

51941 / 21



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

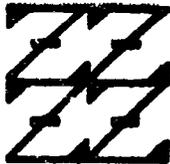
DESARROLLO DE UNA TABLETA DE DIPIRONA POR COMPRESION DIRECTA UTILIZANDO TECNICAS ALTERNATIVAS DE DISEÑO DE EXPERIMENTOS



TESINA

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACION EN DESARROLLO FARMACEUTICO PRESENTA: Q.F.B. LUIS ESTRADA FLORES

UNAM PES ZARAGOZA



LO QUE NO SE PUEDE DEFENDER

ASESORES DE TESINA

DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO D.A.R. JUAN JOSE DIAZ ESQUIVEL

MEXICO, D. F.

1997

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

A María Luisa e Itzel, sin cuyo constante amor, estímulo, soporte y comprensión no hubiera podido terminar este trabajo.

A mis asesores, la Dra Raquel López y el DAR Juan José Díaz, por brindarme sus ideas, su experiencia y su amistad.

A mi hermana Silvia, por el ejemplo que me ha dado.

A todos aquellos que de alguna u otra forma contribuyeron al desarrollo de este trabajo.

Agradezco a las siguientes Instituciones su colaboración:

SANOFI WINTHROP S.A. DE C.V.

MEXICANA DE ALCALOIDES S.A.

ELECTROQUIMICA MEXICANA S.A.

Por las facilidades otorgadas para la realizacibn de este Trabajo

*Dedico este trabajo a Maria Luisa, mi esposa, e Itzel, mi hija.
Ustedes me han enseñado que no es tan difícil alcanzar las estrellas
si se cuenta con la fuerza que da el amor
y la esperanza que dan los sueños.*

INDICE DE MATERIAS

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCCION | 1 |
| 2. OBJETIVOS..... | 2 |
| 3. ANTECEDENTES..... | 3 |
| Preliminares | 3 |
| Compactación de Dipirona | 4 |
| Celactosa..... | 6 |
| Avicel PH 200 | 8 |
| Comparaciones entre Celactosa y Celulosa microcristalina | 10 |
| ASPECTOS TEÓRICOS | |
| Física de la Compactación de Tabletas..... | 17 |
| Descripción del Comportamiento Viscoelástico | 17 |
| Efecto de la presión sobre la compactación | 22 |
| Técnicas de Análisis de Datos | 23 |
| Enlazamiento dentro de un compacto..... | 34 |
| Aglutinantes y otros excipientes que afectan el enlazamiento..... | 37 |
| Presión y Deformación | 38 |
| Proceso de eyección y Lubricación | 39 |
| Fuerza de Compresión y Diseño de Máquinas Tableteadoras..... | 40 |
| MATERIALES Y MÉTODOS | 41 |
| 4.1 Principio Activo..... | 41 |
| 4.2 Excipientes | 42 |
| 4.3 Equipo..... | 44 |
| 4.4 Evaluación de la Compresibilidad de Dipirona..... | 44 |

INDICE DE MATERIAS (cont.)

| | |
|--|-------|
| 4.5 Elaboración de mezclas binarias Fármaco-Excipiente | 45 |
| 4.6 Determinación de la Capacidad de Carga | 46 |
| 4.7 Elaboración de Formulaciones tentativas | 46 |
| 5. RESULTADOS..... | 48 |
| 5.1 Elección del tipo de Dipirona | 48 |
| 5.2 Evaluación de las mezclas Fármaco-Excipiente | 46 |
| 5.3 Capacidad de Carga..... | 51 |
| 5.4 Formulaciones Tentativas | 51 |
| 6. DISCUSION..... | 59 |
| 5.1 Tipos de Dipirona..... | 59 |
| 6.2 Evaluación de las Mezclas | 60 |
| 6.3 Análisis del Modelo | 61 |
| 6.4 Analizando implicaciones del Modelo 1..... | 63 |
| 6.5 Analizando implicaciones del Modelo 7..... | 66 |
| 6.6 Diagnóstico Estadístico del Modelo 7..... | 71 |
| 6.7 Elección de la Mezcla para la siguiente fase..... | 75 |
| 6.8 Pruebas de lubricación y compresión | 80 |
| 6.9 Modelización de datos de las pruebas con sistemas completos..... | 81 |
| 6.10 Diagnóstico y Análisis del modelo <i>iii</i> | 82 |
| 6.11 Modelización de los datos de Desintegración..... | 93 |
| 6.12 Elección de la Formulación ideal | 97 |
| CONCLUSIONES..... | 98 |
| BIBLIOGRAFIA | 99 |
| ANEXOS | A I-1 |

INDICE DE FIGURAS

| Figura | Nombre | Página |
|--------|--|--------|
| 1 | Estructura de la Dipirona o Metamizol | 3 |
| 2 | Gránulo de Celactosa visto a 350 aumentos | 6 |
| 3 | Gránulo de Celactosa visto a 2335 aumentos | 6 |
| 4 | Efecto de la Celactosa sobre la tensión radial de rotura de tabletas..... | 7 |
| 5 | Comparación de Celactosa con Celulosa Microcristalina..... | 8 |
| 6 | Micrografías electrónicas de Avicel PH 102 y Avicel PH 200 | 9 |
| 7 | Fuerza de Ruptura contra Fuerza de Compresión-Placebo con Avicel PH 200 y PH 102 | 10 |
| 8 | Fuerza de Ruptura contra Fuerza de Compresión-Placebo con 1 % de Estearato de Magnesio | 13 |
| 9 | Fuerza de Ruptura contra Fuerza de Compresión-Placebo con 1 % de Ácido Esteárico | 13 |
| 10 | Fuerza Tensil contra Presión de Compactación de Avicel PH 102 en comparación con Celactosa | 15 |
| 11 | Tiempo de Desintegración contra Presión de compactación para Placebos de Avicel y Celactosa (con 1 % de Aerosil y 1 % Estea- rato de Magnesio) | 15 |
| 12 | Estabilidad de Aspirina en mezclas físicas Avicel-Celactosa a 60° C | 16 |
| 13 | Comparación de la desintegración de Celactosa con varios tipos de celulosas | 17 |
| 14 | Eventos del proceso de compresión en términos de presión aplicada y volumen relativo | 19 |
| 15 | Gráficas de Heckel..... | 26 |
| 16 | Perfiles de Fuerza vs Desplazamiento (Curvas F-D) | 28 |
| 17 | Representación diagramática de las fuerzas que operan en una matriz..... | 29 |
| 18 | Diagrama que representa los ciclos de presión axial vs radial..... | 31 |
| 19 | Perfil de Compresión para tres tipos distintos de Dipirona | 49 |
| 20 | Perfil de Presión-Densidad para cada tipo de Dipirona..... | 50 |

INDICE DE FIGURAS (cont.)

| Figura | Nombre | Página |
|--------|--|--------|
| 21 | Perfil de Presión-Densidad para las mezclas de Dipirona y Celactosa | 52 |
| 22 | Perfil de Presión-Dureza para las mezclas de Dipirona y Celactosa | 52 |
| 23 | Perfil de Presión-Densidad para las mezclas de Dipirona y Avicel..... | 53 |
| 24 | Perfil de Presión-Dureza para las mezclas de Dipirona y Avicel..... | 53 |
| 25 | Evaluación de la Capacidad de Carga de la Celactosa y el Avicel..... | 55 |
| 26 | Perfil de Compresibilidad Presión-Dureza para las cuatro fórmulas fabricadas con Avicel, donde se varía la concentración de lubricante | 58 |
| 27 | Perfil de Compresibilidad para las formulaciones de Celactosa | 58 |
| 28 | Comparación de ángulos de reposo obtenidos con mezclas binarias de Celactosa y Avicel | 61 |
| 29 | Comparación de Constantes Aparentes para determinar la capacidad de carga en ambos excipientes | 65 |
| 30 a) | Superficie de Respuesta bidimensional (gráfico de contorno) para mezclas de Dipirona/Celactosa, con predicción de un punto..... | 72 |
| 30 b) | Superficie de Respuesta para mezclas binarias de Dipirona/ Celactosa de acuerdo al Modelo 7..... | 73 |
| 31 a) | Superficie de Respuesta bidimensional (gráfico de contorno) para mezclas de Dipirona/Avicel, con predicción de un punto | 72 |
| 31 b) | Superficie de Respuesta para mezclas binarias de Dipirona/ Avicel de acuerdo al Modelo 7..... | 74 |
| 32 | Gráfica de probabilidad normal para los residuos del Modelo 7 | 75 |
| 33 | Residuales contra Orden de Corrida para el Modelo 7 | 76 |
| 34 | Comparación de los Modelos con datos reales: Dipirona/Celactosa al 33 % | 76 |
| 35 | Comparación de los Modelos con datos reales: Dipirona/Celactosa al 50 % | 77 |

INDICE DE FIGURAS (cont.)

| Figura | Nombre | Página |
|--------|---|--------|
| 36 | Comparación de los Modelos con datos reales: Dipirona/Celactosa al 66.67 % | 77 |
| 37 | Comparación de los Modelos con datos reales: Dipirona/Celactosa al 75 % | 78 |
| 38 | Comparación de los Modelos con datos reales: Dipirona/Avicel al 33 % | 78 |
| 39 | Comparación de los Modelos con datos reales: Dipirona/Avicel al 50 % | 79 |
| 40 | Comparación de los Modelos con datos reales: Dipirona/Avicel al 66.67 % | 79 |
| 41 | Comparación de los Modelos con datos reales: Dipirona/Avicel al 75 % | 80 |
| 42 a) | Superficie de Respuesta bidimensional (gráfico de contorno) para mezclas de Dipirona/Celactosa (Sistema con Lubricantes) | 83 |
| 42 b) | Superficie de Respuesta tridimensional para mezclas de Dipirona/Celactosa (Sistema con Lubricantes) | 84 |
| 43 a) | Superficie de Respuesta bidimensional (gráfico de contorno) para mezclas de Dipirona/Avicel (Sistema con Lubricantes) | 85 |
| 43 b) | Superficie de Respuesta tridimensional para mezclas de Dipirona/Avicel (Sistema con Lubricantes) | 86 |
| 44 | Gráfica de los Residuales Studentizados contra el Orden de Corrida: no hay estructura aparente | 85 |
| 45 | Gráfica de Probabilidad Normal para los Residuos del modelo <i>iii</i> | 87 |
| 46 | Perfiles de Compresibilidad de las fórmulas con Avicel, como los predice el modelo | 87 |
| 47 | Perfiles de Compresibilidad de las fórmulas con Celactosa, como los predice el modelo | 88 |
| 48 | Determinación de la susceptibilidad a lubricantes: comparación de los coeficientes de Celactosa con los de Avicel | 92 |
| 49 | Comparación de interceptos entre Celactosa y Avicel | 92 |
| 50 a) | Gráfico de Contorno para el Modelo de Desintegración de los Sistemas Completos | 93 |

INDICE DE FIGURAS (cont.)

| Figura | Nombre | Página |
|---------------|---|---------------|
| 50 b) | Superficie de Respuesta para el Modelo de Desintegración | 94 |
| 51 | Gráfica de Probabilidad Normal para los Residuos del Modelo de Desintegración | 95 |
| 52 | Gráfica de los Residuales contra el Orden de Corrida: no se observa estructura | 95 |
| 53 | Modelización de los datos de desintegración para fórmulas completas | 96 |

INDICE DE TABLAS

| Número | Nombre | Página |
|--------|---|--------|
| I | Propiedades Físicas de Avicel PH 200 lote # X945 y Avicel PH 102 lote Control # 7938..... | 12 |
| II | Perfiles de Fuerza de Ruptura contra Fuerza de Compresión y perfiles de Sensibilidad a Lubricantes de Avicel PH 200 lote # X945 y Avicel PH 102 lote # 7938 | 13 |
| III | Comparación entre Celactosa y Avicel PH 102: Datos Generales..... | 14 |
| IV | Resultados analíticos de tres tipos de Dipirona Sódica | 41-42 |
| V | Especificaciones de la Celactosa | 43 |
| VI | Especificaciones del Avicel PH 200 | 43 |
| VII | Evaluación Reológica de los tres tipos de Dipirona..... | 48 |
| VIII | Evaluación Reológica de las mezclas Dipirona-Celactosa..... | 50 |
| IX | Evaluación Reológica de las mezclas Dipirona-Avicel PH 200..... | 51 |
| X | Formulaciones tentativas de DipCel y DipAvi probadas en 5.4..... | 54 |
| XI | Resultados del granulado de las fórmulas I-VIII | 55 |
| XII | Resultados de la Compresión en Máquina Stokes B2..... | 56 |
| XIII | Resultados del Proceso de Modelización: Coeficientes de las Variables e Interacciones para cada Modelo | 62 |
| XIV | Resultados del Proceso de Modelización: Probabilidad ($Pr > T $) de los coeficientes de la prueba t de Student ($H_0 = \text{Parámetro} = 0$), así como coeficiente de variación (CV) por cada Modelo..... | 62 |
| XV | Resultados del Proceso de Modelización: Coeficientes de las Variables e Interacciones para cada Modelo, para los datos de los Sistemas Completos..... | 81 |
| XVI | Resultados del Proceso de Modelización: Probabilidad ($Pr > T $) de los coeficientes de la prueba t de Student ($H_0 = \text{Parámetro} = 0$), así como coeficiente de variación (CV) por cada Modelo..... | 81 |

INTRODUCCION

INTRODUCCION

El propósito de este trabajo es determinar la posibilidad de desarrollar formulaciones de compresión directa de dipirona sódica, un analgésico, antiinflamatorio y antipirético ampliamente usado en México para todo tipo de padecimientos que cursen con dolor y fiebre tales como odontalgias, dismenorrea, procesos inflamatorios. Esta investigación permitirá asimismo obtener alternativas para la compresión de otros fármacos que, como éste, sean poco aptos para la compresión directa. El estudio de ciertas propiedades de excipientes de reciente aparición desde el punto de vista cuantitativo (no sólo cualitativo) tales como la definición de su capacidad de carga y su susceptibilidad a lubricantes serán tomadas en cuenta para la consecución del objetivo.

El presente informe está dividido en varias etapas. En OBJETIVOS desarrollamos extensamente las ideas mencionadas en el párrafo anterior. A continuación se menciona en los ANTECEDENTES las propiedades del fármaco en cuestión, así como de los excipientes polifuncionales que se utilizaron en este estudio, y se discute brevemente la física del proceso de compresión y cómo influyen las propiedades de la mezcla a comprimir en la resistencia a la tensión del compacto. En MATERIALES Y MÉTODOS se delinea la parte experimental del trabajo y su justificación, y las consecuencias del seguimiento de esta metodología se exponen en la parte de RESULTADOS, los cuales son analizados y sus consecuencias examinadas en la siguiente parte, que es la DISCUSIÓN. El producto de las reflexiones realizadas, finalmente, es resumido en las CONCLUSIONES, a las que siguen la BIBLIOGRAFÍA y los ANEXOS; estos últimos consisten principalmente en los resultados completos del tratamiento estadístico de los datos.

Se espera que este trabajo sea útil para aquellas personas interesadas en el desarrollo farmacéutico en general, y para las que estudian el fenómeno de la compactación de sólidos.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son los siguientes:

I. GENERAL

Desarrollar una formulación adecuada para manufacturar una tableta de dipirona por compresión directa cuyas propiedades la hagan susceptible de fabricarse comercialmente.

II. PARTICULARES

- 1) Desarrollar la fórmula mas sencilla posible (solamente un diluyente principal polifuncional, ya sea Avicel o Celactosa, y una mezcla de lubricantes).
- 2) Determinar y cuantificar los factores que tienen influencia en la compresión de mezclas fármaco-excipiente.
- 3) Evaluar las propiedades de los excipientes Celactosa^{MR} y Avicel^{MR} PH 200 y determinar cuál de éstos es adecuado para la formulación descrita en el Objetivo General.
- 4) Demostrar la utilidad de los procedimientos del Diseño Experimental en el desarrollo de productos farmacéuticos.

ANTECEDENTES

ANTECEDENTES

PRELIMINARES. La Dipirona o Metamizol (N-[2,3-dimetil-5-oxo-1-fenil-3-pirazolidin-4-il]-N-metilaminometanosulfonato de sodio monohidratado, Figura 1) es un analgésico del tipo de las pirazolonas¹. Su mecanismo de acción es semejante al del ácido acetil salicílico, actúa por inhibición de la síntesis de prostaglandinas². Otro mecanismo de acción que posiblemente explique parte de su efecto es el bloqueo de la liberación de un factor nociceptivo (MNF) por macrófagos³. Entre los fármacos relacionados con esta sustancia se encuentra la fenilbutazona, la propifenazona y la antipirina.



Figura 1. Estructura de la Dipirona o Metamizol.

Se presenta en forma de pequeños cristales cuando se recristaliza de etanol; su punto de fusión no está reportado en la literatura disponible y su solubilidad en agua es de 1 g en 1.15 ml. Se reporta como soluble en metanol, menos soluble en etanol y prácticamente insoluble en éter, acetona, benceno y cloroformo. Sus soluciones acuosas son neutras y pueden adquirir un color amarillento sin pérdida aparente de potencia¹.

Existen numerosos reportes sobre agranulocitosis causada por dipirona en numerosos países^{4,5,6}. También se reportan algunas veces pancreatitis aguda, necrosis gingival como resultado de agranulocitosis⁸. Sin embargo, se usa ampliamente en Europa Central (Alemania, Hungría, Yugoslavia, Bulgaria) y en Asia (Tailandia). Algunos estudios en esos países han

mostrado un bajo porcentaje de incidencia de efectos adversos⁹, y un investigador español se pronuncia por el no retiro de la dipirona en los países donde su uso aún es libre, aunque se recomienda que su uso se limite a condiciones de cólico agudo y en donde no se pueda usar otro fármaco no esterooidal por alguna circunstancia¹⁰.

En México no se reportan demasiados casos de agranulocitosis ni otras complicaciones causadas por dipirona, sin embargo se usa con muchas precauciones del mismo modo que en otros países. Hay que hacer notar que la automedicación con dipirona alcanza grandes proporciones en el país.

El principal productor de dipirona como materia prima en el país es Química Hoechst S. A., subsidiaria de Hoechst AG, Alemania, y el medicamento de mayor venta en el país con este fármaco es *Prodolina* precisamente de Química Hoechst, seguido de *Commel* de Sanofi Winthrop y otros medicamentos de menor consumo.

COMPACTACION DE DIPIRONA. La dipirona no es un fármaco particularmente fácil de comprimir; no existen muchos datos disponibles en la literatura sobre su compresibilidad, pero de lo que el autor ha podido observar experimentalmente sus propiedades de deformación plástica son muy bajas, además de que tiene tendencia a pegarse en los punzones. su ángulo de reposo es alto, su fluidez baja y las formulaciones que la contienen requieren de mucha lubricación.

La compañía en la que trabaja el autor emplea actualmente una fórmula por granulación húmeda que utiliza pasta de almidón como aglutinante. Esta formulación generalmente no tiene grandes problemas, a excepción de que ocasionalmente el tiempo de desintegración de algunos lotes puede ser mayor de la especificación (15 minutos). Sin embargo, se ha deseado durante mucho tiempo disponer de una formulación que no requiera un procesamiento complicado, que sea reproducible y suficientemente versátil para poder comprimirse en tableteadoras de alta velocidad, y que sea estable. Se han propuesto varias formulaciones basadas en excipientes convencionales para compresión directa tales como Avicel^{MR} PH 101 o 102, lactosa anhidra o

hidratada, con lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Estas fórmulas no han funcionado adecuadamente; sin embargo en algunos países se utilizan cuando la compresión se realiza en tableteadoras de baja velocidad, pero su flujo no es lo suficientemente elevado para usarse en tableteadoras de alta velocidad.

Otra opción considerada ha sido la doble compresión. Existe una fórmula de dipirona en combinación con cloromezanona, un analgésico narcótico, que se fabrica por vía seca (precompresión), su flujo es errático y tiene problemas de lubricación. En vez de una tableteadora de alta presión puede utilizarse un "chilsonador" o compactador de rodillo, que aunado a un molino de martillos con una malla adecuada puede brindar un granulado que fluye fácilmente, por lo que puede comprimirse con mayor facilidad. No obstante, el proceso sigue siendo mas complicado que el simple mezclado de ingredientes.

Existe otro factor involucrado en el problema, y es que dependiendo del proveedor de la dipirona, ésta puede tener distintas características de apariencia, compresibilidad y tamaño de partícula, características que también afectan la biodisponibilidad de la formulación.

Sin embargo, existen otras opciones que se pueden utilizar para la formulación de tabletas de dipirona por compresión directa como el uso de excipientes nuevos, recientemente desarrollados para este fin. Dos de estos, la *Celactosa^{MR}* y el *Avicel^{MR} PH 200*, parecen ser especialmente adecuados para la formulación de principios activos poco compresibles. Sin embargo, son excipientes relativamente nuevos y existen pocos datos de sus usos dentro de la literatura existente.

Puesto que en este trabajo se tiene la intención de obtener una visión mas clara de las propiedades de estos materiales, y si ellos son capaces de darnos una formulación viable de dipirona para realizar tabletas por compresión directa, a continuación se dará un esbozo general de las propiedades de los dos excipientes principales que se utilizaron en este trabajo.

CELACTOSA. Es un excipiente para compresión directa recientemente desarrollado por Meggle Milchindustrie GmbH, Holanda; está compuesto de 25 % de celulosa pulverizada y 75 % de lactosa hidratada, unidos por coextrusión y aglomeración especial, así como secado por aspersión ("spray drying"). La es-



Figura 3. Gránulo de Celactosa visto a 2335 diámetros.

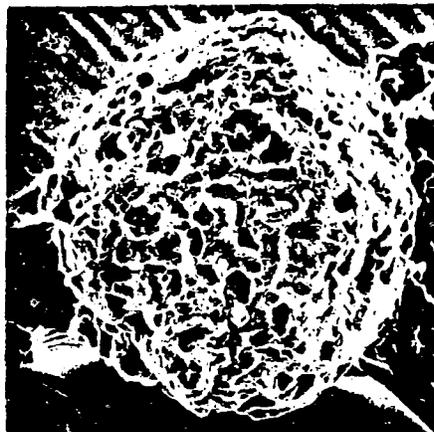


Figura 2. Gránulo de celactosa visto a 350 aumentos.

estructura de un gránulo de celactosa se puede observar en las Figuras 2 y 3; los fabricantes indican que la celulosa utilizada para la manufactura de la Celactosa es todavía mas fina que el Avicel^{MR} PH 101, y contiene partículas fibrosas capaces de ligar por fuerzas mecánicas y que aseguran una gran capacidad aglutinante.

Reimerdes y Reimerdes¹³ trabajaron con mezclas de lactosa y celulosa encontrando que la proporción de 75:25 era la mejor proporción que conservaba tanto las propiedades de flujo, compresibilidad y solubilidad de la lactosa, con los poderes desintegrantes y aglutinantes de la celulosa. En este producto la celulosa está recubierta por la lactosa, lo que supone una mejor estabilidad al almacenamiento con baja absorción de agua del medio ambiente.

La celactosa tiene propiedades algo diferentes a la mezcla simple de componentes. Garr y Rubinstein¹⁴ estudiaron las propiedades de compactación de celactosa comparados con lactosa, celulosa microcristalina y una mezcla de celulosa y fosfato de calcio dibásico (Ver Figura 4).

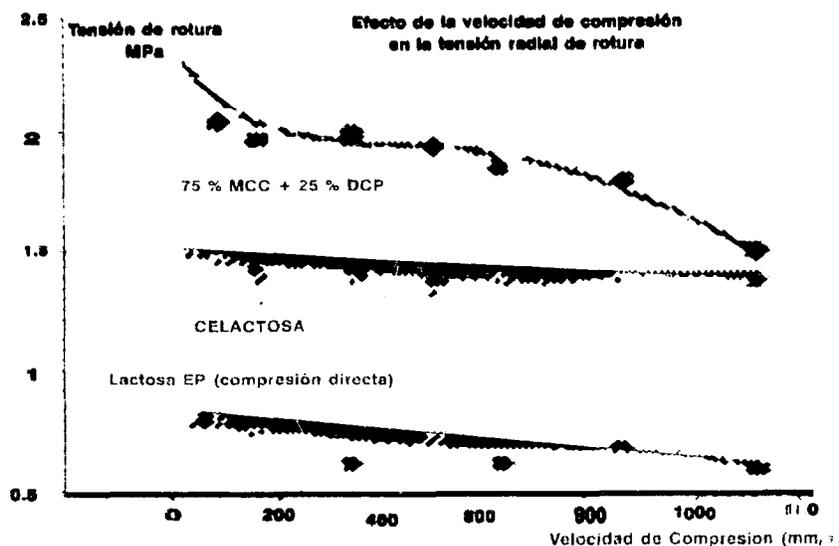


Figura 4. Efecto de la Celactosa sobre la tensión radial de rotura de tabletas.

Reimerdes y col.¹³ compararon estas propiedades con las de lactosa y mezclas simples de lactosa y celulosa (Ver figura 5). Se observa principalmente la obtención de altas durezas con bajas presiones, el tiempo de desintegración constante a varias durezas y el poco efecto que tiene la velocidad de la máquina respecto a la dureza de las tabletas fabricadas con este excipiente. Además, es poco higroscópica, aunque menos que la lactosa hidratada, y la humedad que contiene básicamente consiste en el agua de hidratación de la lactosa hidratada, que no participa en reacciones químicas por estar fuertemente enlazada.

Ya se encuentran en la literatura algunos ejemplos del uso de celactosa en la compactación de fármacos de muy diversos tipos, desde moléculas orgánicas artificiales como la hidroclorotiazida, ácido acetil salicílico y salicilato de sodio, hasta extractos vegetales y polvos obtenidos de hierbas como *Hippocastenum* y *Viscum album*; hasta el momento, las principales investigaciones sobre este excipiente se han llevado a cabo en Alemania¹⁵.

