- 18.- Moelwym-Hughes. W.A. Physical Chemistry. Ed. PERGAMON PRESS. 2^a edición revisada. 1981.
- 19.- Murray R. Spiegel. Probability and Statistics. Mc. Graw Hill. Copyright. Primera edición. 1975.
- 20.- M. Ylla-Catalá i Genis. Industria Farmacéutica. La validación. Un reto actual. Normas para la Práctica de una Correcta Validación. C.F.I. (2) 1983 (25-28).

- 21.- Remington et al. Pharmaceutical Science. Ed. Colegio de Farmacia y Ciencias de Filadelfia 17^a ed. 1985.
- 22.- R.E. Walpole. R.H. Myers. Probabilidad y Estadística para Ingenieros. Ed. Interamericana 2^a ed. 1986.
- 23.- Samuel H. Maroon. Jerome B. Landa. Fundamentals of Physical Chemistry. Collier McMillan International Edition. 1974.
- 24.- William A. Nash ph D. Strenght of Materials. Ed. Mc Graw-Hills Book Co. Inc. USA. Copyright. 1^a ed. 1967.
- 25.- W. Snedecar Gorge, G. Cochvan Williams. Metodos Estadisticos. Ed. CIA Intercontinental. 10^a reimpresión. 1984.