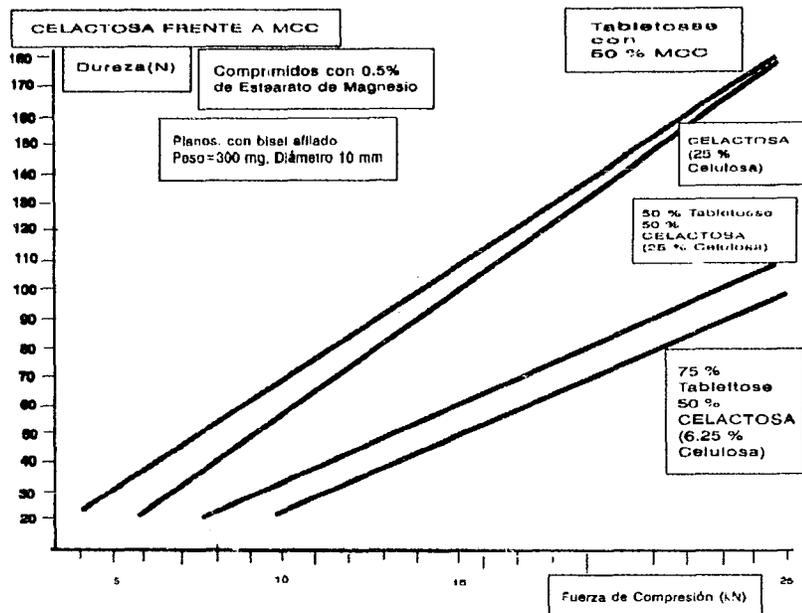
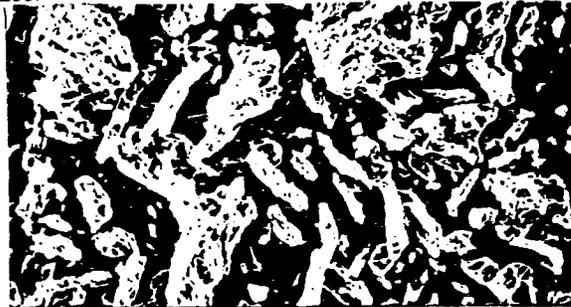


Figura 5. Comparación de Celactosa con Celulosa Microcristalina

AVICEL^{MR} PH 200. La Celulosa Microcristalina ha sido desde hace años uno de los excipientes de compresión directa mas usados debido a su compresibilidad y a sus características ligantes, obtención de altas durezas a bajas presiones, pero su fluidez muchas veces es un problema. La compañía FMC desarrolló un nuevo grado de Celulosa Microcristalina con un tamaño de partícula promedio de 180-200 mm, con propiedades de flujo superiores y características de compresibilidad, área superficial y compactabilidad comparables a las de Avicel PH 102¹⁶. En la Tabla I se pueden observar algunas de estas propiedades.

La Figura 6 muestra la comparación entre las partículas de Avicel PH 102 y las de Avicel PH 200; estas últimas tienden a ser más esféricas, como si consistieran de agregados microcristalinos. La forma de las partículas permite tener un mejor flujo que en los otros grados. Un hecho sorprendente es el de que el tamaño de partícula mayor de celulosa microcristalina tiene un área superficial incluso mayor que la del grado PH 102 y es ligeramente más sensible a la acción hidrofóbica de los lubricantes, que provocan disminución de la compresibilidad. En la Tabla II se observan las diferencias en la compresibilidad de placebos sin lubricar de los dos grados de celulosa microcristalina, placebos con 2 % de Ácido Estéarico y con 1 % de Estearato de Magnesio (ver Figuras 7, 8 y 9). Sin embargo, las tabletas preparadas ya sea con Avicel PH 102 o con PH 200 tienen básicamente propiedades similares (Figura 7).

Fig. 6. Micrografías electrónicas de Avicel PH 102 y Avicel PH 200.



Hasta el momento no existe mucha experiencia en el uso de este grado modificado de celulosa microcristalina y tampoco han aparecido ejemplos de su uso en la literatura. Por lo tanto, muchas de las particularidades del uso de éste tendrán que determinarse de manera experimental en este trabajo.

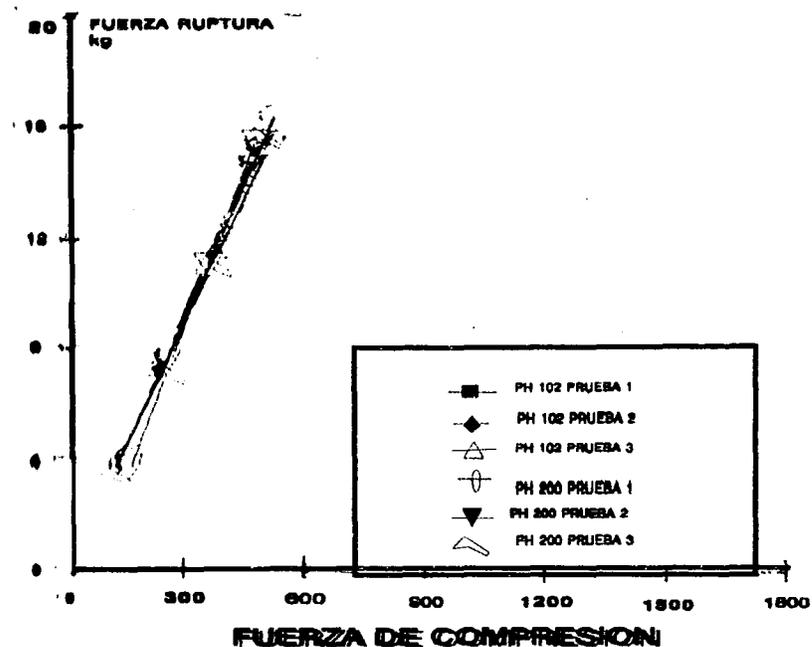


Figura 7. Fuerza de Ruptura contra Fuerza de compresión-Placebo con Avicel PH 200 y Avicel PH 102.

COMPARACIONES ENTRE CELACTOSA Y CELULOSA MICROCRISTALINA. La compañía fabricante de Celactosa hizo un estudio de comparación de su excipiente con celulosa microcristalina, tratando de demostrar sus ventajas. En la Tabla III se muestran algunos parámetros de comparación. Por ejemplo, se pretende que la Celactosa tiene menor susceptibilidad a la reducción en compresibilidad causada por el estearato de magnesio, en comparación con la celulosa microcristalina, así como un mejor ángulo de reposo estático y mejor fluidez.

En la Figura 10 se observa una gráfica de los datos de la fuerza tensil de placebos de Celactosa y Avicel mezclados con aerosil y estearato de magnesio y la diferencia entre éstos cuando el tiempo de mezclado de los lubricantes varía entre 2 y 30 minutos. Las curvas de la Celactosa casi se superponen, lo que indica poca susceptibilidad a lubricantes. Sin embargo, en la Figura 11 siguiente se observa que la Celactosa es mas sensible a los aumentos de presión, puesto que al aumentar la presión de 150 a 225 MPa el tiempo de desintegración de los mismos placebos se ve afectado drásticamente, mientras que para los placebos de Avicel el tiempo de desintegración es menos susceptible a los aumentos de presión porque no aumenta tanto como en los placebos del otro excipiente.

TABLA I*Propiedades físicas de Avicel PH 200 lote # X945 y Avicel PH 102 lote Control # 7938*

| | <u>Avicel PH 200</u> | <u>Avicel PH 102</u> |
|--|----------------------|----------------------|
| Humedad (%) | 3.5 ± 0.05 | 3.9 ± 0.02 |
| Densidad aparente (g/cm ³) | 0.299 ± 0.001 | 0.286 ± 0.001 |
| Densidad Compactada (g/cm ³) | 0.417 ± 0.003 | 0.453 ± 0.002 |
| % Retenido sobre: | | |
| <u>Malla</u> <u>Micras</u> | | |
| 60 250 | 20.8 ± 1.7 | - |
| 80 180 | 50.0 ± 2.4 | - |
| 100 150 | 64.0 ± 2.3 | 13.1 ± 0.1 |
| 200 75 | 86.0 ± 1.4 | 55.7 ± 0.4 |
| 325 45 | 93.1 ± 0.6 | 76.2 ± 0.2 |
| 400 38 | 94.5 ± 1.3 | 81.4 ± 0.4 |
| Tamaño Partícula medio (mm) | 188 ± 4 | 94 ± 1 |
| Flujo másico (kg/min) | 1.44 ± 0.04 | 1.39 ± 0.16 |
| Flujo volumétrico (l/min) | 4.21 ± 0.26 | 4.08 ± 0.35 |
| Área Superficial(m ² /g) | 1.43 ± 0.01 | 1.39 ± 0.00 |
| Volumen Acumulativo del Poro (cc/g) | 1.82 ± 0.16 | 1.79 ± 0.14 |

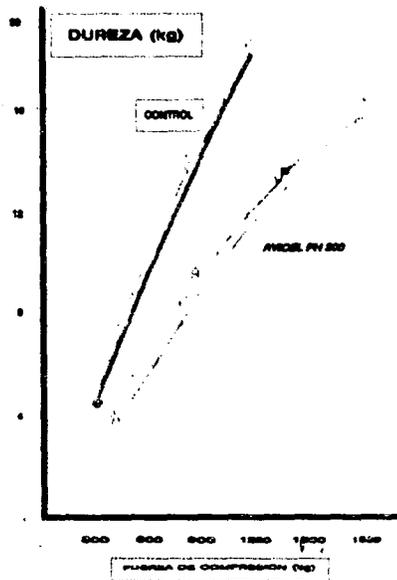


Fig. 8. Fuerza de ruptura vs fuerza de compresión para Placebo con 1 % de estearato de magnesio.

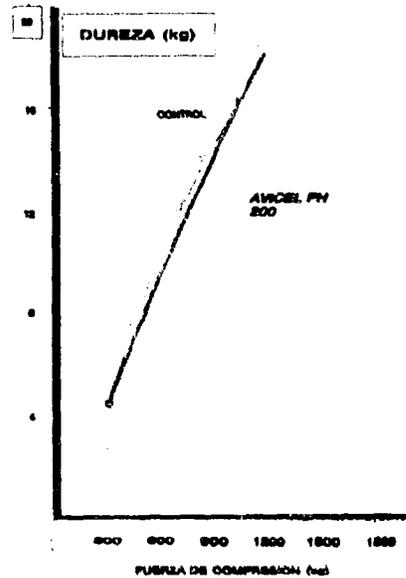


Fig. 9. Fuerza de ruptura vs fuerza de compresión para placebo con 2 % de ácido esteárico.

TABLA II

Perfiles de Fuerza de Ruptura contra Fuerza de Compresión y Perfiles de Sensibilidad a Lubricantes de Avicel PH 200 lote #X945 y Avicel PH 102 lote #7938.

| <u>Lote #</u> | <u>No lubricado</u> | <u>2 % Ácido Esteárico</u> | <u>1 % Mg Estearato</u> |
|---------------|---------------------|----------------------------|-------------------------|
| #7938 | 34.3 ± 0.9 | 23.0 ± 0.9 33% Ø | 16.1 ± 0.2 53% Ø |
| #X945 | 33.6 ± 1.6 | 20.8 ± 0.8 38% Ø | 8.8 ± 0.2 74 % Ø |

TABLA III*Comparación entre Celactosa y Avicel PH 102. Datos Generales*

| <u>Parámetro</u> | <u>Celactosa</u> | <u>Avicel PH 102</u> | <u>Valores Aceptados</u> |
|--|------------------|----------------------|------------------------------|
| Color | Blanco | Amarillento | |
| Propiedades de flujo | Buenas | Pobres | |
| Fluye a través de embudo No. [mm] de acuerdo a DIN/ASTM | 4 | 10 | <6 |
| Susceptibilidad al Estearato de Magnesio | Baja | Alta | |
| Tasa de reducción en fuerza de ruptura (30 min/2 min de tiempo de mezclado, presión de 150 MPa. 1 % de Mg Est) | Aprox. 0.93 | Aprox. 0.72 | >0.80 |
| Densidad aparente [g/cm ³] | 0.395 | 0.344 | |
| Densidad compactada [g/cm ³] | 0.490 | 0.459 | |
| Densidad verdadera [g/cm ³] | 1.539 | 1.545 | |
| Factor Hausner | 1.24 | 1.33 | <1.25 |
| Índice Carr | 0.19 | 0.25 | 0.12-0.21 |
| Ángulo de Reposo ⁽¹⁾ | 32.7 | 40.8 | |
| Perdida al secado[%] | 0.5-1.5 | 3-5 | Aprox. 1 |

 Información Técnica proporcionada por Meggle Pharma.

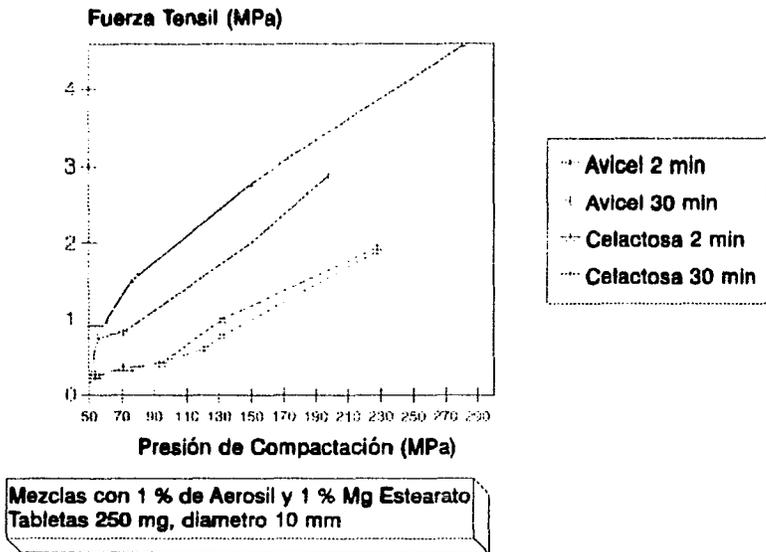


Figura 10. Fuerza Tensil contra Presión de compactación de Avicel pH 102 en comparación con Celactosa.

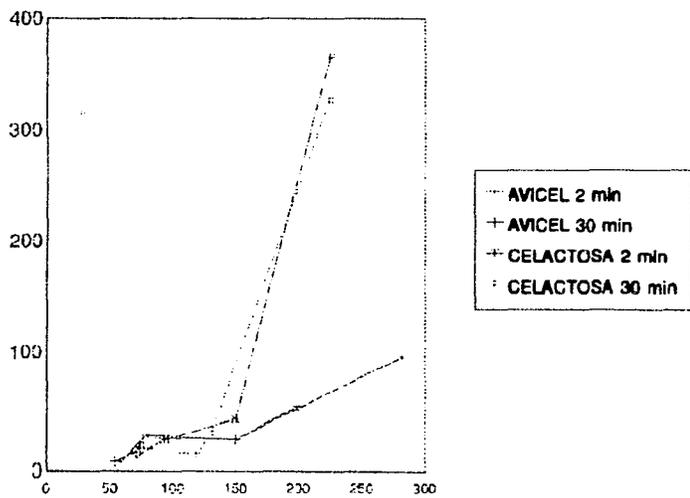


Figura 11. Tiempo de Desintegración contra Presión de Compactación para placebos de Avicel y Celactosa (con 1 % Aerosil y 1 % Estearato de Magnesio). 15

En la figura 12 puede observarse que la estabilidad de un fármaco sensible a la humedad es mayor en una tableta que contiene celactosa, que esencialmente es no higroscópica, mientras que el Avicel puede absorber agua del ambiente y así provocar inestabilidad. Esto se explica porque el agua contenida en las partículas de Celactosa es agua de hidratación.

En la Figura 13 se observan los tiempos de desintegración que se pueden obtener con distintos tipos de celulosas y con Celactosa, y cómo varían estos en función de la dureza alcanzada. En este ejemplo, no se observa una diferencia significativa en la desintegración con respecto a los cambios de presión, lo contrario a lo observado en la Figura 9, probablemente porque sólo hay dos presiones involucradas.

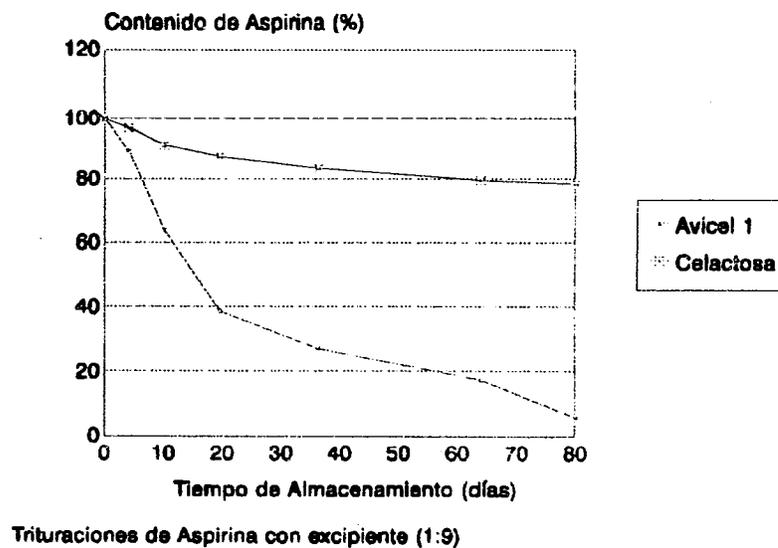


Figura 12. Estabilidad de Aspirina en mezclas físicas Avicel-Celactosa a 60°C.

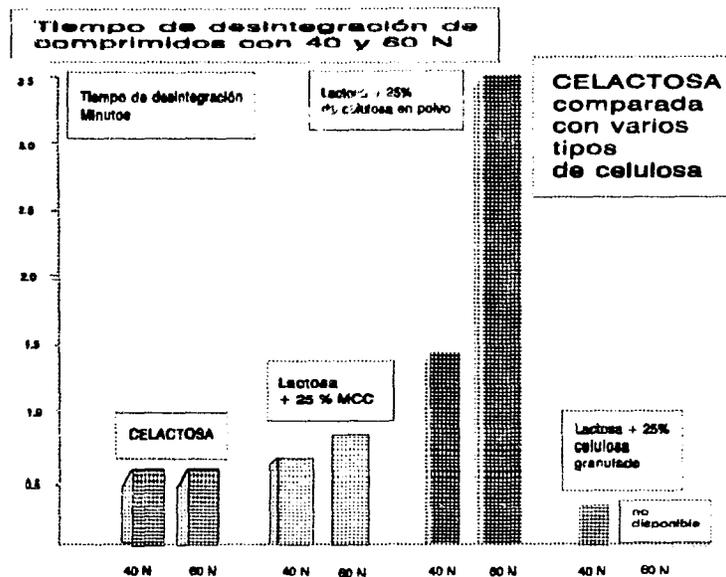


Figura 13. Comparación de la desintegración de Celactosa con varios tipos de celulosas.

De lo anterior se puede observar que la elección de un excipiente de compresión directa para la formulación de este estudio está sujeta a varios factores, los cuales se pretende estudiar uno a uno; uno de los más importantes es la compresibilidad de la mezcla fármaco-excipiente.

ASPECTOS TEÓRICOS

FÍSICA DE LA COMPACTACION DE TABLETAS. En un trabajo de Wray¹⁷, se hace una descripción muy adecuada del fenómeno de la compactación. Imaginemos un sistema sencillo compuesto de una matriz, la cual se llena con una cantidad adecuada de polvo, y que está confinado a ella por medio de un punzón inferior, esperando la entrada de un punzón superior para iniciar el proceso de compactación. Hasta este momento, las únicas fuerzas existentes entre las partículas de

polvo son aquellas relacionadas a la manera en que éstas están empacadas dentro de la matriz, su densidad y la masa total de material que se colocó dentro de la matriz. Las características de empacado están determinadas a su vez por varios factores, tales como la forma de las partículas, si se trata de una sustancia única o de una mezcla, y las peculiaridades de la superficie de éstas. El empacado es importante debido a que define el grado de contacto interparticular que a su vez tiene efecto en la compresión.

Habiendo llenado la cavidad de la matriz con la mezcla de polvos, el siguiente paso es introducir el punzón superior para que ejerza presión mientras trata de aproximarse al punzón inferior. El proceso de compresión se ha descrito en términos del volumen relativo (la razón del volumen de la masa comprimida al volumen de la masa sin espacios vacíos) y la presión aplicada; Wray menciona el trabajo de Train (1956), el cual divide el proceso de compactación en cuatro pasos, resumidos gráficamente en la Figura 14:

- a) disminución en el volumen relativo del compactado causado por deslizamiento interparticular del polvo, conduciendo a un empacado más apretado. Se representa por el segmento AE.
- b) inmovilización de las partículas por formación de estructuras temporales (puntales, bóvedas, columnas) que a su vez protegen pequeños espacios vacíos. Es el segmento EF.
- c) en los puntos donde una partícula toca a otra, hay ruptura o deformación (ya sea elástica o plástica); en los puntos de ruptura se forman nuevas superficies que dan lugar a procesos de enlazamiento o fusión en frío de partículas; esto último depende de las propiedades adhesivas o cohesivas del material. Esto se representa por el segmento FG.

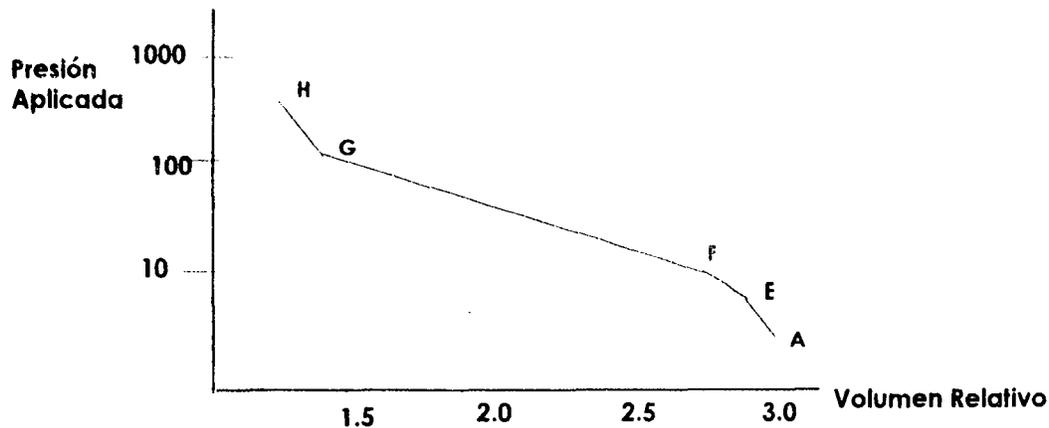


Figura 14. Eventos del proceso de Compresión en términos de Presión Aplicada y Volumen Relativo

d) cuando la estructura formada es lo suficientemente fuerte para soportar la carga aplicada, cualquier reducción adicional del volumen de compactación involucra la compresibilidad GH normal del material a ser compactado, y se observa un comportamiento como en el segmento GH.

Si se acepta este mecanismo de compactación, los factores que afectan la producción de un compacto pueden dividirse en tres grupos principales, a saber: las *propiedades físicas del polvo*; su *flujo y características de empaquetado* en la condición de granel (es decir, antes de sufrir alguna compactación); y su *comportamiento bajo presión*. Wray menciona que Huffine (1962) estableció que la disminución de volumen como resultado de la aplicación de presión a una masa de polvo puede tener lugar de varias maneras: (1) las partículas pueden deslizarse una sobre otra sin deformación apreciable hasta una nueva posición de equilibrio; (2) pueden deformarse elásticamente en o alrededor del punto de contacto entre partículas; (3) deformarse plásticamente; o (4) deformarse por fractura y ruptura. Las características del material determinarán cuál de estos mecanismos predomina, y es probable que dos o más de éstos se lleven a cabo simultánea o consecutivamente dependiendo de la carga aplicada.

Inicialmente en un lecho de polvo, hay sólo puntos de contacto. La aplicación de una fuerza externa al lecho resulta en una transmisión de componentes de esa fuerza a través de esos puntos de

contacto intraparticular, resultando en una **tensión** a través de esos puntos que provoca deformación local de las partículas involucradas; esta deformación podrá ser elástica, plástica o destructiva, dependiendo de la velocidad de aplicación de la fuerza, su magnitud y la duración de la tensión localmente inducida así como de las propiedades físicas del material. Para entender claramente esos conceptos, Wray los define como sigue. Deformación elástica es cuando la tensión provoca un cambio de forma en la partícula que se reverte cuando cesa la tensión. La deformación plástica es cuando el cuerpo no recupera su forma original al cesar la tensión: se dice que se alcanza el límite elástico de un material cuando se excede del valor de tensión al cual el material se desvía del comportamiento cuasi-elástico. La deformación destructiva se define como una deformación que resulta en fractura, y ocurre cuando la magnitud o la velocidad a la que tensiona o esfuerza un material excede la habilidad de éste para soportar la deformación plástica o elástica, y responde por ruptura.

DESCRIPCIÓN DEL COMPORTAMIENTO VISCOELÁSTICO. Se ha mencionado antes que existen procesos dependientes del tiempo involucrados en mecanismos de formación de tabletas, y se ha mencionado el término "material viscoelástico". Según la definición de Morehead (*Drug Dev Ind. Pharm.* 18 (6-7): 659-75 [1992]) un material viscoelástico es aquel que exhibe una relación entre la presión y la deformación que tienen tanto componentes elásticos como viscosos.

Los sólidos ideales o elásticos se deforman cuando se sujetan a presión pero vuelven a ganar su forma y dimensiones cuando se libera la presión. El comportamiento elástico puede modelizarse, como se ha dicho antes, por un resorte ideal cuyo comportamiento obedece la *Ley de Hooke*, que indica que la presión es directamente proporcional al elongamiento:

$$\sigma = \frac{F}{A} = E \left(\frac{L - L_0}{L_0} \right) = E \epsilon$$

La constante de proporcionalidad, E , llamada *Módulo de Young*, o *Módulo de Elasticidad*, es una medida de la dureza y rigidez de un material de un sólido, es decir, su resistencia a la presión. σ es la presión en el resorte y ϵ es la deformación o tensión.

El comportamiento viscoso puede modelarse, a su vez, por un amortiguador que puede visualizarse como un pistón que se mueve dentro de un cilindro lleno de un lubricante viscoso. Se requiere presión para desplazar el pistón. El comportamiento de un amortiguador obedece la ecuación:

$$\sigma = F \frac{d\epsilon}{dt}$$

donde $d\epsilon/dt$ es la velocidad de la deformación y F la constante de proporcionalidad viscosa.

En la teoría del comportamiento viscoelástico, ambos comportamientos se combinan. Si los dos elementos se combinan en paralelo, el material se conoce como un *sólido de Kelvin*

$$\sigma = E\epsilon + F \frac{d\epsilon}{dt}$$

Y si se colocan en serie, el material será un *sólido de Maxwell*

$$\frac{d\sigma}{dt} + \frac{E}{F}\sigma = E \frac{d\epsilon}{dt}$$

Cuando un sólido de Kelvin se sujeta a un perfil de deformación, la presión resultante será una combinación lineal dependiendo de la deformación y la magnitud de la velocidad de deformación. Por lo tanto se comportará como un resorte cuando se deforma lentamente; cuando se sujeta a una gran velocidad de deformación, predominará el comportamiento de amortiguador.

Cualquier modelo de modelos mas complicados puede construirse combinando mas de estos dos elementos fundamentales en serie o en paralelo; se puede demostrar que cualquier modelo viscoelástico posible puede expresarse como una colección de cuerpos de Maxwell conectados en paralelo, o de cuerpos de Kelvin conectados en serie.

EFECTO DE LA PRESIÓN SOBRE LA COMPACTACIÓN. La carga o presión de compactación es el factor principal que afecta al proceso. La magnitud, duración y la velocidad de aplicación de ésta, así como la transmisión de fuerzas a través del compacto al cual se le está aplicando la carga, son los principales puntos de consideración. La magnitud de la carga de compactación determina principalmente las características principales del compacto que se pueden medir por medio de los durómetros en Tecnología Farmacéutica. La relación entre la fuerza aplicada y la dureza implica que la cohesividad de las partículas dentro de la tableta, o la fuerza de enlace creada entre éstas es función de la carga aplicada; la función básica de la carga o presión de compactación es incrementar el área real de contacto entre partículas, incrementando por ello la fuerza de enlace entre ellas. La duración y velocidad de aplicación de la carga son también factores mayores que gobiernan el efecto de ésta; la aplicación de la carga imparte trabajo al material dentro de la matriz, y la cantidad de trabajo depende del tiempo de la aplicación, siendo éste el tiempo de "contacto" o duración de la carga de compactación. Mientras mayor sea el trabajo realizado sobre el material a ser compactado, es decir, mientras mayor sea el área bajo la curva obtenida al graficar la presión de compactación sobre el tiempo, mayor será el área real de contacto y por lo tanto potencialmente mayor será el grado de cohesión o adhesión. Durante los pasos segundo y tercero del proceso de compactación, donde las partículas están inmobilizadas y están siendo trituradas o exhiben sus características de flujo y deslizamiento. la velocidad de aplicación de la carga es un factor. puesto que si el material es incapaz de deformarse plásticamente a una velocidad suficiente para acomodarse a la carga aplicada, la consecuencia será que el material se fracturará. Este fenómeno se observa en cristales de sales inorgánicas en las cuales hay grietas naturales y en las cuales el incremento de

esfuerzo debido a la tensión causa una fractura o falla. A la mayoría de los materiales se les puede fracturar aplicando cargas suficientemente grandes, o aplicando carga a una velocidad lo suficientemente rápida para vencer la velocidad de deformación crítica.

TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE DATOS. Varios autores han revisado los mecanismos de compactación y propuesto diversas técnicas de análisis de datos: los parámetros que cada uno de ellos utilizan varían grandemente: mediciones de fuerza aplicada y desplazamientos de punzones, transmisión de carga axial y radial, fricción con las paredes de la matriz, fuerza de eyección, cambios de temperatura y otros. Muchas de las ecuaciones que se han obtenido tienen aplicabilidad solamente sobre un rango limitado de fuerza aplicada y sólo para algunos tipos de material, debido a la complejidad de los sistemas que se compactan.

Es conveniente clasificar las técnicas de análisis en tres grupos, conforme a los parámetros que utilizan:

a) Uso de datos de Presión Aplicada y Desplazamiento del Punzón.

Estas mediciones han resultado ser valiosas para el estudio de la presión aplicada y el volumen (o la densidad) de los compactos; muchas de las relaciones son empíricas. La Tabla compilada por Çelik²⁰ en un artículo reciente presenta una comparación de algunos de los más conocidos. Las ecuaciones más utilizadas serán descritas en detalle.

Ecuaciones de Walker y Bal'Shin. En 1923 Walker observó una relación logarítmica entre la presión aplicada (P_a) y el volumen relativo (V_r) del compacto:

$$V_r = C_1 - K_1 \text{Log } P_a \quad (1)$$

donde C_1 y K_1 son constantes. El valor de K_1 para materiales que se deforman plásticamente es mayor que para materiales que fragmentan; Walker relacionó el cociente C_1/K_1 con el comportamiento de compactación de los sólidos y reportó que los cocientes mas altos se daban para materiales que daban tabletas débiles.

Bal'shin²¹ también propuso una ecuación similar para algunos polvos metálicos:

$$\text{Log } P_a = -K_2 V_r + C_2 \quad (2)$$

donde K_2 es el "Módulo de Presión" análogo al Módulo de Young, y C_2 es el "Coeficiente de deformabilidad". Los polvos metálicos exhibieron linealidad a rangos de presión intermedios y bajos.

Ecuación de Kawakita. Es otra ecuación que ha recibido atención considerable, y se expresa de este modo:

$$C = (V_i - V_p) / V_i = abP_a / (1 + bP_a) \quad (3)$$

donde C es el grado de reducción de volumen, V_i es el volumen aparente inicial, V_p es el volumen de polvo bajo la presión aplicada P_a y a y b son constantes que pueden calcularse de gráficas de P_a/C contra P_a . La constante a no se correlaciona con ninguna propiedad del material a ser compactado, mientras que b , llamada el coeficiente de compresión, se relaciona a la plasticidad del material^{22,23}.

Entre las limitaciones que se han señalado a la ecuación de Kawashita está el que al parecer describe el proceso sólo hasta cierta presión, arriba de la cual ya no es aplicable.

Ecuación de Heckel. Heckel²⁴ consideró que la reducción en la fracción de espacios vacíos obedece a una cinética de primer orden; así, propuso para el proceso de compresión la ecuación:

$$\ln \frac{V}{V - V_x} = kP_a + A$$

en el cual V es el volumen a la presión P_a , V_0 es el volumen original del polvo incluyendo los espacios vacíos entre partículas, k es una constante relacionada al valor de presión umbral del polvo, y V_∞ es el volumen del sólido. Esta ecuación puede también escribirse en términos de la densidad relativo ρ_{rel} en lugar del volumen, resultando en

$$\log \frac{1}{1 - \rho_{rel}} = \frac{KP}{2.303} + A$$

Donde P es la Presión aplicada, y K y A son constantes. La constante de Heckel K ha sido relacionada al recíproco de la presión umbral media, que es la mínima presión requerida para causar deformación del material que sufre la compactación. El intercepto de la porción curva a baja presión representa un valor debido a la densificación por rearrreglo de las partículas; el intercepto obtenido de la pendiente de la porción superior de la curva es una reflexión de la densificación después de la consolidación. Un valor grande de la constante de Heckel indica el comienzo de la deformación plástica a relativamente bajas presiones.

Una gráfica típica de Heckel, como las que se observan en la Figura es lineal sólo a altas presiones; Heckel sugirió que la región curva inicial puede atribuirse al movimiento y rearrreglo de partículas en ausencia de enlaces interparticulares mientras que la porción lineal se atribuye a deformación plástica y fusión en frío. La aplicación de gráficas de Heckel a la compactación de polvos farmacéuticos permite una interpretación de los mecanismos de consolidación y una medida de la presión umbral del polvo bajo examen.

Los gráficos de Heckel han sido clasificados en tres tipos denominados por números. El tipo 1 se encuentra cuando el material está en distintas porciones de tamaño de partícula y se consolida por flujo plástico; variaciones en la densidad del lecho de polvo inicial resultan en distintas densidades de lecho finales bajo cualquier presión particular aplicada. Los gráficos de tipo 2 resultan de materiales que se consolida por fragmentación, ocurriendo una relación simple arriba de cierta presión sin importar la densidad inicial; esto también es independiente del tamaño de partícula y se piensa que es

debido a la destrucción progresiva de las partículas por fragmentación y su subsecuente compactación por deformación plástica. Finalmente, los gráficos de tipo 3 se atribuyen a la ausencia de un paso de rearreglo de partículas acoplado con deformación plástica y a la posible fusión de asperezas.

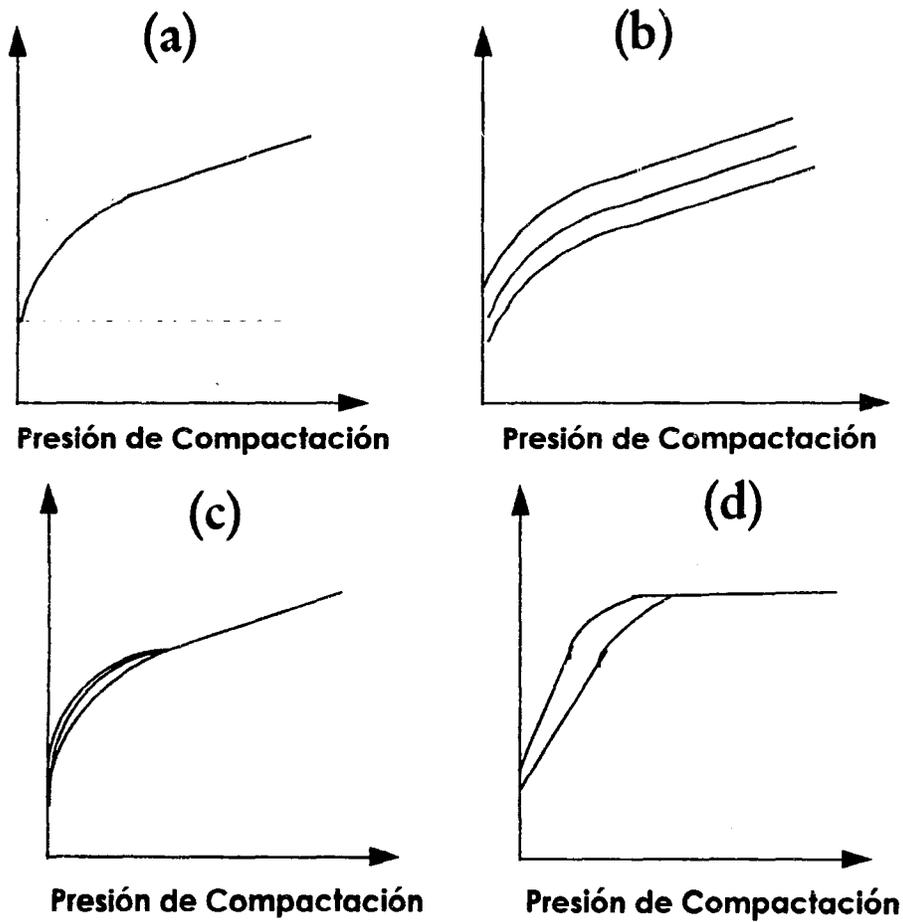


Figura 15. Gráficas de Heckel: (a) representación diagramática; (b) Tipo 1; (c) Tipo 2; (d) Tipo 3.

Ecuación de Leuenberger. Un método relativamente nuevo utilizado en el campo de la compactación de polvos fue propuesto por Leuenberger²⁵ quien relacionó los dos índices más importantes de la compresión de polvos: compactabilidad (la habilidad de un material para dar un compacto con adecuada fuerza de cohesión) y compresibilidad (habilidad del material para sufrir reducción de volumen bajo presión). Esta relación puede expresarse como:

$$P_{dh} = P_{max} \{ 1 - \exp(-\gamma P_a \rho_r) \}$$

donde P_{dh} es la dureza de deformación (Brinell), P_{max} denota la dureza de deformación teórica máxima que se obtendrá conforme P_a se acerca al infinito y la densidad relativa se acerca a 1, γ es la susceptibilidad de compresión. El autor observó una buena correlación cuando se aplicaba la ecuación a polvos de un sólo componente y sus mezclas binarias. Se notó que un valor bajo de P_{max} indica una compactabilidad pobre, y este valor limitante no puede ser excedido, hasta incluso en fuertes presiones. Un valor alto de γ indica que el límite teórico de la dureza y una disminución aguda de la porosidad del compacto puede ser obtenido con relativamente bajas presiones de compactación.

Curvas F-D, Energía y Potencia involucrada en la compactación. Un método común de evaluar el comportamiento de compactación de los materiales es el uso de perfiles de fuerza del punzón contra desplazamiento del punzón (Curvas F-D) de las cuales se puede calcular el trabajo involucrado durante la compactación (Figura 16 a) Se ha sugerido que, puesto que los polvos con diferentes características de empaque y diferentes propiedades de deformación elástica/plástica absorberán cantidades de energía distintas, sería más útil medir el "trabajo de compactación" que cualquier otra característica. Celik y Marshall²⁶ observaron que el orden de magnitud de la energía total involucrada durante la compactación de los polvos y fuerza tensil de sus compactos eran similares.

En la Figura 2 a, el área OAB representa el trabajo ejercido por el punzón superior del material comprimido; conforme el compacto se expande durante la descompresión, algo de este trabajo se transferirá al punzón superior. Este trabajo de expansión durante la descompresión se representa por

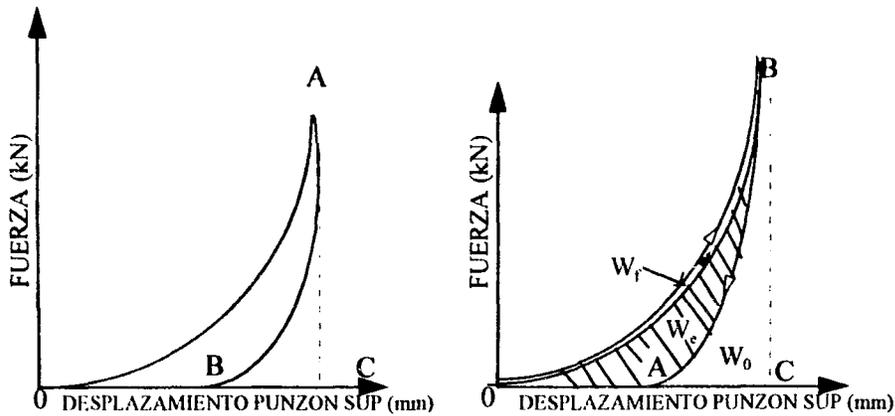


Figura 16. Perfiles de Fuerza vs Desplazamiento (Curvas F-D): (a) representación diagramática; (b) W_f -trabajo realizado para vencer la fricción, W_0 - energía de deformación elástica, W_n -energía mecánica neta. De referencia 20.

el área ABC; de ahí, el área OAC puede considerarse que corresponde al trabajo total involucrado en la compactación. Sin embargo, la expansión del compacto debida a la recuperación elástica puede continuar después de que el punzón superior ha perdido contacto con el compacto, y así, el trabajo medido puede no representar el trabajo completo de compactación. Además, el trabajo requerido para vencer a la fricción con la pared de la matriz puede calcularse de la diferencia entre el área bajo las curvas obtenidas para los punzones inferior y superior (Figura 2 b), y si este trabajo también es deducido del total entonces se puede calcular el trabajo neto global.

a) Uso de datos de Presión Transmitida

Transmisión de tensión del punzón superior al inferior. Durante una comparación simple de una masa de polvo, ocurre un patrón de transmisión de fuerzas muy complicado, donde sus mayores componentes son F_a , la fuerza axial que causa la compresión del polvo y F_r , la fuerza radial ejercida sobre la pared de la matriz, como se ve en la Figura 17.

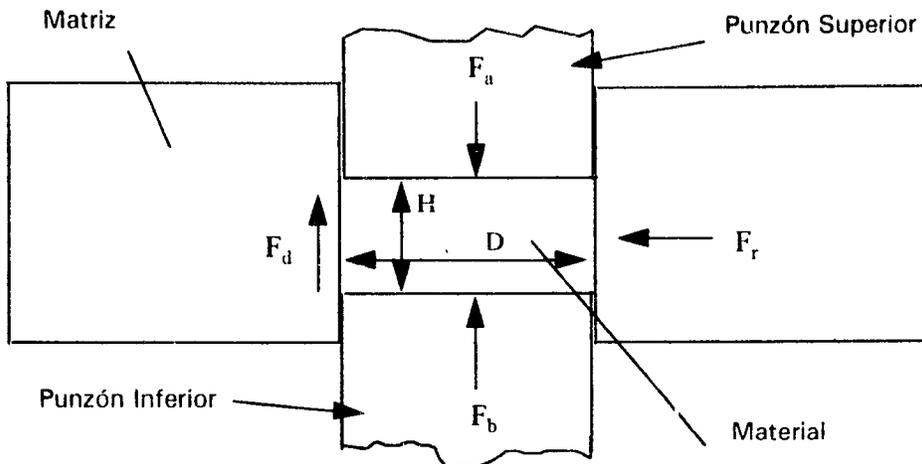


Figura 17. Representación diagramática de las fuerzas que operan en una matriz. De referencia 20.

La fuerza detectada por el punzón inferior, F_b , es menor que F_a debido a la existencia de una fuerza de fricción, F_d , entre la pared de la matriz y el sólido a ser compactado. Si μ es el coeficiente de fricción entre el sólido particulado y la pared de la matriz, entonces:

$$F_d = \mu F_r$$

Shaxby y Evans²⁷ encontraron una relación logarítmica entre la presión aplicada, P_a , y la presión transmitida al punzón inferior, P_b ,

$$P_a = P_b \exp(4H_c K_c/D)$$

donde H_c es el espesor del compacto, D el diámetro y K_0 es una constante del material. Otros han modificado esta ecuación para incluir la razón de la tensión axial a la radial, Ω (que es igual al cociente de Poisson, ν) y el coeficiente de fricción, μ , como:

$$P_a = P_b \exp(4\mu\Omega H_c/D) \text{ o } \ln(P_a/P_b) = 4\mu\Omega H_c/D$$

En términos prácticos, las ecuaciones de arriba son útiles para mostrar la importancia de un bajo cociente H_c/D para la tableta a ser compactada y la influencia del coeficiente de fricción entre el polvo y la matriz; cuando este es alto, habrá una disminución considerable de la presión aplicada sobre la longitud del compacto resultando en una región pobremente compactada adyacente al punzón inferior.

Transmisión de tensión axial a radial (Ciclos de Compresión). El examen de la tensión radial a axial durante un ciclo de compresión completo (es decir, fases de aplicación, relajación y disipación de la presión aplicada) pueden producir datos para obtener valores cuantitativos para un número de propiedades de compactación de los polvos. Long²⁸ empleó una matriz dividida para medir la presión radial sobre un ciclo de compresión completo. Suponiendo que la matriz era perfectamente rígida, y que no hay fricción con la pared de la matriz, describió dos perfiles de compresión posibles para sistemas isotrópicos ideales:

- a) Un cuerpo con una tensión umbral constante en corte (Fig. 18 a)
- b) Un cuerpo de Mohr (Figura 18 b)

Inicialmente, conforme el punzón inferior desciende en una matriz llena de polvo, las partículas se rearreglan para formar un empaquetamiento más compacto y entonces, comienzan a sufrir deformación elástica; durante esta fase, la presión axial (P_a) transmitida a través de la masa de polvo genera una presión radial (P_r) que puede determinarse de la siguiente ecuación:

$$P_r = \nu P_a$$

donde ν se le conoce como el cociente de Poisson.

Con un incremento adicional en P_a , se excede del límite elástico (es decir, el punto umbral denominado A y A' en las Figuras 18 a y b, respectivamente) del material, mas allá del cual se produce la fractura o la deformación plástica y se crean enlaces entre las partículas. En esta etapa, la fuerza radial ya no es determinada por el cociente de Poisson sino que:

- i) exhibe tensión umbral constante donde la relación entre P_a y P_r es la unidad (AB).
- ii) se comporta como un cuerpo de Mohr donde la tensión umbral es función de la tensión normal a través del plano de corte y la pendiente de A'B' puede variar en magnitud.

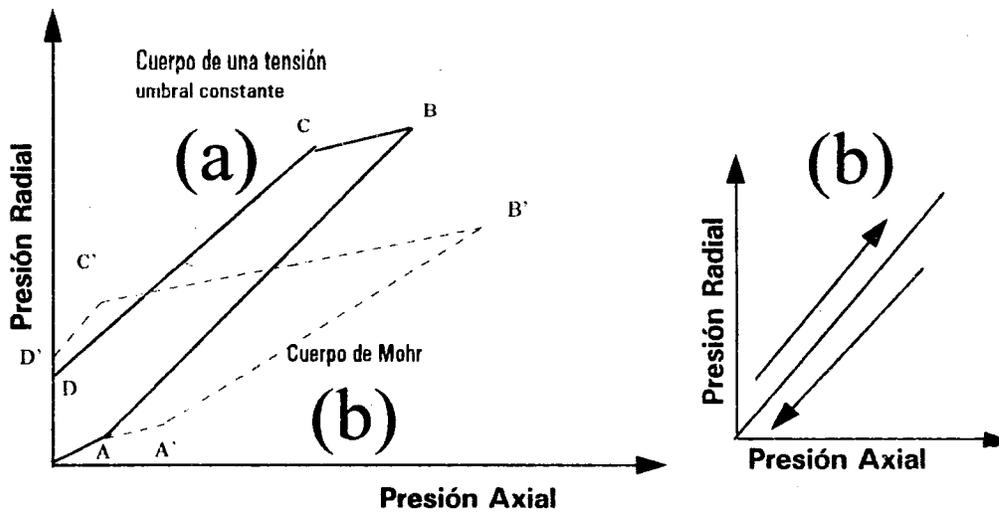


Figura 18. Diagrama que representa los ciclos de presión axial vs, radial (a)Cuerpo con un ciclo de tensión umbral constante; (b) Cuerpo de Mohr; (c) Cuerpo elástico ideal . De referencia 20.

En el primer caso, después de que se ha aplicado la fuerza máxima (B y B' en la Figura) el cambio en P_r es nuevamente el cociente de Poisson por la velocidad de cambio de P_a . Por lo tanto, la pendiente BC es igual a la pendiente de OA. En el segundo caso (el de un cuerpo de Mohr) al liberarse la P_a , la presión radial disminuye siguiendo la línea B'C' y su pendiente es igual a la pendiente de la curva inicial OA'. Entonces, tiene lugar el umbral (C y C', respectivamente) y continúa hasta que P_a ha regresado a cero. En los puntos D y D', respectivamente, hay una tensión radial residual todavía que se ejerce sobre el compacto y en el caso de un cuerpo de Mohr, esta tensión residual sobre la pared de la matriz.

Se ha sugerido un tercer posible perfil de compresión que presenta el comportamiento de un cuerpo perfectamente elástico, o un comprimido bajo su límite elástico (Figura 18 c). Al descargar la matriz, la fuerza radial regresa a cero; no habrá fuerza radial residual ejercida en la eyección. Esta expansión puede generar tensiones que son la causa principal de algunos problemas de tableteado tales como la laminación.

OTRAS PROPIEDADES DEL SÓLIDO QUE AFECTAN LA COMPACTACIÓN. -Hay otras propiedades físicas del material que afectan las características de compactación; la cristalinidad, tamaño de partícula, forma de ésta, propiedades superficiales del material, así como sus características de deformación. Un material cristalino generalmente exhibirá características de deformación elástica, mientras que los materiales amorfos tienden a ser deformadores plásticos. Los materiales que se deforman elásticamente exhibirán características de compactación que dependen de esta propiedad. Por ejemplo, si un material de este tipo es compactado bajo una carga que no excede el límite de elasticidad del material, o si la velocidad de aplicación de la carga no excede de un valor al cual el material pueda deformarse elásticamente sin fractura, el material mostrará tendencias definidas de rebote. Por otro lado, si se excede del límite de elasticidad o la velocidad de aplicación es lo suficientemente rápida como para que el material sea incapaz de deformarse a la velocidad necesaria para acomodar la tensión inducida, habrá fractura, con la consecuencia de que se reducirán las tenden-

cias de rebote después de la compactación. Los materiales amorfos tienden a exhibir deformación plástica mas que elástica, y compactarán de acuerdo a esto. Generalmente, los materiales que exhiben deformación plástica no muestran un grado de recuperación elástica después de liberarse de la carga de compresión, pero esto dependerá probablemente de la razón entre la cantidad de recuperación elástica y la de deformación elástica.

El tamaño de partícula afecta a las características de compactación; en el trabajo de Shotton y Ganderton (1961) mencionado por Wray¹⁷, se examinó el efecto de este parámetro sobre el enlace de aspirina, cloruro de sodio y hexamina al compactarse en tabletas, y sus resultados muestran que la dureza de las tabletas, o la fuerza requerida para partir las tabletas es una función del tamaño de partícula de los materiales a ser compactados. También se reportó que el tamaño de partícula tiene un efecto sobre la fuerza requerida para expulsar la tableta (a menor tamaño, mayor la fuerza de expulsión). Esto ocurre debido a que la fuerza perdida sobre la pared de la matriz se incrementa, es decir, la diferencia entre la cantidad de fuerza aplicada y la transmitida aumenta. Las fuerzas de expulsión se derivan de la interacción o corte del área próxima a la pared de la matriz (fricción) y este incremento en la fuerza de expulsión se puede deber a dos cosas: (1) el incremento en el área total de contacto; o (2) el incremento en la fuerza de corte efectiva.

La forma de la partícula afecta las características de empaclado y por tanto las características de compactación. En la etapa inicial del proceso, ocurre un rearrreglo de las partículas; si la forma de éstas es tal que el rearrreglo ocurre libremente (lo que ocurre cuando las partículas son casi esféricas), la compactación será mejor. Sin embargo, si las partículas son irregulares y no se empaclan fácilmente, entonces entramos a la segunda etapa donde las partículas se fijan en su posición, la fuerza se incrementa y se comienza a aplastar la estructura temporal que se había formado. Tendremos mas estructuras temporales formadas en materiales que se empaclan pobremente, y la fuerza aplicada que se requiere para quebrar estas estructuras será mayor que si éstas no existieran.

También son muy importantes las propiedades de superficie del material, tales como la pureza de la superficie, perfección cristalina, superficie total y carácter iónico de la superficie. Los materiales que son químicamente puros y que tienen superficies puras e incontaminadas, tienen el potencial de adherirse a otros con una fuerza mayor que si su superficie se encuentra contaminada con humedad adsorbida o gases, capas de óxido, grasa o materiales extraños tales como lubricantes. En general, los materiales con los que se trabaja rutinariamente tienen estas características. Estas "películas" de contaminación deben ser traspasadas durante la compactación de modo que surjan áreas limpias que entren en contacto y se produzca un buen enlace cohesivo.

ENLAZAMIENTO DENTRO DE UN COMPACTO. La actual teoría en tecnología de adhesivos implica que la mayor parte de la fortaleza de los enlaces adhesivos puede ser explicada por las fuerzas entre moléculas; aquellas existentes entre partículas finas son demasiado pequeñas como para permitir una determinación experimental directa, y por lo tanto deben ser deducidas de las observaciones sobre cuerpos mayores, sobre lechos de polvo, y de las propiedades de agregados y dispersiones. Muchas de las propiedades de un polvo a granel, especialmente sus propiedades de flujo, están influenciadas sobre la cohesión interparticular o por la adición de partículas a superficies. La medición de tales propiedades es una indicación, aunque indirecta y relativa, de la adhesividad de una partícula. La prueba más directa y más fácilmente entendida para la medición de la cohesividad de un polvo es una determinación de la fuerza requerida para dividir un lecho de polvo. Se han reportado correlaciones entre la fuerza tensil de un lecho de polvo y su fineza, grado de compactación o carga de compactación, y la presencia o ausencia de fuerzas de corte o ruptura en el lecho de polvo.

En la compresión de tabletas farmacéuticas, generalmente se acepta que la naturaleza cohesiva del material con el que se está trabajando es inadecuada para alcanzar el grado de cohesión necesario para fabricar una tableta adecuada. Por lo tanto utilizamos procesos o aditivos que mejoran las características de compactación del material de trabajo. Los adhesivos o *aglutinantes* son sustancias que se añaden para incrementar la adhesividad de los materiales con los que estamos trabajando. La teoría del uso de un aglutinante se explica básicamente como la consolidación de dos o más materiales por

una sustancia que se adsorbe fuertemente en cada superficie, provocando que estas superficies se unan en un sólo conglomerado. Los aglutinantes se pueden añadir en forma de polvo seco o de líquido, debe poseer una fuerza cohesiva además de ser capaz de ejercer fuerte adhesión a los materiales que se desean enlazar. Se cree que la adhesión resulta de las mismas fuerzas intramoleculares que son responsables de las propiedades físicas de una sustancia pura. El problema de usar un adhesivo es el mismo problema de usar estas fuerzas en una interfase; un sólido se mantiene unido por campos de fuerza alrededor de cada ión, átomo o molécula. En la superficie del sólido, estos campos de fuerza no terminan, sino que continúan mas allá, y pueden atraer moléculas de un líquido como en el humectado, o moléculas, átomos e iones de otro sólido como ocurre en los fenómenos de adsorción o adhesión. En realidad, ocurre atracción mutua puesto que las superficies de las partículas de la sustancia atraída también poseen campos de fuerza. Esta atracción es aproximadamente proporcional a los campos de fuerza, y debe ser posible calcular el campo de fuerza adyacente a la superficie de un sólido, y así predecir cuantitativamente la atracción del sólido por otro cuerpo; en la práctica, no es posible hacer cálculos y predicciones precisas de esta naturaleza.

Entre las fuerzas mas importantes responsables de los campos de fuerza adyacentes a la superficie de los sólidos son las fuerzas de dispersión de London, fuerzas electrostáticas y enlaces de hidrógeno, las cuales se irán explicando una a una. Las fuerzas de London reciben ese nombre porque fueron reconocidas por él en 1930 y están clasificadas dentro de las fuerzas de van der Waals¹⁸; son fuerzas intermoleculares que actúan entre todos los átomos, independientemente de su polaridad o de su carga eléctrica. Deben su origen al momento eléctrico variable producido por el movimiento de los electrones en sus órbitas atómicas; son capaces de inducir un momento correspondiente en un átomo o ión adyacente, y así conducir a una atracción. En pocas palabras, son una combinación de fuerzas atractivas y repulsivas originadas de la interpenetración de las nubes electrónicas de los átomos que conducen a la atracción neta de tipo-dipolo inducido-dipolo inducido (moléculas no polares se inducen entre sí dipolos). Con la excepción de las moléculas muy polares, y del enlace de hidrógeno, estas fuerzas explican entre el 75 y el 100 % de la cohesividad total de una sustancia, pues son

suficientes para ocasionar la condensación de moléculas de gas no polares para formar líquidos y sólidos cuando las moléculas se acercan unas a otras.

Las fuerzas electrostáticas resultan de un campo electrostático que está superpuesto al producido por las fuerzas de London en el caso de un material iónico sólido. Si la molécula tiene un dipolo permanente, las cargas necesarias están completas; si la molécula no es polar, el campo electrostático inducirá un dipolo temporal en ella. El campo eléctrico de fuerza es igual a la fuerza ejercida sobre una unidad positiva de carga situada en el punto en cuestión. El valor del campo eléctrico de fuerza disminuye rápidamente con la distancia, y hasta a una distancia de sólo dos veces la más corta distancia entre iones, se vuelve despreciable. La interacción de dipolos permanentes conduce a fuerzas que dependen del producto de la fuerza de los dos dipolos.

Finalmente, el enlace de hidrógeno se lleva a cabo si el polo negativo de un dipolo fuerte se acerca al extremo cargado positivamente de otro dipolo que consiste en un átomo de hidrógeno. La fuerza resultante es una interacción particularmente fuerte, debido a la poca masa y tamaño del átomo de hidrógeno, que le permite acercarse al átomo electronegativo y establecer el enlace.

El "encajado" o entrelazado mecánico de partículas es el único mecanismo de enlace que no involucra fuerzas atómicas y se considera sólo como un contribuyente menor a la fuerza global del compacto. En la Industria Farmacéutica se debe contar mucho con esta fuerza cuando se fabrican tabletas de dos capas, o tabletas donde el recubrimiento se aplica por compresión sobre el núcleo del material de recubrimiento; el entrelazamiento mecánico de una capa a otra, o del recubrimiento con el núcleo es probablemente el responsable de la adhesión observada. En el caso de tabletas con capas múltiples, el enlazamiento entre las capas es óptimo si se usa el mismo material para cada capa. La unión de partículas a través de soldadura en frío sólo podría ocurrir si las partículas son del mismo material o si tienen estructuras cristalinas similares. En los casos donde el material de las capas son diferentes se obtiene una adhesión óptima solamente si la primera capa está comprimida de manera incompleta y puede sufrir una compresión adicional al adicionarse las capas subsecuentes. Así, la adhesión entre capas probablemente es causada por entrelazamiento mecánico de los distintos materiales. Del mismo modo, esto es probablemente cierto para tabletas recubiertas por compresión;

la unión del material de recubrimiento al núcleo parecería depender primeramente del entrelazado mecánico, con excepción del hecho de que el recubrimiento por compresión es continuo alrededor del núcleo, y a que alcanza un grado de integridad que está relacionado con su propio carácter adhesivo. Sin embargo, generalmente es cierto que la cantidad de recubrimiento alrededor del núcleo es mas bien mínimo en los filos de la tableta, y el factor que parece gobernar el comportamiento global de la tableta recubierta por compresión es la adhesión del recubrimiento al núcleo.

AGLUTINANTES Y OTROS EXCIPIENTES QUE AFECTAN EL ENLAZAMIENTO. Los aglutinantes comúnmente usados en la compresión de formas de dosificación son materiales tales como la celulosa microcristalina N. F., metilcelulosa 400 cps, celulosa pulverizada, lactosa spray-dried, almidón pregelatinizado y otros; estos ingredientes tienen varias propiedades en común que les dan la habilidad de auxiliar en la compactación de tabletas. como un bajo módulo elástico así como presencia de deformación elástica. Si son cristalinos, poseen una forma simétrica de tal modo que al fluir podrán adquirir cualquier orientación al azar, con unos planos de deslizamiento orientados también al azar dentro de la cavidad de la matriz, o bien poseen planos de deslizamiento multidireccionales dentro del cristal individual. Estos materiales también exhiben un alto carácter cohesivo por si mismos, reforzando por tanto la matriz de la tableta. Otras sustancias auxilian a la compactación actuando de manera distinta a los aglutinantes; ayudan al movimiento de unas partículas sobre otras durante las fases iniciales de la compresión. Sustancias tales como el estearato de magnesio, ácido esteárico o estearato de calcio actúan de esta manera. Generalmente, este aspecto benéfico de su comportamiento es contrarrestado por el hecho de que tienden a disminuir el carácter cohesivo del enlace partícula-partícula por medio de su presencia entre éstas. Como ya se sabe, para comprimir sustancias medicinales en tableteadoras de alta velocidad muchas veces es necesario añadir excipientes que mejoran el flujo y las características de lubricación de los materiales, y es muy común que estos aditivos tiendan a inhibir la compactación, puesto que funcionan disminuyendo el enlace adhesivo o cohesivo entre partículas del material a ser compactado; por si mismos, estos aditivos poseen pobre carácter cohesivo y bajas tendencias adhesivas con otras sustancias. Los

materiales de este tipo son sustancias tales como los estearatos, talco, almidón, Aerosil, etc. El efecto del estearato de magnesio, ejemplo típico, ha sido documentado muchas veces; cuando se aumenta su concentración, tiende a debilitar las tabletas donde se coloca.

PRESIÓN Y DEFORMACIÓN. Inicialmente, el lecho de polvo bajo presión externa transmitirá esta fuerza a través de puntos de contacto interparticulares: en estos puntos existirá una deformación local de naturaleza elástica, plástica o destructiva. Esta naturaleza dependerá de la magnitud de la fuerza, su velocidad de aplicación y duración de la tensión inducida, así como de las propiedades físicas del material. Como ya se ha dicho, la mayoría de los materiales no presentan respuestas puras y lo que se observa son combinaciones de los distintos tipos de deformación. La energía usada para la compactación se usará principalmente en sobrepasar las fuerzas de adhesión-cohesión entre las partículas conforme cambian de lugar y de características de empaçado, en la deformación de éstas, y en la fragmentación. También se gastará en la agregación subsecuente y en sobrepasar las tensiones elásticas y residuales. Wray¹⁷ menciona que el trabajo que permitió establecer esto fue efectuado por Bal'Shin en 1938. Otros investigadores concluyeron que la transmisión de fuerzas también era dependiente de las dimensiones del lecho, la densidad de empaçado y el tamaño máximo de partícula. Uno de los trabajos más notables es el de Train que desarrolló medios confiables de medir la presión en varios puntos del compacto y de recolectar datos experimentales para correlacionar estas presiones a las propiedades del material; concluyó que la fuerza aplicada se transmite al material situado inmediatamente por debajo del punzón inferior, y después pasa al resto del lecho de polvo. También concluyó que la tensión o "stress" radial tiene una relación específica con la presión aplicada, dependiendo de las condiciones físicas del material, y de las condiciones de la superficie de los punzones y la pared de la matriz. Las conclusiones más interesantes se obtuvieron al inspeccionar las densidades aparentes de los compactos lubricados, y concluyó que en un compacto existe una zona de baja densidad cerca de la parte central superior, y una región de alta densidad situada en el tercio final del volumen del compacto: las mayores diferencias fueron de alrededor de 6 %, y si las regiones de alta densidad se correlacionaban con una transmisión más efectiva de fuerzas, entonces existía la

posibilidad de explicar fenómenos tales como la laminación o el "*capping*". También propuso una teoría que mostraba una relación lineal entre el logaritmo de la fuerza de eyección, o fuerza necesaria para producir el primer movimiento, y el logaritmo de la fuerza de compresión; esta relación ha sido demostrada consistentemente con tableteadoras rotatorias instrumentadas.

Es bien conocido que una masa de polvo que sufre compactación en una matriz ejerce presión sobre la pared de ésta en ángulo recto a la dirección de compactación, y la matriz debe de ser lo suficientemente fuerte para soportar esas presiones radiales. También se sabe que cuando se ha completado la compresión y el punzón es removido de la matriz, el compacto no cae y sale de ésta, sino que debe ser forzado a salir; fuera de la matriz, el comprimido se expande. Son estos hechos los que dan problemas, puesto que después de la compresión es necesario sacar la tableta de la matriz, y para hacer esto es necesario superar la fricción entre la tableta y la pared, además de que el comprimido debe ser capaz de soportar la expansión o recuperación elástica que sufrirá después de la eyección. Considérese los eventos que suceden en ese momento: cuando el compacto está aún dentro de la matriz después de que se retira el punzón superior, se comienza a relajar; obviamente, al comienzo del proceso sólo puede expandirse hacia arriba, ya que está restringido por la pared de la matriz y por el punzón inferior. El siguiente evento es el inicio del movimiento de la matriz, con la aparición de una tensión debida al deslizamiento del compacto que se radia hacia adentro desde los extremos de la superficie de contacto entre la matriz y la tableta. Entonces, conforme el compacto emerge de la matriz el extremo superior de esta superficie sale y la relajación puede progresar en las direcciones radiales mientras la tableta sube mas y mas, hasta que sale totalmente de la matriz.

PROCESO DE EYECCIÓN Y LUBRICACIÓN. Otra cosa que es importante es abundar sobre el proceso de eyección; éste puede caracterizarse mejor describiéndolo como un golpe de martillo que inicia el movimiento hacia arriba de la tableta en la matriz, seguido por una fase de deslizamiento con fricción que depende de las propiedades del compacto y de la pared de la matriz, y finalmente por una

fase donde la tableta comienza a emerger de la matriz, hasta el punto donde está totalmente fuera. Este proceso es la fuente de mucha tensión en el compacto, ya que éste es sujetado a una desigual distribución de fuerza (y de tensión) a través del compacto. También debe notarse que la fase de deslizamiento imparte tremenda tensión a los extremos de la tableta así como generación de calor. La fuerza de eyección es también una función de las propiedades de lubricación del material, y también de las características de transmisión de fuerza de éste. La lubricación del material tiene dos facetas: los lubricantes reducen la fuerza de eyección, pero también tienden a reducir las características de cohesión interparticular, reduciendo así la fuerza del compacto. Estos mismos materiales también pueden facilitar la transmisión de fuerza a través de la tableta facilitando que las partículas se muevan dentro de los confines del compacto antes de que se establezca una adhesión partícula-partícula.

✱

FUERZA DE COMPRESIÓN Y DISEÑO DE MAQUINAS TABLETEADORAS. Las distintas marcas de tableteadoras tienen distintas capacidades con respecto a la magnitud de la fuerza de compactación y a la velocidad a la que se aplica esta fuerza. Como resultado de esto, algunos fabricantes han intentado compensar la falta de capacidad de su máquina para generar la cantidad de fuerza requerida o para aplicar esa fuerza a una velocidad óptima, añadiendo lo que se denomina capacidad de "precompresión" o presión previa aplicada a la tableta antes de la compresión final. Esto realiza de un modo mecánico lo que se requiere en teoría para alcanzar las características deseadas de la tableta que de otro modo no podrían realizarse satisfactoriamente. Esencialmente, la precompresión capacita a la máquina para incrementar la capacidad de trabajo realizado sobre el compacto. Incrementa la cantidad de tiempo que el compacto se encuentra bajo presión. Otra forma de obtener tabletas con las características deseadas es modificando el modo en que se aplica la fuerza. La innovación más reciente es activar los punzones por medios hidráulicos con el fin de maximizar la cantidad de trabajo realizado sobre el compacto en una cantidad dada de tiempo.

MATERIALES
Y
METODOS

MATERIALES Y METODOS

4.1 PRINCIPIO ACTIVO. Se obtuvo dipirona sódica de tres fuentes distintas:

- × Dipirona China de Scanchem Co.
- × Dipirona de la India de Sashun Company, Bombay
- × Dipirona Nacional de Química Hoescht

Todos los tipos de dipirona fueron caracterizados de acuerdo al análisis realizado en el laboratorio para este principio activo; estos resultados se pueden ver en la tabla IV.

TABLA IV

Resultados Analíticos de tres tipos de Dipirona Sódica

| ENSAYO | ESPECIFICACIÓN INTERNA | SCANCHEM | HOESCHT | SASHUN |
|--|--|--|--|--|
| DESCRIPCIÓN | POLVO CRISTALINO BLANCO O CASI BLANCO, INODORO Y CON UN SABOR LIGERAMENTE AMARGO | CORRECTO | CORRECTO | CORRECTO |
| SOLUBILIDAD | SOLUBLE EN AGUA Y METANOL, LIGERAMENTE EN ALCOHOL ETÍLICO, PRÁCTICAMENTE INSOLUBLE EN ÉTER Y BENCENO | CORRECTO | CORRECTO | CORRECTO |
| IDENTIFICACIÓN: A) CAMBIO DE COLOR CON PERÓXIDO B) REDUCCIÓN DE NITRATO DE PLATA C) DIÓXIDO DE AZUFRE D) SODIO | POSITIVA POSITIVA POSITIVA POSITIVA | CORRECTO CORRECTO CORRECTO CORRECTO | CORRECTO CORRECTO CORRECTO CORRECTO | CORRECTO CORRECTO CORRECTO CORRECTO |
| pH | 6.2-7.7 | 6.80 | 7.45 | 7.27 |
| VALOR DE COLOR | NO MAS DE 300 | 93 | 57 | 108 |
| AUSENCIA AMINOPIRINA | NO SE DESARROLLA COLOR VIOLETA | CORRECTO | CORRECTO | CORRECTO |
| PÉRDIDA AL SECADO | NO MAS DE 5.3 % | 5.1 % | 5.27% | 5.12% |

TABLA IV (Continuación)

| ENSAYO | ESPECIFICACIÓN INTERNA | SCANCHEM | HOESCHT | SASHUN |
|------------------------------------|---|-------------|-------------|-------------|
| SULFATOS | NO MAS DE 0.1 % | CORRECTO | CORRECTO | CORRECTO |
| METALES PESADOS | NO MAS DE 20 PPM COMO Pb | CORRECTO | CORRECTO | CORRECTO |
| ENSAYO BASE SECA | 90-101 % | 100.7 % | 100.3 % | 98.4 % |
| ENSAYO BASE HÚMEDA | INFORMATIVO | 95.54 % | 95.02 % | 93.31 % |
| ESTIMADO IN-HOMOGENEIDAD TOTAL | EL TOTAL DE TODAS LAS MANCHAS SECUNDARIAS NO DEBE SER MAYOR DEL 1 % DEL CONTENIDO DE DIPIRONA | CORRECTO | CORRECTO | CORRECTO |
| DENSIDAD DEL GRANEL | INFORMATIVO | 0.5819 G/ML | 0.6105 G/ML | 0.7260 G/ML |
| ANÁLISIS DE MALLAS: | INFORMATIVO | | | |
| 120 MICRAS | | - | - | 17.64 % |
| 106 MICRAS | | - | - | 7.84 % |
| 63 MICRAS | | - | - | 39.21 % |
| 45 MICRAS | | - | - | 27.45 % |
| 32 MICRAS | | - | - | 7.06 % |
| IMPUREZAS INSOLUBLES EN CLOROFORMO | | 0.27 % | - | 0.09 % |

4.2 EXCIPIENTES. Se obtuvo Celactosa del distribuidor Alcaloides Mexicanos, S. A., número de lote 975, y correspondió a las especificaciones mencionadas en la tabla V. El Avicel PH 200 se obtuvo de Electroquímica Mexicana, S. A., y sus especificaciones correspondieron a las del proveedor de acuerdo a lo indicado en la tabla VI. El resto de excipientes utilizados fueron obtenidos de diversos distribuidores; todos fueron grado USP.

TABLA V
Especificaciones de la Celactosa

| ENSAYO | ESPECIFICACIONES PROVEEDOR | RESULTADO |
|---|--------------------------------------|-----------|
| APARIENCIA | POLVO BLANCO GRANULAR DE LIBRE FLUJO | CORRECTO |
| HUMEDAD | MÁXIMO 5.5 % | 0.71 % |
| CENIZAS SULFATADAS | MÁXIMO 0.2 % | 0.08 % |
| pH (SOLUCIÓN AL 10 %) | 4-7.5 | 5.34 |
| LACTOSA·H ₂ O (POLARIMETRÍA) | 39°-43° | 41.18° |
| CELULOSA (GRAVIMETRÍA) | 23-27 % | 24.19 % |
| METALES PESADOS | NO MAS DE 1 PPM | CORRECTO |

TABLA VI
Especificaciones del Avicel PH 200

| ENSAYO | ESPECIFICACIONES PROVEEDOR | RESULTADO |
|--|---|-----------|
| DESCRIPCIÓN | POLVO CRISTALINO, FINO, DE COLOR BLANCO E INODORO | CORRECTO |
| IDENTIFICACIÓN: A) DISPERSIÓN 30 g/270 ML | SUSPENSIÓN BLANCA, OPACA Y LIBRE DE BURBUJAS: NO FORMA SOBRENADANTE LÍQUIDO | CORRECTO |
| B) REACCIÓN CON ACETATO DE ANILINA | COLOR ROSA | CORRECTO |
| pH | 5.5-7.0 | 6.52 |
| PÉRDIDA AL SECADO | NO MAS DEL 5 % | 3.7806 % |
| RESIDUO DE IGNICIÓN | NO MAS DE 0.05 % | 0.0049 % |
| SUBSTANCIAS SOLUBLES EN AGUA | NO MAS DE 8.0 MG (0.16 %) | 5.3 MG |
| METALES PESADOS | NO MAS DE 0.001 % | < 0.001 % |
| ALMIDÓN | NO DEBE APARECER COLORACIÓN PÚRPURA O AZUL | CORRECTO |
| ENSAYO | 97.0-102.0 % CELULOSA (BASE) | 97.2558 % |
| TAMAÑO DE PARTÍCULA MALLA 60 | NO MAS DE 8.0 % | 23.5294 % |
| MALLA 200 | NO MAS DE 45.0 % | 61.4379 % |
| BASE | | 15.0327 % |

4.3 EQUIPO. Para la compresión preliminar de los distintos tipos de principio activo y excipientes, así como las mezclas de fármaco-excipiente, se utilizó el siguiente equipo:

- 1) Prensa Hidráulica Carver modelo C (Fred S. Carver Inc., Winsconsin)
- 2) Punzón superior de acero con diámetro de 1.01 cm y área de superficie de 1 cm².
- 3) Matriz de acero con área transversal de 1 cm², con base portamatriz de hierro forjado.
- 3) Punzón inferior de la misma área que la matriz.
- 4) Embudo metálico.
- 5) Balanza Mettler PM 460 Delta Range con capacidad de pesar hasta 10 mg.
- 6) Cronómetro digital.

4.4 EVALUACIÓN DE LA COMPRESIBILIDAD DE LA DAPIRONA. A cada uno de los tipos de dipirona probados se le midió la densidad aparente, densidad compactada y ángulo de reposo. También se hicieron pruebas de compresibilidad utilizando el procedimiento siguiente:

- 1) Se pesaron 500 mg de la sustancia y se colocaron en la matriz, ya montada en la base portamatriz y con el punzón inferior en su lugar, utilizando el embudo metálico para evitar la mayor cantidad de pérdidas.
- 2) Se colocó el punzón superior sobre el conjunto; a su vez, esto se coloca en la prensa Carver.
- 3) Se aplica la presión requerida por la prueba sobre el conjunto de punzones, y se mantiene por 10 segundos, contados con el cronómetro.
- 4) Se libera la presión y se saca la tableta de la matriz.
- 5) Los pasos 1 a 4 se repitieron hasta obtener al menos 10 tabletas por cada presión.

Con el objeto de obtener un perfil del comportamiento a distintas presiones, se realizaron estas pruebas a 4 presiones: 606, 909, 1212 y 1515 psi.

A las tabletas resultantes se les realizaron mediciones de masa, espesor y dureza, las cuales se promediaron. Se hicieron gráficas de presión ejercida contra dureza del compactado y presión contra espesor, utilizando los promedios como puntos de las gráficas.

Evaluación estadística. Con los datos anteriores se realizó una análisis de varianza factorial (dos factores, 10 repeticiones) usando la dureza como variable de respuesta, y como factores la presión (4 niveles) y el tipo de dipirona (tres niveles), analizando los datos mediante el paquete informático SAS del SAS North Caroline Institute, Carey, NC. El fin era determinar si los tres tipos de dipirona eran significativamente diferentes.

Para la siguiente serie de pruebas se utilizó sólo uno de los grados de dipirona, el cual fue elegido de acuerdo a su disponibilidad, fluidez y perfil de compresibilidad (presión-dureza).

4.5 ELABORACIÓN DE MEZCLAS BINARIAS FÁRMACO-EXCIPIENTE.

Con el tipo de dipirona elegido se realizaron cuatro combinaciones binarias de mezclas dipirona-celactosa y dipirona-avicel, a las proporciones de 33.33 %, 50 %, 66.67 % y 75 % de dipirona. A cada una de estas muestras se les hicieron determinaciones de densidad y ángulo de reposo, así como pruebas de compresibilidad siguiendo el mismo procedimiento del inciso anterior. Las variables de respuesta medidas fueron dureza y espesor del comprimido, y se graficaron los resultados a cada una de las presiones utilizadas, que fueron las mismas a las que se sometieron los diversos grados de dipirona.

Evaluación Estadística. Se trataron los datos obtenidos tratando de obtener un modelo matemático que cuantificara el fenómeno; mediante SAS se realizó un análisis estadístico factorial de los datos obtenidos (3 factores, 10 repeticiones), usando la dureza como variable de respuesta, y como factores el tipo de excipiente (dos niveles), la presión (4 niveles) y la concentración de dipirona (4 niveles). Al final se determinó una combinación de fármaco excipiente

tanto para Celactosa como para Avicel PH 200, que se utilizaría para la siguiente fase del proyecto, así como algunos parámetros prácticos de importancia para la evaluación de las diferencias de comportamiento de ambos excipientes mediante la obtención de una relación entre las variables involucradas.

4.6 DETERMINACION DE CAPACIDAD DE CARGA. Tomando los datos de dureza de todas las proporciones de dipirona-excipiente a una presión de 909 psi, y graficando contra el porcentaje de dipirona de cada mezcla, se obtuvo una gráfica donde se puede obtener una apreciación cualitativa de la capacidad de carga del excipiente, definida como la máxima cantidad de fármaco que se puede añadir (en porcentaje) a un excipiente sin que las propiedades del fármaco prevalezcan sobre las del excipiente y que aún tenga buenas propiedades de compresibilidad. Por otra parte, se buscó una manera más cuantitativa de establecer la capacidad de carga usando el modelo obtenido mediante la evaluación estadística anterior. En la parte de *Discusión* se abundará más sobre esto.

4.7 ELABORACIÓN DE FORMULACIONES TENTATIVAS. La combinación de fármaco-excipiente definida en el inciso anterior se complementó con un desintegrante de alta potencia (Croscarmelosa Sódica USP) en proporción constante de 2 % y una mezcla de lubricantes consistente de 50 % de ácido esteárico en polvo, 25 % de Aerosil 200 y 25 % de Estearato de magnesio. Como se ha dicho anteriormente, uno de los principales problemas encontrado en diversas formulaciones de Dipirona es la lubricación; se han observado problemas de adherencia en los punzones, flujo deficiente y rayado de las tabletas por la mala lubricación. Por lo tanto, se decidió probar una mezcla de lubricantes y deslizantes específica a diferentes concentraciones dentro de la tableta. Las concentraciones elegidas fueron 1.0, 2.0 %, 3.0 % y 4.0 % respecto del peso total de la formulación.

Se fabricaron aproximadamente 1 kg de cada formulación y se le realizaron mediciones de ángulo de reposo, densidad aparente y compactada. Cada fórmula fue comprimida en una tableteadora Stokes de 16 punzones, utilizando punzones de 1/2 " de diámetro con una masa de 500 mg. A las tabletas obtenidas se les evaluó apariencia y se les determinó masa, dureza, espesor y tiempo de desintegración; asimismo, se enviaron al laboratorio para que se les hiciera un análisis completo. Los métodos analíticos se encuentran en el Anexo A-V.

Adicionalmente, se hicieron pruebas de compresibilidad en la prensa hidráulica Carver para cada formulación a las mismas presiones utilizadas en los incisos 4.4 y 4.5, con el fin de evaluar la sensibilidad de las mezclas a la lubricación, y si existían diferencias notables en la compresibilidad de cada mezcla. Estos datos se graficaron del mismo modo que en las mezclas binarias.

Evaluación Estadística. Se trataron los datos obtenidos tratando de obtener un modelo matemático que cuantificara el fenómeno; mediante SAS se realizó un análisis estadístico factorial de los datos obtenidos (3 factores y 10 repeticiones), usando la dureza y el tiempo de desintegración como variables de respuesta, y como factores la cantidad de lubricante (4 niveles: 1, 2, 3 y 4 %), la presión (4 niveles) y el tipo de excipiente (dipirona o celactosa, 2 niveles). El estudio de este modelo permitió obtener importantes conclusiones sobre la susceptibilidad de cada excipiente a la acción de los lubricantes y establecer algunos parámetros de tipo práctico para definir cuál era la mejor formulación de dipirona, de las cuatro formulaciones probadas, en base a los factores estadísticos y los farmacéuticos.

RESULTADOS

RESULTADOS

5.1 ELECCIÓN DE TIPO DE DAPIRONA. En las tablas VII se observa la comparación entre las propiedades de los tres tipos probados de dipirona. Los resultados de la metodología descrita en 4.4, se encuentran en las Figuras 19 y 20, donde se observa que uno de los perfiles varía significativamente de los demás. El análisis estadístico factorial se puede observar en el anexo 1, demostrando lo anterior.

Debido a que en varios lotes de la dipirona china (Scanchem) se observaron partículas metálicas, la importación de este tipo de fármaco se suspendió, y en el resto del trabajo sólo se trabajó con los otros dos tipos de dipirona.

TABLA VII
Evaluación reológica de los tres tipos de Dipirona

| TIPO | ÁNGULO DE REPOSO | DENSIDAD APARENTE | DENSIDAD COMPACTADA |
|----------|------------------|-------------------|---------------------|
| SCANCHEM | 61.24 | 0.321 | 0.472 |
| HOECHST | 62.65 | 0.446 | 0.646 |
| SASHUN | 64.60 | 0.492 | 0.669 |

Después de las pruebas, se decidió continuar el estudio con la Dipirona de la India (Sashun), cuya densidad aparente es mayor de acuerdo a la Figura 20; otro factor a considerar fue su bajo costo.

Por otra parte, nótese que este tipo tiene el perfil de menor compresibilidad de los tres tipos (Fig. 19), que aunque es muy parecido al de la Dipirona de Hoechst, la diferencia entre ambos es de mas o menos 1 kP. Se razonó que una fórmula que funcionara con Dipirona de la India en fluidez y compresibilidad funcionaría fácilmente para la Dipirona de Hoechst.

5.2 EVALUACIÓN DE LAS MEZCLAS FÁRMACO-EXCIPIENTE. Podemos observar en la tabla VIII la evaluación reológica de las mezclas de dipirona con celactosa en las cuatro proporciones mencionadas en el inciso 4.5. El perfil de compactación de estas fórmulas en cuanto a densidad y dureza, respectivamente, se puede apreciar en las figuras 21 y 22. Estos serán discutidos en el siguiente capítulo, pero se puede apreciar que mientras mayor sea la concentración del activo, la compresibilidad de la mezcla es menor. Para asegurar esto, se deberán idear métodos cuantitativos de determinación de la compresibilidad, basados en un modelado matemático como se establecerá mas adelante.

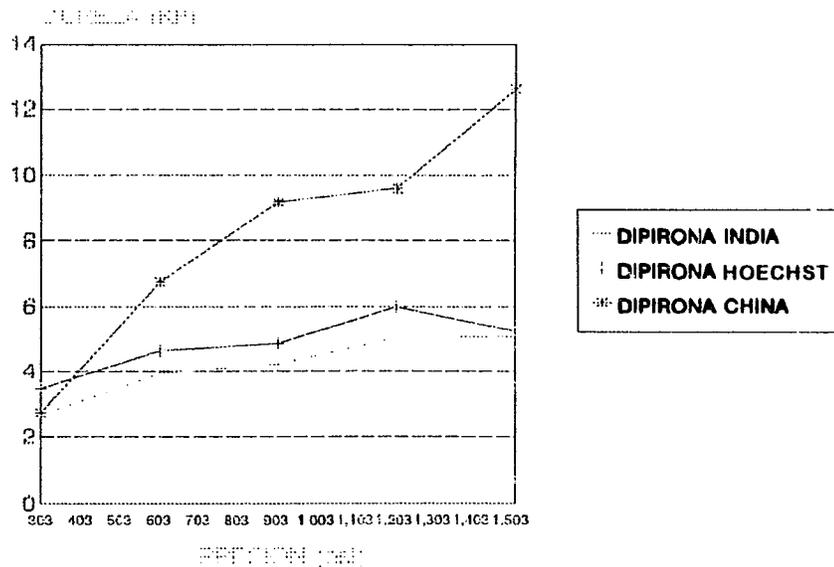


Fig. 19. Perfil de Compresión para tres tipos distintos de Dipirona.

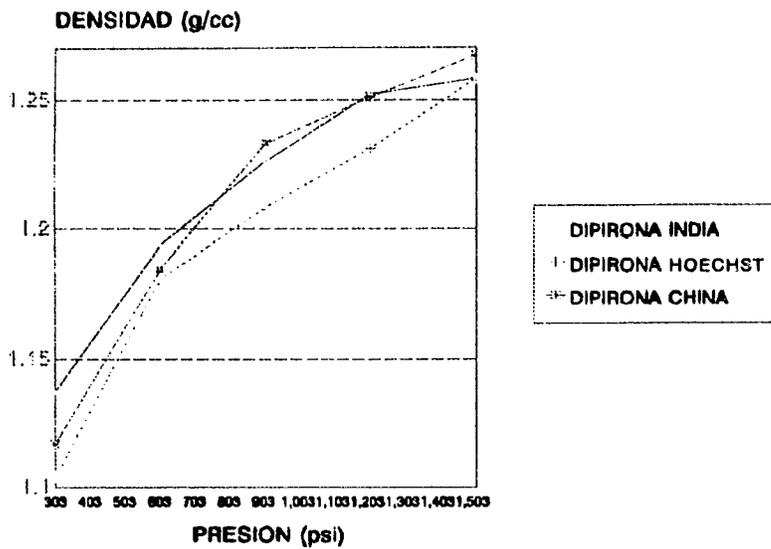


Figura 20. Perfil de presión-densidad para cada tipo de dipirona.

TABLA VIII

Evaluación Reológica de las mezclas Dipirona-Celactosa

| CONTENIDO DE DIPIRONA (%) | ÁNGULO DE REPOSO (°) | DENSIDAD APARENTE | DENSIDAD COMPACTADA |
|---------------------------|----------------------|-------------------|---------------------|
| 33.00 | 57.7 | 0.426 | 0.540 |
| 50.00 | 62.4 | 0.451 | 0.585 |
| 66.67 | 63.6 | 0.457 | 0.603 |
| 75.00 | 66.1 | 0.453 | 0.613 |
| 100.00 | 64.6 | 0.492 | 0.669 |

Del mismo modo, los datos referentes a las mezclas de Dipirona-Avicel se observan en la tabla IX y en las figuras 23 y 24.

TABLA IX
Evaluación Reológica de las mezclas Dipirona-Avicel PH 200

| CONTENIDO DE DIPIRONA (%) | ÁNGULO DE REPOSO (°) | DENSIDAD APARENTE | DENSIDAD COMPACTADA |
|------------------------------|-------------------------|----------------------|------------------------|
| 33.00 | 57.4 | 0.422 | 0.535 |
| 50.00 | 61.8 | 0.444 | 0.570 |
| 66.67 | 64.1 | 0.452 | 0.602 |
| 75.00 | 63.1 | 0.460 | 0.618 |
| 100.00 | 64.6 | 0.492 | 0.669 |

Los análisis de varianza correspondientes al diseño factorial, de acuerdo al paquete SAS, se encuentran en el anexo 2 junto con los modelos probados para explicar las variaciones. Estos serán discutidos mas ampliamente en el capítulo siguiente.

5.3. CAPACIDAD DE CARGA. De acuerdo a lo indicado en el inciso 4.6, se determinó la capacidad de carga tanto de la celactosa como del avicel PH 200 por medio de una gráfica de comparación; la figura 25 resume los resultados, pero una manera mas cuantitativa de obtener este parámetro se determinará en el apartado DISCUSIÓN.

5.4 FORMULACIONES TENTATIVAS. En base al análisis de diversos factores, se decidieron usar tanto para celactosa como para Avicel la mezcla con 66.67 % de activo y 33.33 % de excipiente. Ambas mezclas se probaron con 2 % de Croscarmelosa Sódica (Ac Di Sol^{MR}) como

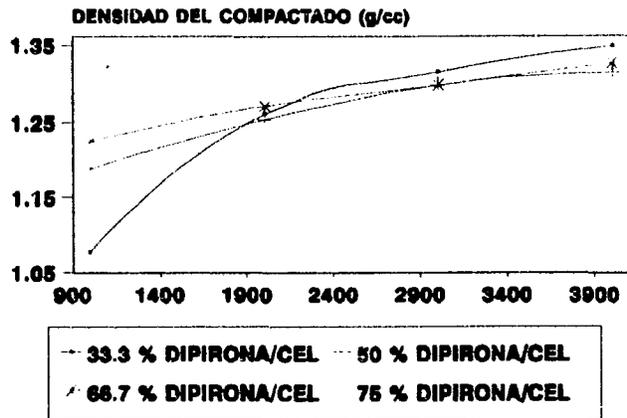


Figura 21. Perfil de Presión-Densidad para las mezclas de Dipirona y Celactosa.

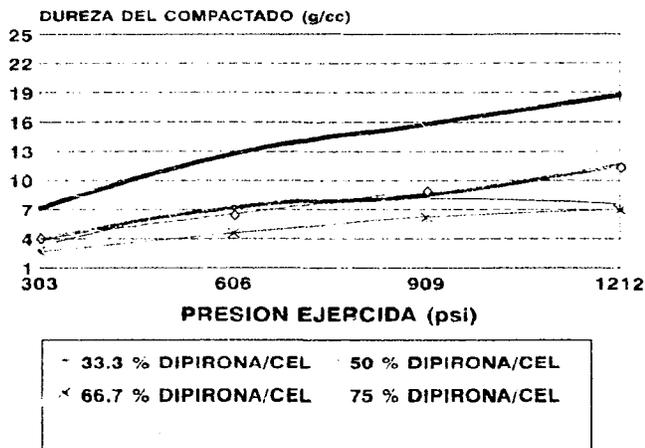


Figura 22 Perfil de Presión-Dureza para las mezclas de Dipirona y Celactosa

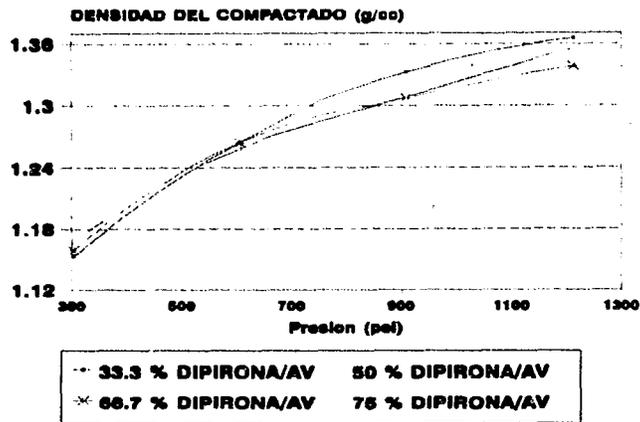


Figura 23. Perfil de Presión-Densidad para mezclas de Dipirona y Avicel.

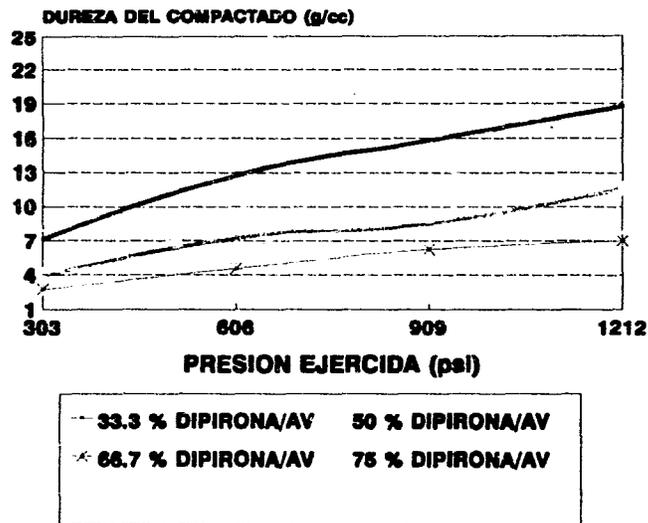


Figura 24. Perfil de Presión-Dureza para mezclas de Dipirona-Avicel.

desintegrante y con distintas concentraciones de la mezcla lubricante. Así, se constituyeron las fórmulas de la Tabla X.

TABLA X
Formulaciones tentativas de DipCel y DipAvi probadas en 5.4

| INGREDIENTE | CANTIDAD POR FORMULA (%) | | | | | | | |
|-------------------------------|--------------------------|-----------|------------|-----------|----------|-----------|------------|-------------|
| | <i>I</i> | <i>II</i> | <i>III</i> | <i>IV</i> | <i>V</i> | <i>VI</i> | <i>VII</i> | <i>VIII</i> |
| Mezcla DipCel | 97 | 96 | 95 | 94 | | | | |
| Mezcla DipAvi | | | | | 97 | 96 | 95 | 94 |
| Ac Di Sol^{MR} | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Lubricantes | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Total | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

Estas fórmulas se probaron en una tableteadora Stokes de 16 punzones, utilizando punzones tipo cóncavo profundo de 13 mm de diámetro. Las fórmulas se evaluaron en cuanto a fluidez, compresibilidad y otros parámetros. En las Tablas XI y XII anexamos los resultados de las evaluaciones reológicas de los granulados, y las determinaciones de las tabletas resultantes de la compresión de estas fórmulas.

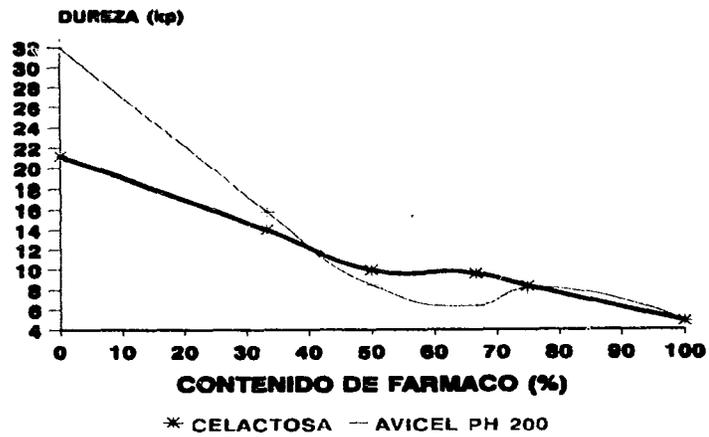


Figura 25. Evaluación de la capacidad de carga de la elactosa y el avicel.

TABLA X

Resultados del granulado de las fórmulas I-VIII

| FORMULA | ÁNGULO DE REPOSO (°) | DENSIDAD APARENTE (g/ml) | DENSIDAD COMPACTADA (g/ml) |
|--------------------|----------------------|--------------------------|----------------------------|
| DIPIRONA-CELACTOSA | 59.036 | 0.535 | 0.633 |
| DIPCEL-ACDISOL | 57.031 | 0.527 | 0.643 |
| I | 55.914 | 0.527 | 0.643 |
| II | 55.713 | 0.514 | 0.643 |
| III | 53.130 | 0.527 | 0.644 |
| IV | 57.815 | 0.508 | 0.627 |
| DIPIRONA-AVICEL | 56.698 | 0.490 | 0.612 |
| DIPAVI-ACDISOL | 56.162 | 0.483 | 0.611 |
| V | 55.099 | 0.520 | 0.642 |
| VI | 56.162 | 0.517 | 0.638 |
| VII | 58.283 | 0.501 | 0.638 |
| VIII | 57.994 | 0.495 | 0.626 |

TABLA XII

Resultados de la Compresión en Máquina Stokes

| FORMULA | PESO PROMEDIO (mg) | VARIACION PESO (%) | DUREZA (kP) | ESPEJOR (mm) | FRIABILIDAD (%) |
|---------|-----------------------|-----------------------|----------------|-----------------|--------------------|
| I | 778.64 | 0.423 | 9.76 | 6.334 | 0.259 |
| II | 785.7 | 0.538 | 9.91 | 6.160 | 0.221 |
| III | 793.43 | 0.643 | 9.25 | 6.236 | 0.247 |
| IV | 803.12 | 0.484 | 10.09 | 6.271 | 0.209 |
| V | 777.71 | 0.501 | 8.5 | 6.197 | 0.484 |
| VI | 785.23 | 0.536 | 9.58 | 6.150 | 0.320 |
| VII | 798.57 | 0.781 | 8.57 | 6.279 | 0.261 |
| VIII | 800.27 | 0.608 | 9.00 | 6.269 | 0.300 |

Por otra parte, se realizaron pruebas de compresibilidad de cada fórmula en la Prensa hidráulica Carver del mismo modo que como se hizo en la parte 4.5 con las mezclas binarias. Los perfiles de compresibilidad resultantes de cada fórmula pueden observarse en las figuras 21 y 22. Un resultado interesante es que la compresibilidad de la mezcla parece incrementarse con la concentración de lubricante, hasta un cierto límite. En general puede decirse que todas las mezclas comprimieron aceptablemente y fluyeron de forma adecuada como para fabricarse de forma continua.

Los resultados de la evaluación estadística del modelo se pueden observar en el anexo 3, y una discusión de éste se puede encontrar en el capítulo siguiente. En esta discusión se tratará de establecer si existe diferencia entre la susceptibilidad a los lubricantes entre el Avicel PH 200 y la Celactosa.

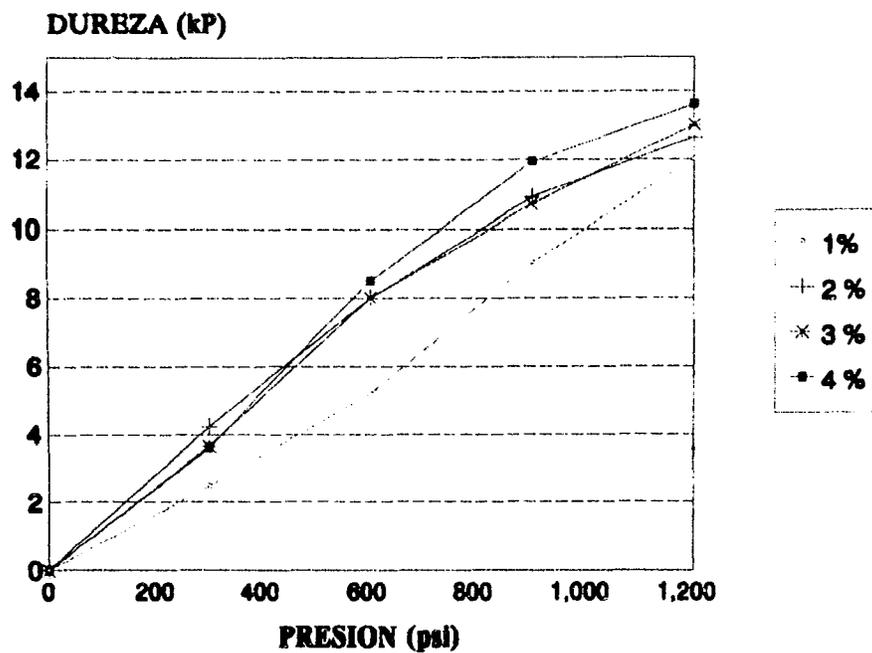


Figura 26. Perfil de compresibilidad Presión-Dureza para las cuatro fórmulas fabricadas con avicel, donde se varía la concentración de lubricante.

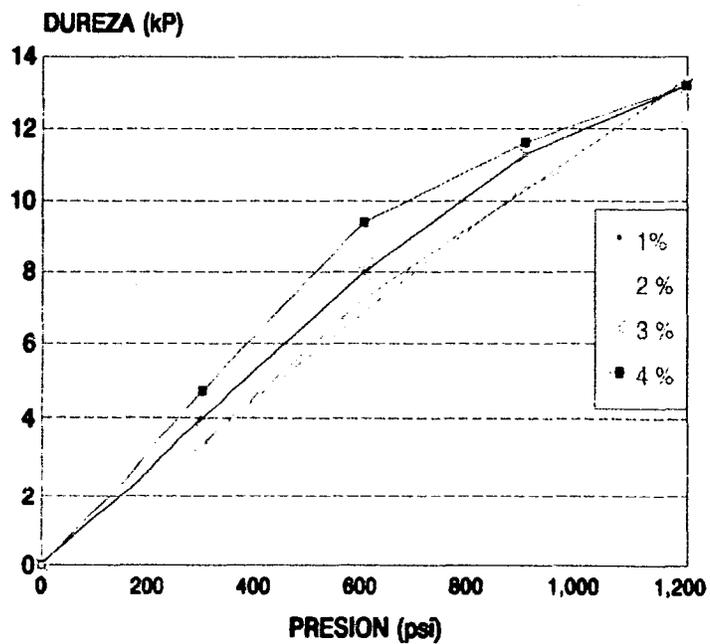


Figura 27. Perfil de compresibilidad para las formulaciones de celactosa.

DISCUSSION

DISCUSION

6.1 TIPOS DE DAPIRONA. Los datos obtenidos en la sección 5.1 muestran que la dipirona de origen chino (identificada como Scanchem) se comporta de distinta manera que las muestras de otros orígenes; estas diferencias se centran en un menor tamaño de partícula para la dipirona china, así como una mejor compresibilidad. Aunque no existen reportes de polimorfismo para este fármaco, el activo de origen chino muestra un comportamiento que recuerda a un sólido amorfo, mientras que las dipironas mexicana y de la India tienen un comportamiento de sólido cristalino.

Como se menciona en los *Antecedentes*, los cristales de forma distinta a la cúbica tienen un comportamiento anisotrópico que les hace mostrar características distintas en varias direcciones a lo largo del cristal¹⁹; entre estas características se encuentra la compresibilidad, la cual no es igual en todas direcciones debido a que los sitios de enlazamiento no están uniformemente repartidos en todas direcciones. Por otro lado, los sólidos amorfos pueden considerarse como líquidos superenfriados en los cuales las moléculas están arregladas de una manera casual como lo estarían en el estado líquido, y exhiben propiedades similares en todas direcciones (su comportamiento es isotrópico); serían más fáciles de compactar pues los puntos de enlazamiento se encontrarían uniformemente repartidos. También los cristales cúbicos son isotrópicos.

No siempre es posible determinar sólo por observación si un sólido es amorfo y cristalino. Una manera de dilucidar este hecho es mediante el uso de difracción de rayos X combinado con un análisis de calorimetría diferencial de barrido, que podría indicarnos si los tres tipos de dipironas tienen el mismo arreglo cristalino, comportamiento fisicoquímico, o no.

Aunque la dipirona china es mas compresible, también su flujo es mas pobre que el de los otros tipos de dipirona, por lo que es menos susceptible de utilizarse en una fórmula por compresión directa. Por otra parte, diversos lotes de dipirona china recibidos por la compañía del autor entre 1989 y 1991 llegaron contaminados con partículas metálicas o de otros tipos, por lo que su importación se canceló. Esto nos dejó solamente con dos opciones de dipirona, ambas con propiedades similares de acuerdo a la evidencia estadística del anexo I. Puesto que la dipirona importada de la India (identificada en las tablas como Sashun) es mas barata, y por las razones de compresibilidad ya explicadas en la sección de *Resultados*, se utilizará en todo el resto de este trabajo, con preponderancia sobre la dipirona de Quimica Hoescht.

6.2 EVALUACIÓN DE LAS MEZCLAS. De acuerdo a la metodología ya descrita en el apartado 4.5, se observan diferencias significativas entre las mezclas fabricadas con celactosa y las realizadas con avicel, con respecto a la concentración de dipirona. Sin embargo, una cuestión que queda por dilucidar es si la celactosa es mejor excipiente que el avicel. Para esto, debemos definir cómo definiríamos al mejor excipiente.

Para nuestros fines, consideraremos mejor excipiente a aquel que, al ser combinado con la dipirona, se vea menos afectado en sus propiedades de flujo y de compresibilidad que el otro excipiente, es decir, el que tenga mayor potencial de carga. En la figura 25 se observa una gráfica realizada para determinar cuál de los excipientes tiene mejor potencial de carga. Puede verse que las mezclas realizadas con celactosa conservan mas las propiedades del excipiente que las mezclas de avicel, en lo que respecta a la dureza. Una gráfica del ángulo de reposo contra la concentración de dipirona muestra que con avicel se pueden obtener menores ángulos de reposo. (Figura 28).

6.3 ANÁLISIS DEL MODELO. En el anexo 2 se muestra el análisis estadístico de los datos obtenidos hasta la compresión de muestras binarias, analizados bajo un modelo factorial completo con 10 repeticiones. Para obtener este análisis se consideró que la dureza del compactado

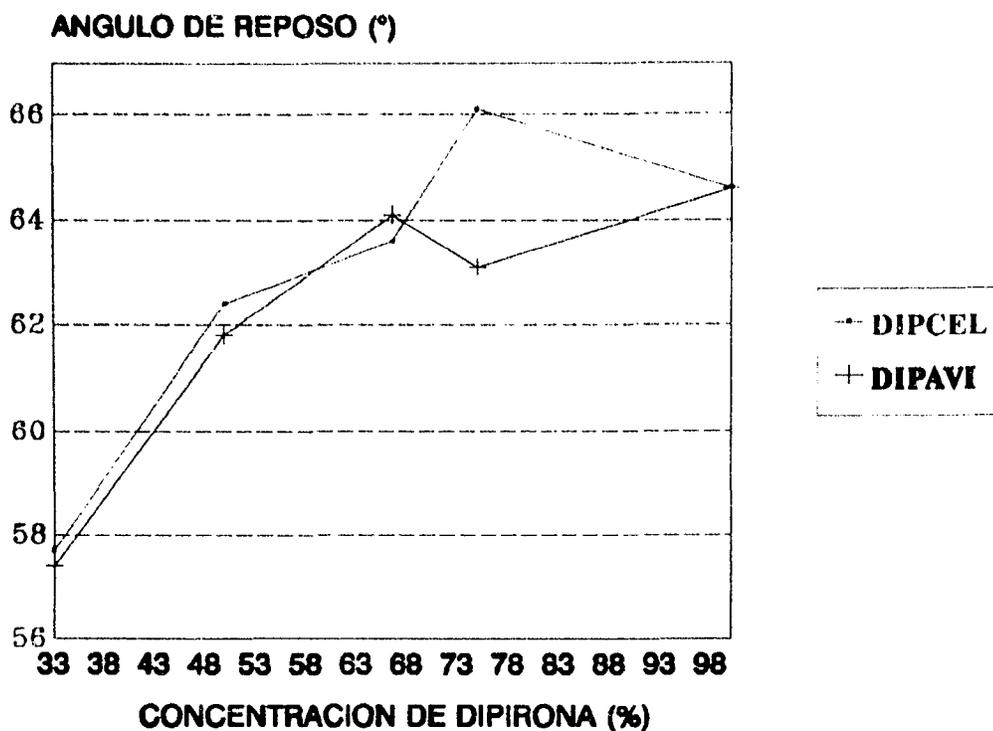


Figura 28. Comparación de ángulos de reposo obtenidos con mezclas binarias de Celactosa y Avicel.

dependía de los siguientes factores: el tipo de excipiente (celactosa o avicel), simbolizado por **A**; la presión de compactación, llamada **P**; la concentración de dipirona medida como fracción en peso, llamada **D**; y, finalmente, las interacciones entre éstos. Durante el proceso estadístico de modelización se consideró primero el siguiente modelo general:

$$DUR = A P D A * P A * D P * D A * P * D$$

donde **A** toma el valor de 1 cuando es celactosa y 2 cuando es avicel; de este modelo se fueron excluyendo variables e interacciones con el fin de obtener un modelo con un alto coeficiente de correlación, que explicara la mayor parte de las variaciones del modelo. Los resultados condensados de este proceso de modelización pueden encontrarse en la siguiente tabla, y los

detalles se pueden encontrar en los anexos 2.3 y 4, incluyendo un análisis de componentes principales que ayudó a determinar que variables e interacciones eran susceptibles de influir en la variable de respuesta y cuales no.

TABLA XIII

Resultados del proceso de modelización: coeficientes de las variables e interacciones por cada modelo.

| MODELO | INTERCEPTO | A | P | D | A*P | A*D | P*D | A*P*D | P*P | D*D | R ² |
|--------|------------|---------|---------|----------|-----------|--------|----------|----------|-------------|---------|----------------|
| 1 | 3.6520 | -0.0067 | 0.0145 | -4.3784 | 0.0003 | 0.1793 | -0.0191 | -0.014 | | | 0.8094 |
| 2 | 4.2417 | -0.3396 | 0.0149 | -1.1384 | | | -0.0139 | | | | 0.8077 |
| 3 | 10.0046 | -0.4201 | 0.0063 | -16.0820 | | | | | | | 0.7382 |
| 4 | 10.0369 | | 0.0063 | -10.0820 | | | | | | | 0.7341 |
| 5 | 8.8901 | | 0.01972 | -24.7812 | 0.000193 | 0.0920 | -0.0107 | -0.0016 | -0.0000036 | 17.6703 | 0.8724 |
| 6 | 8.8922 | | 0.01972 | -24.6490 | 0.0004985 | | -0.01086 | -0.0015 | -0.0000363 | 17.6717 | 0.8724 |
| 7 | 8.8750 | | 0.02046 | -24.5974 | | | -0.01183 | -0.00086 | -0.00000363 | 17.6171 | 0.8721 |

TABLA XIV

Resultados del proceso de modelización: Probabilidad (Pr > |T|) de los coeficientes en la prueba t de Student (H₀ = Parámetro = 0), así como Coeficiente de Variación (CV) por cada modelo.

| MODELO | INTERCEPTO | A | P | D | A*P | A*D | P*D | A*P*D | P*P | D*D | CV |
|--------|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1 | 0.0093 | 0.9958 | 0.0601 | 0.6345 | 0.8632 | 0.9222 | 0.0020 | 0.5256 | | | 21.744 |
| 2 | 0.0001 | 0.1239 | 0.0601 | 0.2157 | | | 0.0001 | | | | 21.791 |
| 3 | 0.0001 | 0.0362 | 0.0021 | 0.0001 | | | | | | | 25.392 |
| 4 | 0.0001 | | 0.0001 | 0.0001 | | | | | | | 24.508 |
| 5 | 0.0001 | | 0.0991 | 0.0001 | 0.3446 | 0.8532 | 0.0001 | 0.0783 | 0.0081 | 0.0001 | 17.840 |
| 6 | 0.0001 | | 0.0001 | 0.0001 | 0.7427 | | 0.0001 | 0.0114 | 0.0001 | 0.0001 | 17.823 |
| 7 | 0.0001 | | 0.0001 | 0.0001 | | | 0.0001 | 0.0005 | 0.0001 | 0.0001 | 17.821 |

De este proceso se tomaron dos modelos con mayor coeficiente de correlación R^2 , uno considerando interacciones cuadráticas y otro sin considerar estas interacciones, tratando de obtener el modelo mas simple posible. Estos modelos fueron analizados como se describe a continuación.

6.4 ANALIZANDO IMPLICACIONES DEL MODELO 1. En su versión completa, este modelo considera todas las variables sin interacciones cuadráticas, y es el siguiente:

$$\begin{aligned}
 DUR = & 3.6520 kp - 0.00667 A [kp] + 1.3784 D [kp/frac Dip] \\
 & + 0.000268 A * P [kp/psi] + 0.179285 A * D [kp/frac. Dip] \\
 & - 0.01092 D * P - 0.001423 A * P * D [kp/psi. frac Dip]
 \end{aligned}$$

Las unidades de cada coeficiente están entre corchetes. Cuando se utiliza celactosa, $A = 1$ y la ecuación se simplifica a lo siguiente:

$$\begin{aligned}
 DUR = & 3.6520 - 0.00667 - 1.3784 D + 0.179285 D + \{0.01451 + 0.000268 \\
 & 0.01092 D - 0.001423 D\} P
 \end{aligned}$$

Reagrupando y simplificando queda lo siguiente

$$DUR = (3.6453 - 1.1991 D) + (0.0148 - 0.0123 D) P = I' + K' P$$

Es decir, el modelo predice una línea recta con intercepto I' y pendiente K' . Los valores de I' y K' dependen de la concentración de dipirona en la mezcla, D , de modo que se puede hacer una tabla de valores como la siguiente:

| <i>Concentración Dipirona (D)</i> | <i>I' [kp]</i> | <i>K' [kp/psi]</i> |
|---------------------------------------|----------------|--------------------|
| 0.33 | 3.2496 | 0.0107 |
| 0.50 | 3.0458 | 0.0087 |
| 0.67 | 2.8419 | 0.0066 |
| 0.75 | 2.7460 | 0.0056 |
| 1.00 | 2.4462 | 0.0025 |

Cuando el excipiente es avicel, A = 2 y el modelo, de manera semejante, se simplifica a:

$$DUR = (3.6387 - 1.0198 D) + (0.0150 - 0.0138 D) P = I'' + K'' P$$

Y también se pueden tabular los valores de I'' y K'' en función de la concentración de dipirona:

| <i>Concentración Dipirona (D)</i> | <i>I'' [kp]</i> | <i>K'' [kp/psi]</i> |
|---------------------------------------|-----------------|---------------------|
| 0.33 | 3.3022 | 0.0104 |
| 0.50 | 3.1288 | 0.0081 |
| 0.67 | 2.9554 | 0.0058 |
| 0.75 | 2.8739 | 0.0047 |
| 1.00 | 2.6189 | 0.0012 |

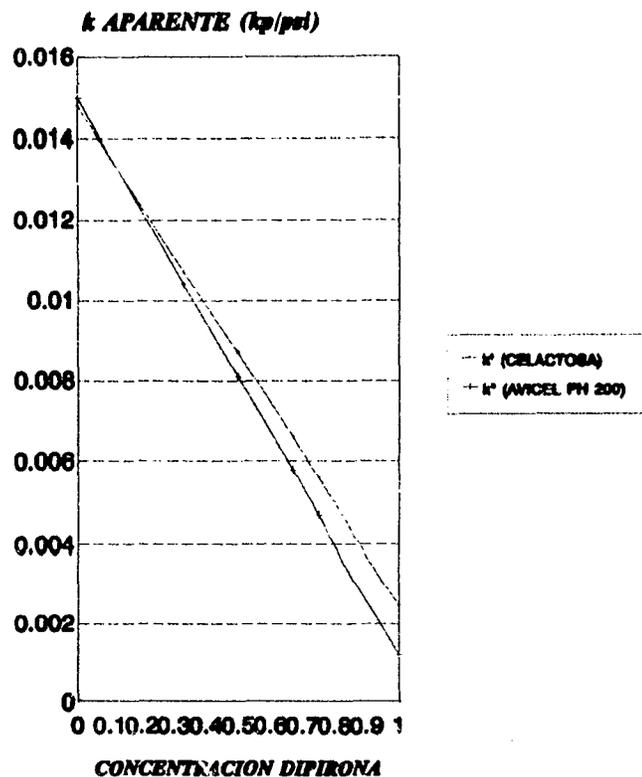
Una de las principales deducciones de este modelo es una manera de evaluar la capacidad de carga. En efecto, de las ecuaciones

$$Celactosa \quad K' = 0.0148 - 0.0123 D$$

$$Avicel \quad K'' = 0.0150 - 0.0138 D$$

Podemos definir una constante llamada *capacidad de carga específica* C_{ce} que se definiría como la pendiente de estas ecuaciones y tiene unidades de $\text{kp/psi} \times \text{fracción de dipirona}$. En este caso, el parámetro tiene valores negativos.

Cuanto mayor sea la capacidad de carga específica de un excipiente (ver figura 25), mayor será la dureza de un compactado a una concentración dada de dipirona, y por lo tanto más podrá diluirse el principio activo en el excipiente. En este caso, la celactosa tiene mayor capacidad de carga en términos reales ($-0.0123 \text{ kp/psi fracción activo}$) que el avicel ($-0.0138 \text{ kp/psi} \times \text{fracción activo}$). La relación es aproximadamente 1.12 : 1.00, por lo cual la diferencia es ligera (ver Fig. 29).



Una forma de demostrar que el excipiente es la causa de la diferencia de las pendientes, es desglosar lo que matemáticamente significa ésta. A partir del modelo puede deducirse que:

$$C_{ce} = \frac{dk}{dD} = \frac{-0.01092}{-0.001423 A}$$

donde A es el término arbitrario definido como 1 para celactosa y 2 para avicel, y por lo tanto realmente la pendiente depende del excipiente utilizado. Este es un modelo sencillo que puede usarse para definir una capacidad de carga relativa entre dos excipientes.

6.5 ANALIZANDO IMPLICACIONES DEL MODELO 7. Este modelo implica interacciones cuadráticas y por lo tanto es un modelo ligeramente mas complicado que el anterior, aunque mas completo, pues explica una curvatura que el modelo 1 no puede explicar. Su expresión es la siguiente:

$$DUR = 8.8780 + 0.02046 P - 24.5924 D - 0.01183 P*D - 0.00086 P*D*A - 0.00000363 P*P + 17.6171 D*D$$

Cuando se utiliza celactosa, A=1 y el modelo se simplifica a

$$DUR = 8.8780 + 0.02046 P - 24.5924 D - 0.01269 P D - 0.00000363 P^2 + 17.6171 D^2$$

Este modelo no es tan sencillo como el anterior porque involucra dos variables, una cuadrática, y es necesario analizar los distintos casos que suceden cuando se varía la concentración de dipirona.

1) Cuando D = 0.33

$$DUR = 2.6810 + 0.0163 P - 0.00000363 P^2 \quad \text{Ecuación 2º orden}$$

$$\left(\frac{\delta(DUR)}{\delta P}\right)_{D.A} = 0.0163 - 0.00000726 P$$

$$\left(\frac{\delta^2(DUR)}{\delta P^2}\right)_{D.A} = -7.26 \times 10^{-6} \text{ kp / psi}^2$$

2) Cuando D = 0.50

$$DUR = 0.9861 + 0.0141 P - 0.00000363 P^2$$

$$\left(\frac{\delta(DUR)}{\delta P}\right)_{D.A} = 0.0141 - 0.00000726 P$$

$$\left(\frac{\delta^2(DUR)}{\delta P^2}\right)_{D.A} = -7.26 \times 10^{-6} \text{ kp / psi}^2$$

3) Cuando D = 0.66

$$DUR = 0.3128 + 0.0120 P - 0.00000363 P^2 \quad \text{Ecuación 2º orden}$$

$$\left(\frac{\delta(DUR)}{\delta P}\right)_{D.A} = 0.0120 - 0.00000726 P$$

$$\left(\frac{\delta^2(DUR)}{\delta P^2}\right)_{D.A} = -7.26 \times 10^{-6} \text{ kp / psi}^2$$

4) Cuando D = 0.75

$$DUR = 0.3433 + 0.0110 P - 0.00000363 P^2 \quad \text{Ecuación 2º orden}$$

$$\left(\frac{\delta(DUR)}{\delta P}\right)_{D,A} = 0.0110 - 0.000810726 P$$

$$\left(\frac{\delta^2(DUR)}{\delta P^2}\right)_{D,A} = -7.26 \times 10^{-6} \text{ kp/psi}^2$$

Para A= 1 (celactosa), concentrando resultados

| (D) | Intercepto | P | P |
|------|------------|--------|-----------------------|
| 0.33 | 2.6010 | 0.0163 | 3.63×10^{-6} |
| 0.50 | 0.9861 | 0.0141 | 3.63×10^{-6} |
| 0.67 | 0.3128 | 0.0120 | 3.63×10^{-6} |
| 0.75 | 0.3433 | 0.0110 | 3.63×10^{-6} |

El coeficiente de P es $0.02046 - 0.01183 D - 0.00086 DA$ o $0.02046 - (0.01183 + 0.00086 A) D$, de donde se deduce que A tiene influencia sobre el coeficiente de P. Si A es celactosa (1), los coeficientes son mayores que cuando se trata de avicel (2). Además, el coeficiente es una función lineal de D.

Para A = 2 (Avicel)

$$DUR = 8.8780 + 0.02046 P - 24.5924 D - 0.0136 P D - 0.00000363 P^2 + 17.6171 D^2$$

1) Cuando D = 0.33

$$DUR = 2.6815 + 0.0160 P - 0.00000363 P^2 \quad \text{Ecuación 2º orden}$$

$$\left(\frac{\delta(DUR)}{\delta P} \right)_{D,A} = 0.0160 - 0.00000726 P$$

$$\left(\frac{\delta^2(DUR)}{\delta P^2} \right)_{D,A} = -7.26 \times 10^{-6} \text{ kp / psi}^2$$

2) Cuando D = 0.50

$$DUR = 0.9861 + 0.0137 P - 0.00000363 P^2$$

$$\left(\frac{\delta(DUR)}{\delta P} \right)_{D,A} = 0.0137 - 0.00000726 P$$

$$\left(\frac{\delta^2(DUR)}{\delta P^2} \right)_{D,A} = -7.26 \times 10^{-6} \text{ kp / psi}^2$$

3) Cuando D = 0.66

$$DUR = 0.3128 + 0.0114 P - 0.00000363 P^2$$

$$\left(\frac{\delta(DUR)}{\delta P} \right)_{D,A} = 0.0114 - 0.00000726 P$$

$$\left(\frac{\delta^2(DUR)}{\delta P^2} \right)_{D,A} = -7.26 \times 10^{-6} \text{ kp / psi}^2$$

4) Cuando D = 0.75

$$DUR = 0.3433 + 0.0103 P - 0.00000363 P^2$$

$$\left(\frac{\delta(DUR)}{\delta P} \right)_{D,A} = 0.0103 - 0.00000726 P$$

$$\left(\frac{\delta^2(DUR)}{\delta P^2} \right)_{D,A} = -7.26 \times 10^{-6} \text{ kp / psi}^2$$

Concentrando datos

| (D) | Intercepto | P | P |
|------|------------|--------|-----------------------|
| 0.33 | 2.6815 | 0.0160 | 3.63×10^{-6} |
| 0.50 | 0.9861 | 0.0137 | 3.63×10^{-6} |
| 0.67 | 0.3128 | 0.0114 | 3.63×10^{-6} |
| 0.75 | 0.3433 | 0.0103 | 3.63×10^{-6} |

Del mismo modo que en el modelo lineal, al graficar el coeficiente de P contra D obtenemos las ecuaciones:

$$\text{Celactosa} \quad K' = 0.02046 - 0.0126 D$$

$$\text{Avicel} \quad K'' = 0.02046 - 0.0136 D$$

Podemos definir la capacidad de carga específica C_{ce}^2 cuyas unidades serían $\text{kp/psi} \times$ fracción de dipirona. Comparando resultados:

| | C_{cc}^1 | C_{cc}^2 |
|-----------|------------|------------|
| Celactosa | -0.0123 | -0.0126 |
| Avicel | -0.0138 | -0.0136 |

Vemos que las constantes son muy parecidas. De una u otra forma obtenemos algo que puede servir como una comparación de tipo cuantitativo entre la capacidad de carga de celactosa y avicel. Consideramos que este parámetro puede ser usado para diferenciar entre la capacidad de carga de dos excipientes dados, puesto que este valor depende del excipiente.

Igualando las derivadas parciales de las ecuaciones anteriores a cero se puede obtener la presión a la cual la dureza alcanza un máximo, y después aplicar este valor a la ecuación original para obtener el valor de esa dureza máxima. Esto puede tener importancia cuando se desea obtener un valor dado de dureza y se desea ver si una mezcla en particular lo soporta.

6.6 DIAGNOSTICO ESTADISTICO DEL MODELO 7. Ya que el modelo cuadrático reducido número 7 parecía muy adecuado, se hicieron diversas pruebas de diagnóstico estadístico utilizando el programa SAS versión 7 y otro software estadístico llamado Design Expert^(R) versión 4.0 (Stat-Ease, USA). Primeramente se graficaron las superficies de respuesta predichas por el modelo para mezclas de Celactosa (Figuras 30a y 30b) y de Avicel (Figuras 31a y 31b). Se realizó también el análisis de los residuos del modelo y se comprobó que éstos siguen la distribución normal (Figura 32). También se graficaron los residuos contra el orden de corrida (Figura 33) y no se observó estructura entre ellos. Por lo tanto, se deduce que el modelo estadísticamente es adecuado.

| Evaluación de Contorno | | |
|------------------------|--------|--------|
| Predicción | | 7.887 |
| 95% | Mínimo | 6.032 |
| | Máximo | 10.70 |
| C.I. | | |
| SE media | | 0.1698 |
| SE pred | | 1.433 |
| X | | 0.6719 |
| Y | | 918.3 |

$$Y = P \quad X = D$$

Constante:
A = 1.000

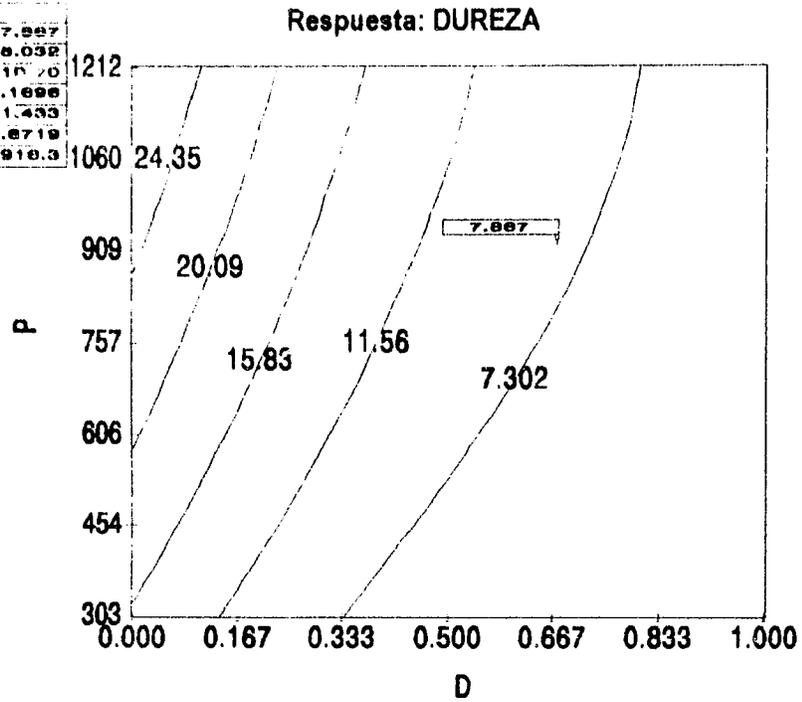


Figura 30 a). Superficie de respuesta bidimensional (gráfico de contorno) para mezclas de Dipirona/Celactosa, con predicción de un punto.

| PREDICCIÓN DE RESPUESTA | | |
|-------------------------|--------|--------|
| Predicción | | 7.888 |
| 95% | Mínimo | 6.019 |
| | Máximo | 10.69 |
| C.I. | | |
| SE media | | 0.1693 |
| SE pred | | 1.433 |
| X | | 0.6748 |
| Y | | 921.2 |

$$Y = P \quad X = D$$

Constante:
A = 2.000

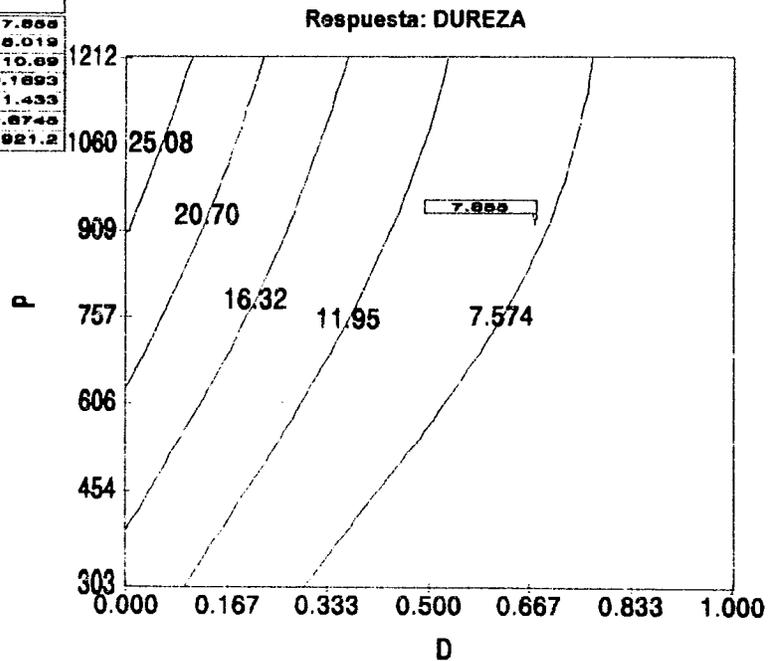


Figura 31a. Gráfica de contorno para mezclas Dipirona/Avicel, con predicción de un punto.

Figura 30 b)

SUPERFICIE DE RESPUESTA PARA MEZCLAS BINARIAS DE CELACTOSA/DIPIRONA USANDO EL MODELO 7

$$DUR = 8.8780 + 0.02046 P - 24.5924 D - 0.01269 PD - 3.63 \times 10^{-6} P^2 + 17.6171 D^2$$

DUR

28.34

19.05

9.76

0.46

1212

808

P

404

0 0.00

0.33

D

0.67

1.00

73

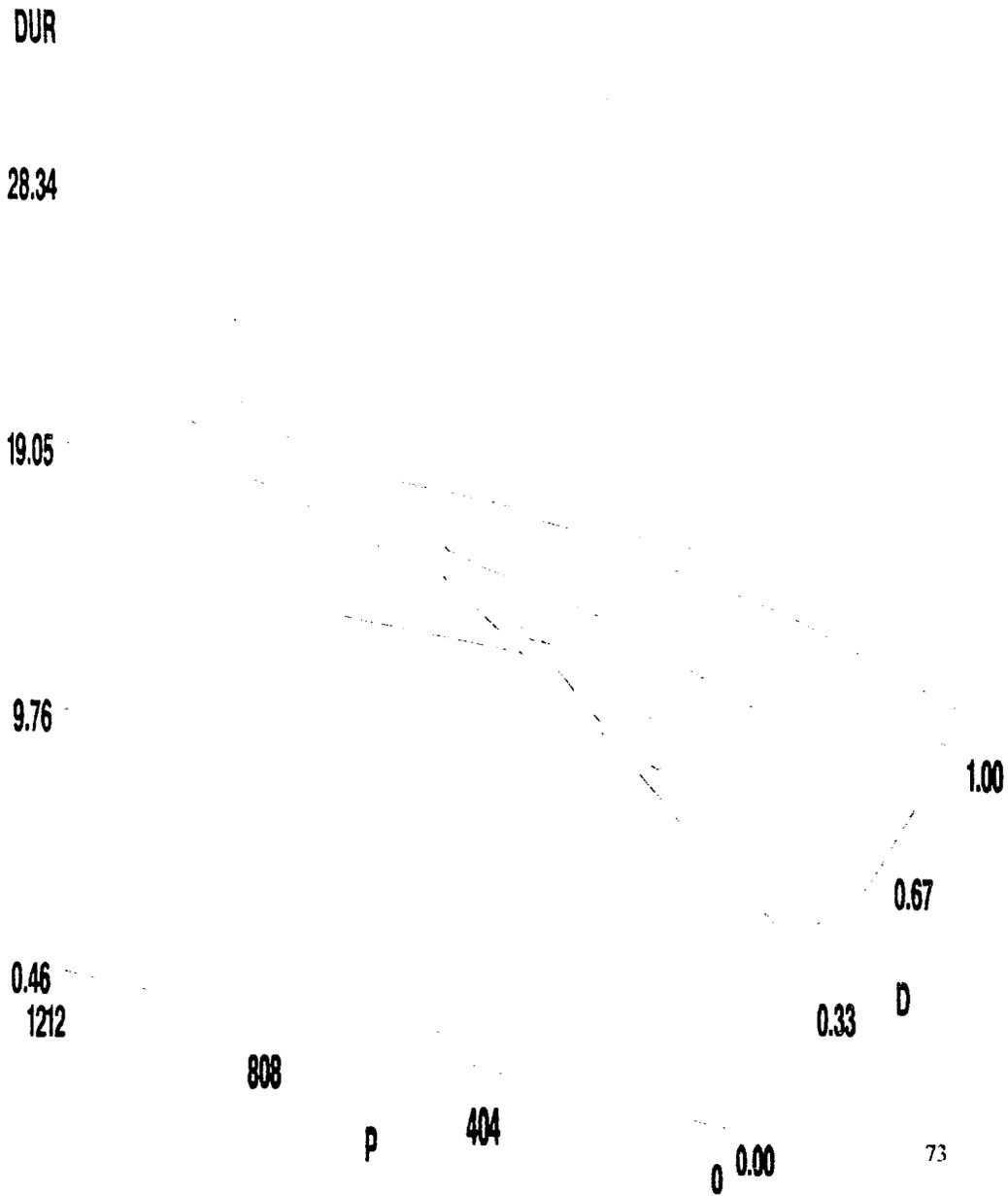
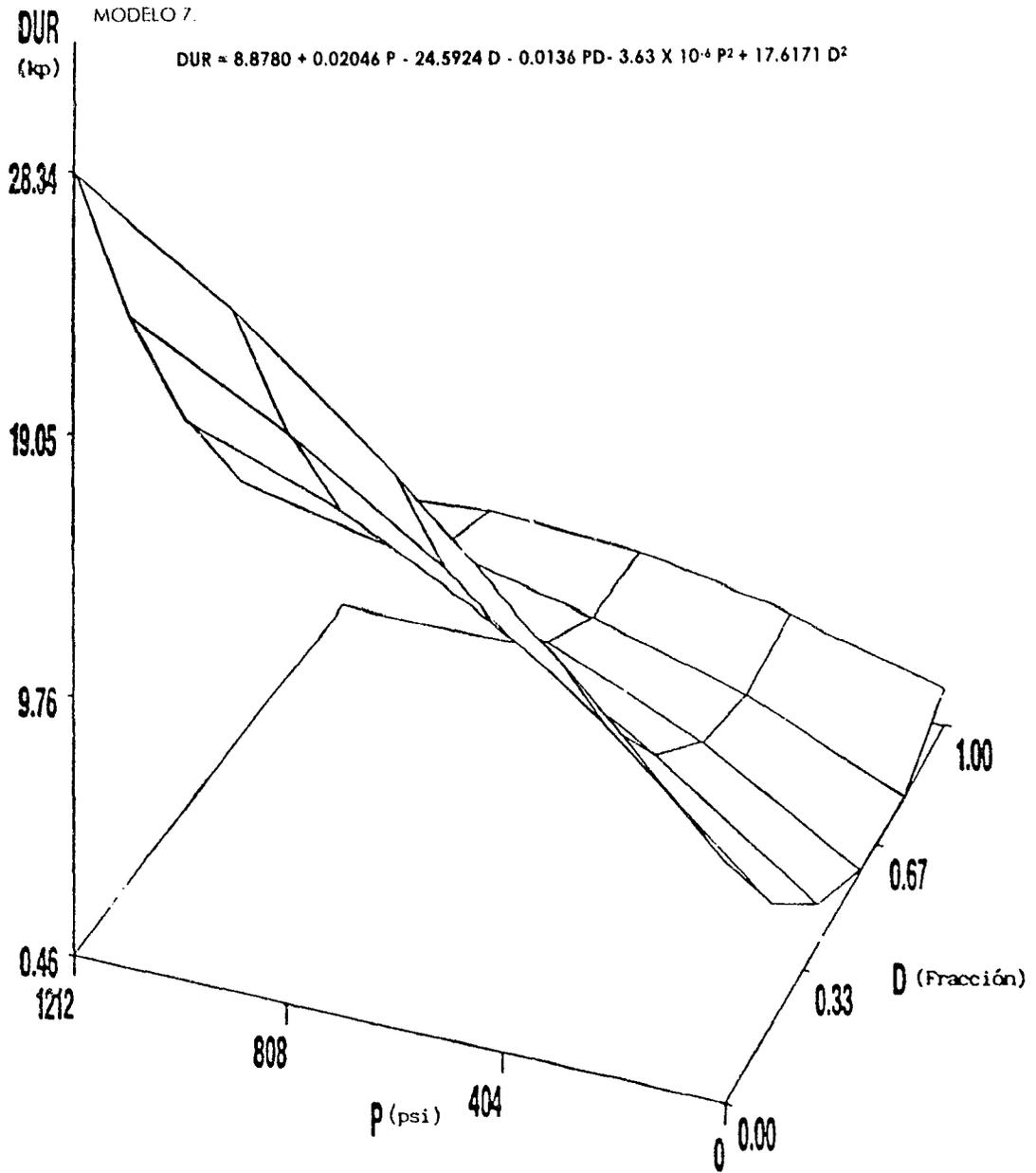


Figura 31 b)

SUPERFICIE DE RESPUESTA PARA MEZCLAS BINARIAS DE AVICEL PH 200/DIPIRONA USANDO EL MODELO 7.



Modelo:
Cúbico Reducido

Respuesta: DUR

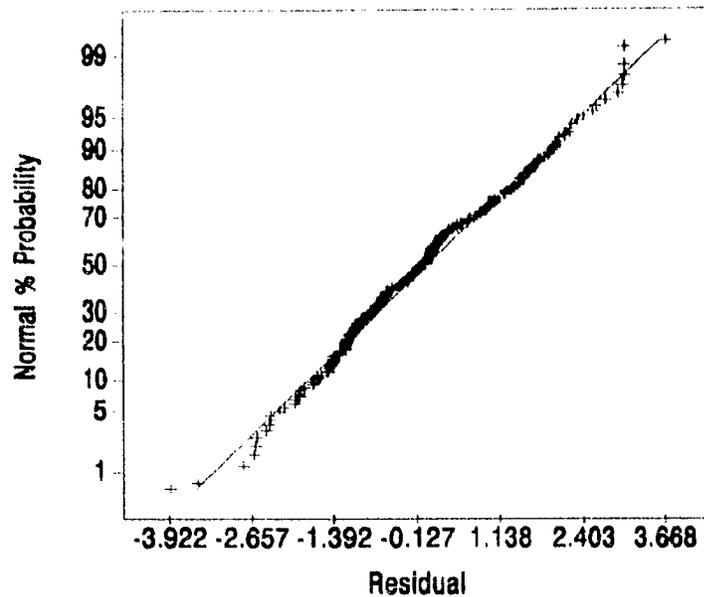


Figura 32. Gráfica de probabilidad normal para los residuos del modelo 7.

En las figuras siguientes (34 a 41) se comparan los valores originales de dureza de cada mezcla con las predichas por el modelo. Se observan diferencias entre estos datos, algunas debidas a errores experimentales.

Todo lo anterior nos hace tener bases para decir que la Celactosa tiene mayor capacidad de carga que el Avicel PH 200, cuando se realizan mezclas binarias de fármaco-excipientes.

6.7 ELECCIÓN DE LA MEZCLA PARA LA SIGUIENTE FASE. En base a todos los datos recogidos, se decidió utilizar una concentración de dipirona/excipiente con la máxima concentración posible de activo, con la que pudiera obtenerse una dureza adecuada, mayor a 6 kp en las condiciones probadas. Asimismo, esta concentración debería permitir la producción de tabletas con 500 mg de principio activo cuyo peso máximo fuera de 800 mg debido a la capacidad de los punzones que se utilizarían en las pruebas de compresión en máquina. En base

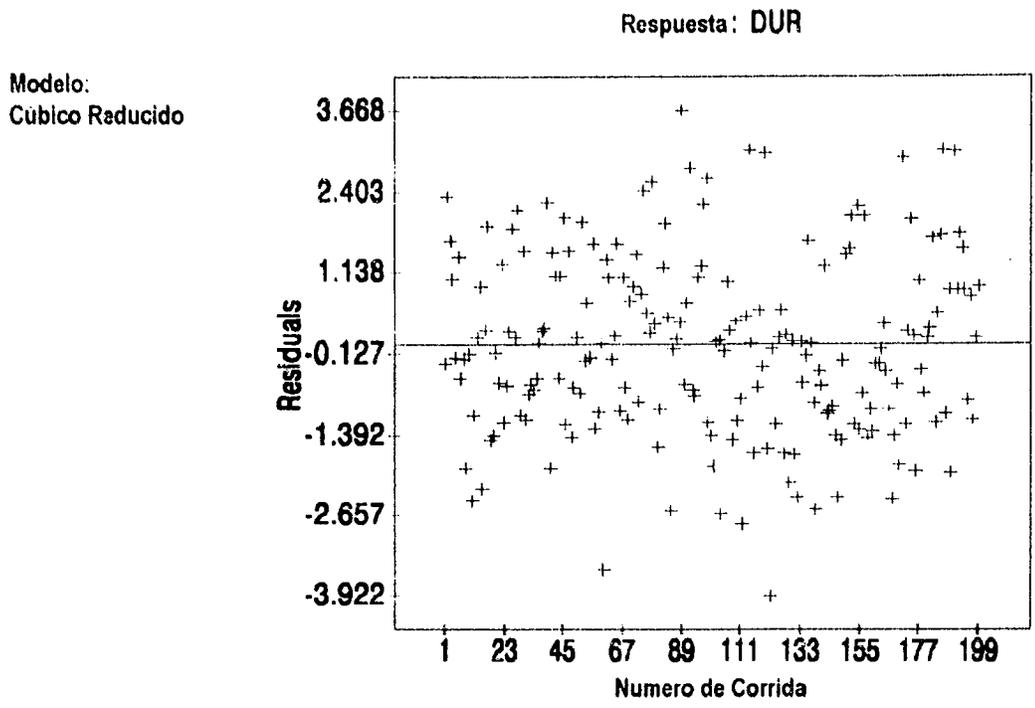


Figura 33. Residuales contra orden de corrida para el modelo 7.

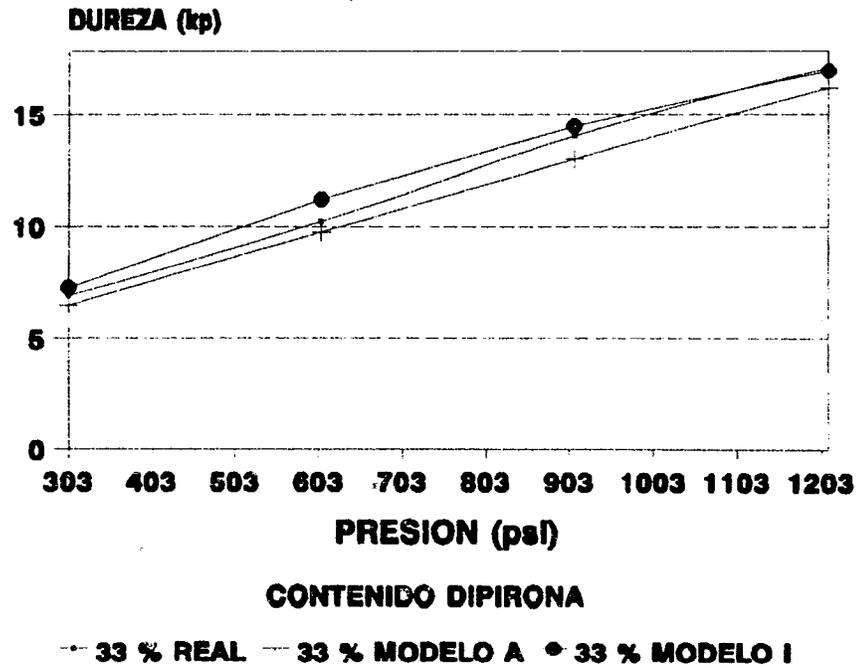


Figura 34. Comparación de los modelos con datos reales: Dipirona-Celactosa al 33 %.

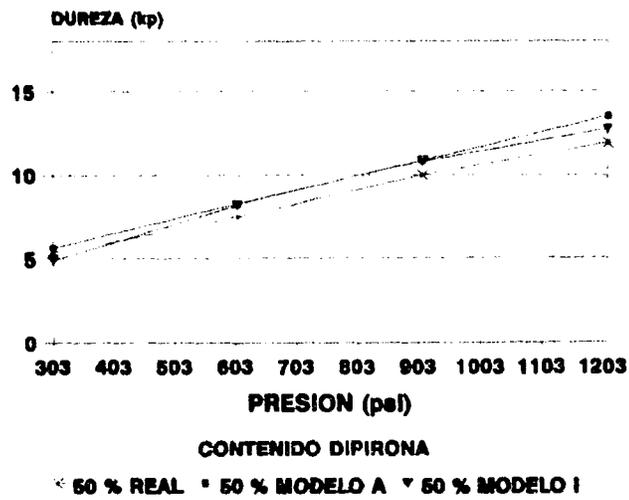


Figura 35. Comparación de modelos: Dipirona-Celactosa al 50 %.

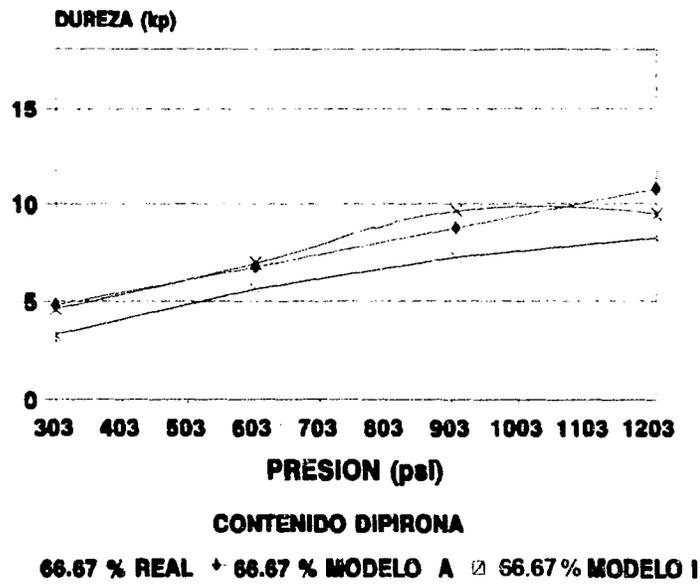


Figura 36. Comparación de modelos: Dipirona-Celactosa al 66.67 %.

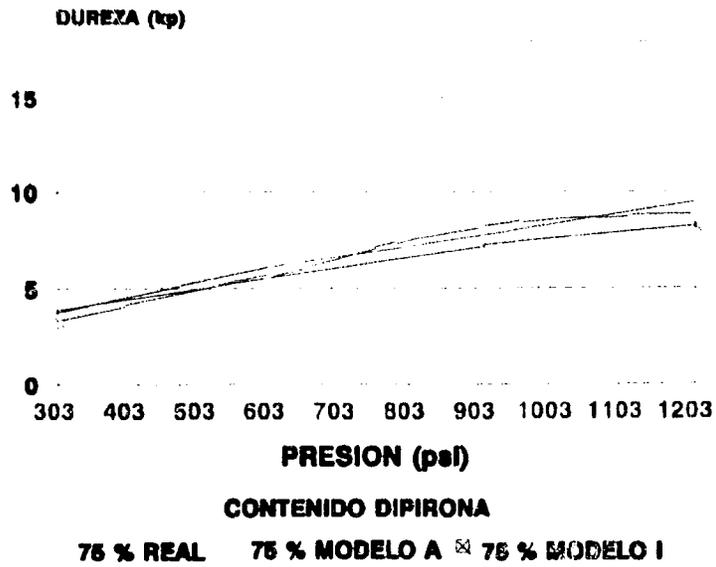


Figura 37. Comparación de modelos: Dipirona-Celactosa al 75 %.

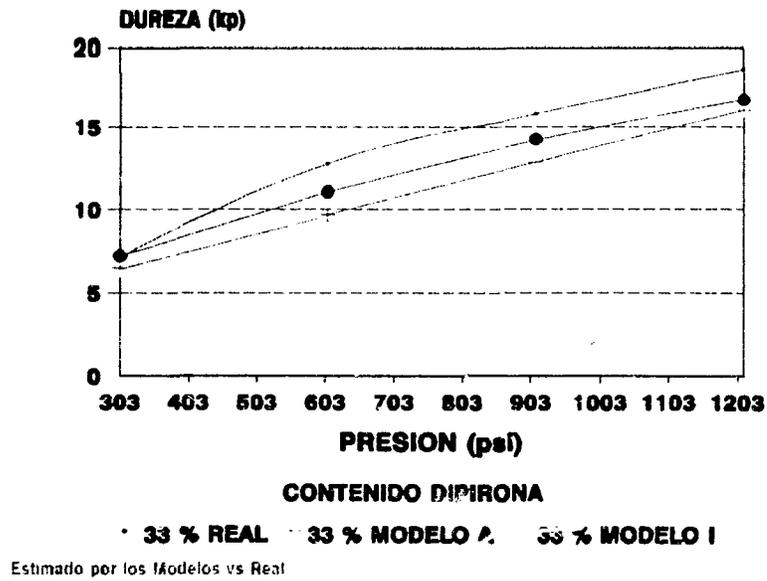


Figura 38. Comparación de modelos: Dipirona-Avicel al 33 %

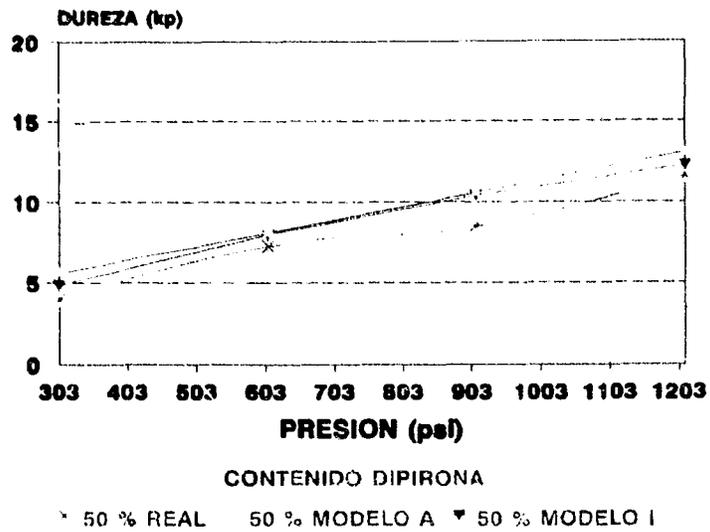


Figura 39. Comparación de modelos: Dipirona-Avicel al 50 %.

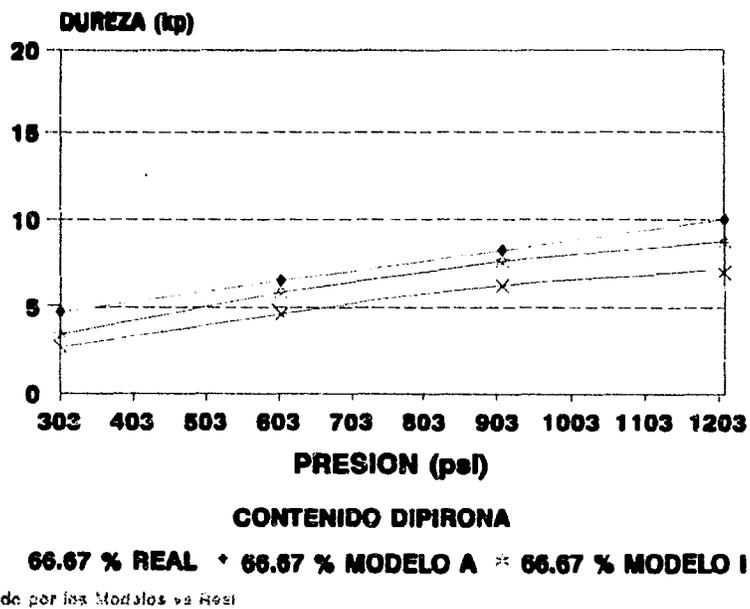
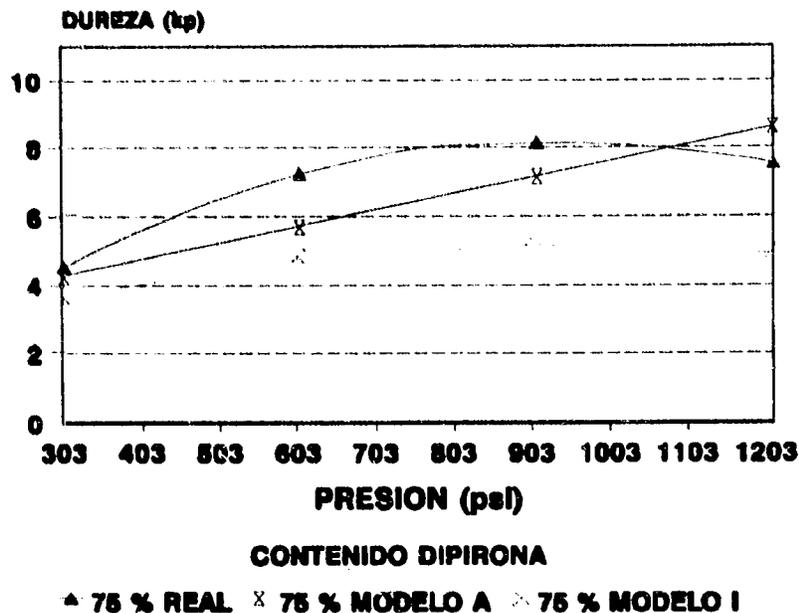


Figura 40. Comparación de modelos: Dipirona-Avicel al 66.67 %.

ESTA TESIS HA SIDO
 SALIR DE LA BIBLIOTECA



Estimado por los Modelos vs Fieal

Figura 41. Comparación de modelos: Dipirona-Avicel al 75 %.

a estos criterios y al flujo intrínseco de las mezclas, se decidió usar la concentración del 66.67 % de dipirona en ambos excipientes, por motivo de comparación. De este modo, podrían obtenerse datos sobre la susceptibilidad de ambos excipientes a los lubricantes, lo cual se observará en las siguientes secciones.

6.8 PRUEBAS DE LUBRICACIÓN Y COMPRESIÓN. En general, puede decirse que se obtuvieron 8 fórmulas susceptibles de compactarse en una máquina tableteadora. Todas las fórmulas dieron como resultado tabletas con durezas mayores a 7 kp, con friabilidades menores a 1 %, de buena apariencia y de desintegración aceptable, menor a 15 minutos. Estos resultados se pueden observar en la Tabla XII.

6.9 MODELIZACION DE DATOS DE LAS PRUEBAS CON SISTEMAS COMPLETOS. Del mismo modo que como se hizo en la sección 6.3 con las mezclas binarias, se realizó un análisis estadístico con el programa SAS buscando obtener un modelo que indicara cómo reacciona cada excipiente a la adición de lubricantes. Las variables a controlar fueron las siguientes: tipo de excipiente (*A*), Presión de compresión (*B*), y Cantidad de lubricante (*L*), siendo la Dureza (*DUR*) la variable independiente. El modelo completo adquiere la forma:

$$DUR = A P L A * P A * L P * L A * P * L P * P L * L$$

Examinando los resultados, se procedió a eliminar variables e interacciones hasta obtener el modelo mas sencillo que explicara los resultados; este proceso se resume en la tabla XI; los modelos se incluyen en el anexo 3.

TABLA XV

Resultados del proceso de modelización: coeficientes de las variables e interacciones por cada modelo, para los datos de sistemas completos.

| MODELO | INTERCEPTO | A | P | L | A*P | A*L | P*L | A*P*L | P*P | L*L | R ² |
|--------|------------|--------|---------|--------|----------|---------|---------|-----------|-------------|----------|----------------|
| i | -3.416 | 0.0247 | 0.01235 | 1.4524 | -0.00087 | -0.3465 | -0.0012 | 0.00064 | -0.00000488 | -0.01643 | 0.924988 |
| ii | -3.1084 | | 0.0193 | 1.4400 | -0.00084 | -0.3383 | -0.0012 | 0.00063 | -0.0000049 | 0.0364 | 0.924988 |
| iii | -2.9244 | | 0.0193 | 1.2581 | -0.00084 | -0.3383 | -0.0012 | 0.0006287 | 0.000004878 | | 0.924888 |

TABLA XVI

Resultados del proceso de modelización: Probabilidad ($Pr > |T|$) de los coeficientes en la prueba t de Student ($H_0 = \text{Parámetro} = 0$), así como Coeficiente de Variación (CV) por cada modelo.

| MODELO | INTERCEPTO | A | P | L | A*P | A*L | P*L | A*P*L | P*P | L*L | CV |
|--------|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| i | 0.0000 | 0.9711 | 0.0001 | 0.0030 | 0.2875 | 0.1643 | 0.0112 | 0.0339 | 0.0001 | 0.5232 | 11.551 |
| ii | 0.0001 | | 0.0001 | 0.0001 | 0.0118 | 0.0010 | 0.0001 | 0.0602 | 0.0001 | 0.5226 | 11.553 |
| iii | 0.0001 | | 0.0001 | 0.0001 | 0.0118 | 0.0009 | 0.0001 | 0.0602 | 0.0001 | | 11.522 |

Los tres modelos tienen coeficientes de correlación similares. Una de las primeras observaciones que se pueden hacer es que la mezcla lubricante tiene un efecto positivo sobre la dureza, es decir, la incrementa, e incluso tiene un mayor efecto que la presión; el otro efecto positivo lo constituye la interacción entre las tres variables, aunque este es más pequeño. En el primer modelo el tipo de excipiente parece influir de manera positiva (esto significaría que las tabletas fabricadas con Avicel tendrían más dureza) pero la prueba de hipótesis no llega a desechar la hipótesis de que este coeficiente sea 0.

6.10 DIAGNOSTICO Y ANÁLISIS DEL MODELO iii. Este modelo es el más sencillo y contiene coeficientes con alta probabilidad de ser diferentes de cero, y su expresión es la siguiente:

$$DUR = -2.9244 + 0.0193 P + 1.2581 L - 0.00084 PA - 0.3383 LA \\ - 0.0012 PL + 0.0006287 PLA - 0.000004878 P^2$$

Como en los sistemas sin lubricante, se hicieron diversas pruebas de diagnóstico estadístico utilizando el programa SAS versión 7 y el software estadístico llamado Design Expert^(R) versión 4.0. Primeramente se graficaron las superficies de respuesta predichas por el modelo para mezclas de Celactosa (Figuras 42a y 42b) y de Avicel (Figuras 43a y 43b). También se graficaron los residuos contra el orden de corrida (Figura 44) y no se observó estructura entre ellos. Se realizó también el análisis de los residuos del modelo y se comprobó que éstos siguen la distribución normal, aunque con una ligera desviación (Figura 45). Se considera que el modelo estadísticamente es adecuado. Los perfiles predichos por el modelo *iii* para ambos excipientes se observan en las figuras 46 y 47.

Nuevamente planteamos el caso cuando A = 1 (Celactosa); el modelo se simplifica a:

$$DUR = -2.9244 + 0.0193 P + 1.2581 L - 0.00084 P - 0.3383 L$$

$$\begin{aligned}
 & -0.0012 PL + 0.0006287 PL - 4.878 \times 10^{-5} P^2 \\
 = & -2.9244 + 0.0185 P + 0.9198 L - 0.0005713 PL - 4.878 \times 10^{-5} P^2
 \end{aligned}$$

CASO I. Cuando L = 1.

$$DUR = -2.0046 + 0.0179 P - 4.878 \times 10^{-5} P^2$$

Donde

$$\left(\frac{\delta(DUR)}{\delta P} \right)_{L,A} = 0.0179 - 0.00009756 P$$

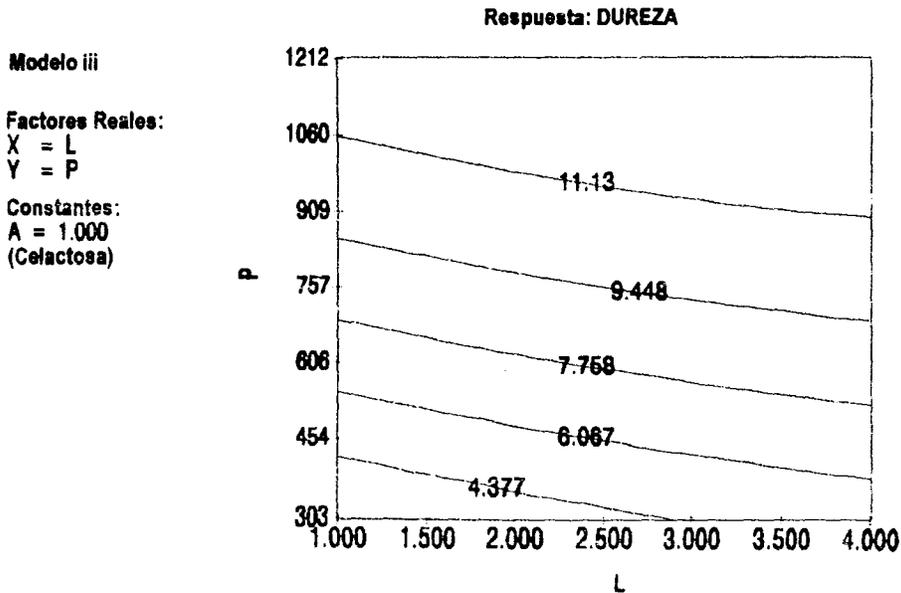
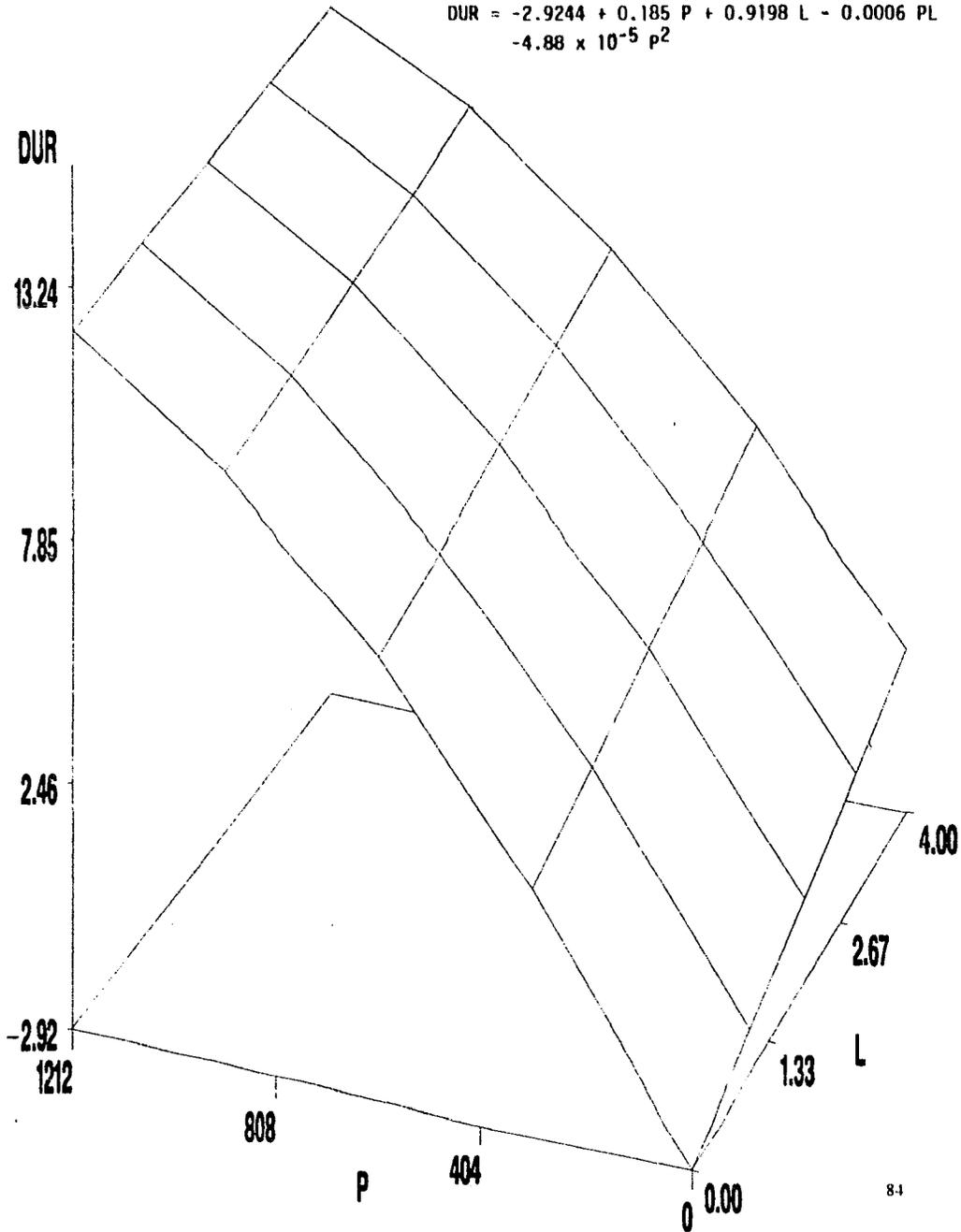


Figura 42 a). Superficie de respuesta bidimensional (gráfico de contorno) para mezclas de Dipirona/Celactosa (sistema con lubricantes).

Figura 42 b)

SUPERFICIE DE RESPUESTA PARA MEZCLAS DAPIRONA CELACTOSA CON LUBRICANTES.

$$\text{DUR} = -2.9244 + 0.185 P + 0.9198 L - 0.0006 PL - 4.88 \times 10^{-5} P^2$$



Modelo iii

Factores Reales:

X = L

Y = P

Factores Reales:

A = 2.000

(Avicel PH 200)

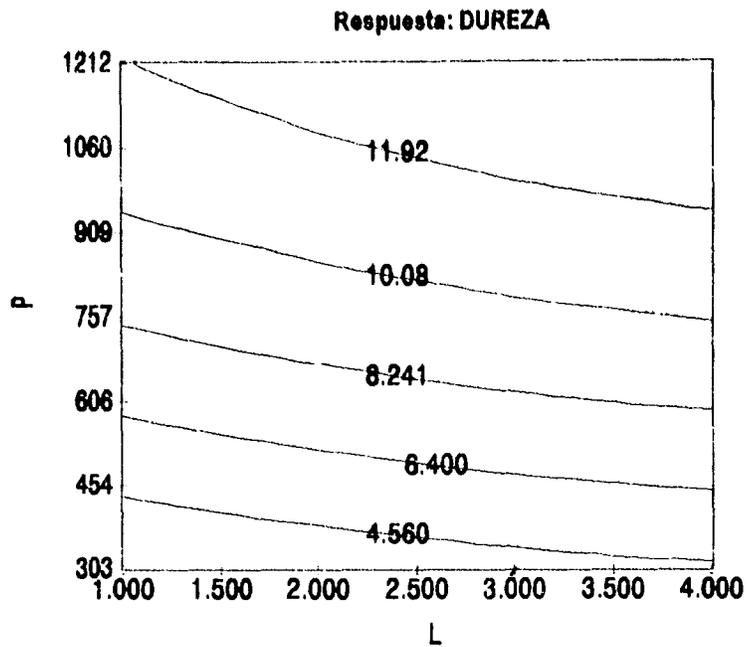


Figura 43a. Gráfica de contorno para mezclas Dipirona/Avicel, con predicción de un punto.

Modelo iii

Resposta: DUREZA

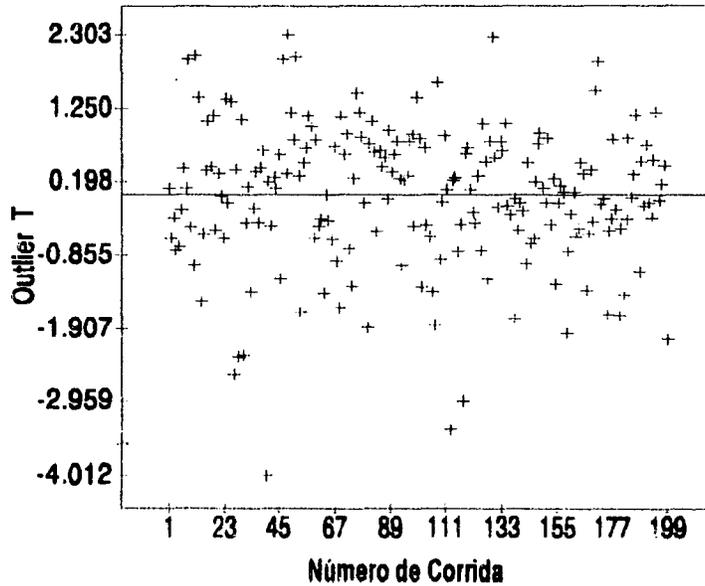
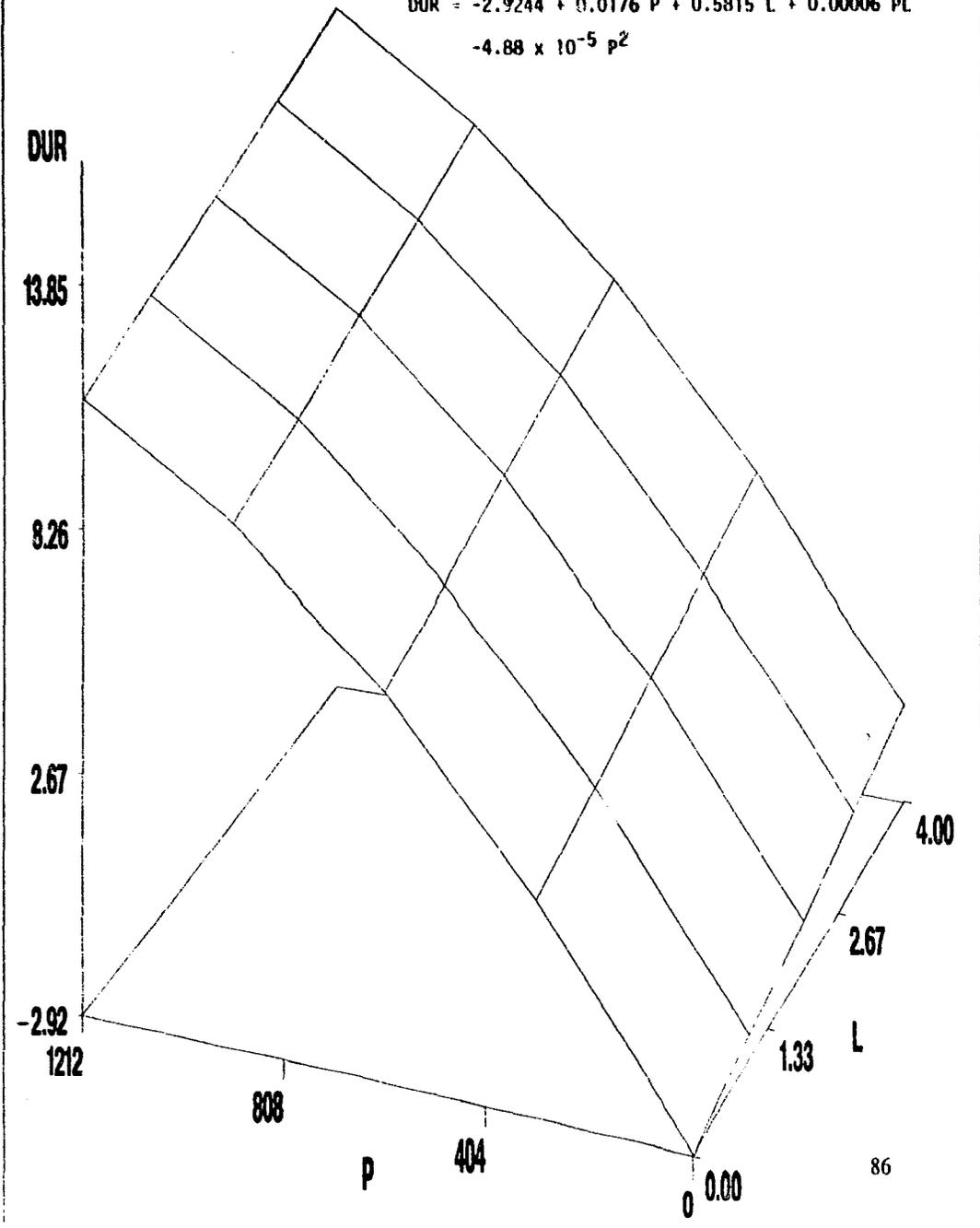


Figura 44. Gráfica de los residuales studentizados contra el orden de corrida; no existe estructura aparente.

Figura 43 b)

SUPERFICIE DE RESPUESTA PARA MEZCLAS DÍPIRONA/AVICEL PH 200 CON LUBRICANTES.

$$\text{DUR} = -2.9244 + 0.0176 P + 0.5815 L + 0.00006 PL - 4.88 \times 10^{-5} P^2$$



Modelo:
Cúbico Reducido

Respuesta: DUR

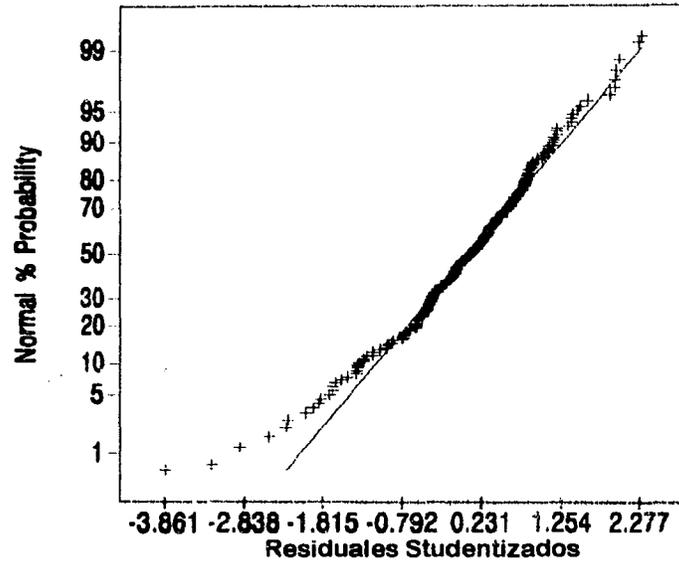


Figura 45. Gráfica de probabilidad normal para los residuos del modelo iii.

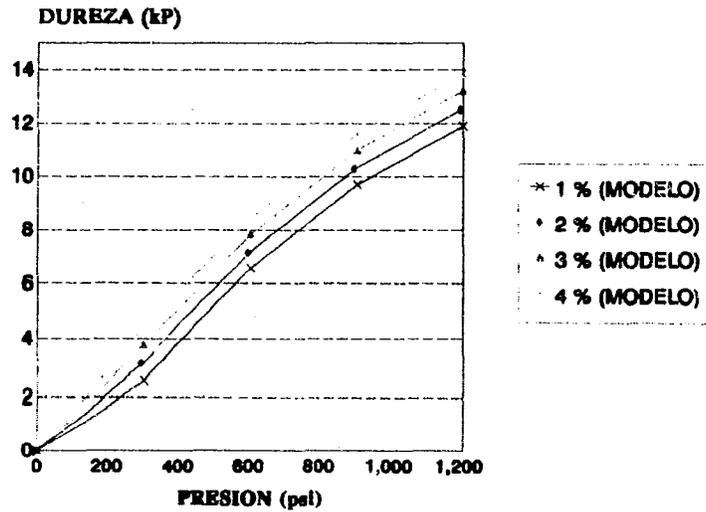


Figura 46. Perfiles de compresibilidad de las fórmulas con Avicel, como las predice el modelo.

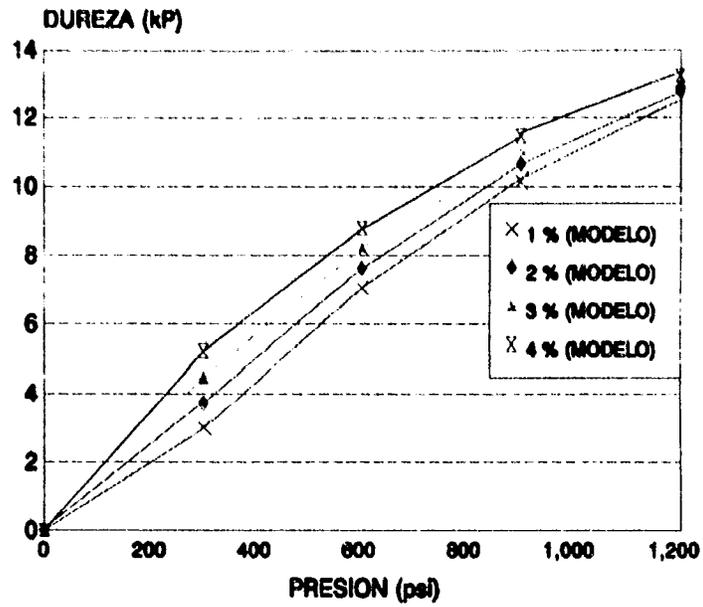


Figura 47.Perfiles de compresibilidad de las fórmulas con Celactosa, predichos por el modelo.

CASO II. Cuando $L = 2$.

$$DUR = -1.0848 + 0.0174 P - 4.878 \times 10^{-5} P^2$$

Donde

$$\left(\frac{\delta(DUR)}{\delta P} \right)_{L,A} = 0.0174 - 0.00009756 P$$

CASO III. Cuando $L = 3$.

$$DUR = -0.1650 + 0.0168 P - 4.878 \times 10^{-5} P^2$$

Donde

$$\left(\frac{\delta(DUR)}{\delta P}\right)_{L,A} = 0.0168 - 0.00009756 P$$

CASO IV. Cuando L = 4.

$$DUR = 0.7548 + 0.0162 P - 4.878 \times 10^{-5} P^2$$

Donde

$$\left(\frac{\delta(DUR)}{\delta P}\right)_{L,A} = 0.0168 - 0.00009756 P$$

Ahora, si establecemos que A = 2 (Avicel)

$$\begin{aligned} DUR &= -2.9244 + 0.0193 P + 1.2581 L - 0.00168 P - 0.6766 L \\ &\quad - 0.0012 PL + 0.0012574 PL - 4.878 \times 10^{-5} P^2 \\ &= -2.9244 + 0.0176 P + 0.5815 L + 0.0000574 PL - 4.878 \times 10^{-5} P^2 \end{aligned}$$

CASO I. Cuando L = 1.

$$DUR = -2.3429 + 0.01766 P - 4.878 \times 10^{-5} P^2$$

Donde

$$\left(\frac{\delta(DUR)}{\delta P}\right)_{L,A} = 0.01766 - 0.00009756 P$$

CASO II. Cuando L = 2.

$$DUR = -1.7614 + 0.01771 P - 4.878 \times 10^{-5} P^2$$

Donde

$$\left(\frac{\delta(DUR)}{\delta P}\right)_{L,A} = 0.01771 - 0.00009756 P$$

CASO III. Cuando L = 3.

$$DUR = -1.1799 + 0.01777 P - 4.878 \times 10^{-5} P^2$$

Donde

$$\left(\frac{\delta(DUR)}{\delta P}\right)_{L,A} = 0.01777 - 0.00009756 P$$

CASO IV. Cuando L = 4.

$$DUR = -0.5984 + 0.01783 P - 4.878 \times 10^{-5} P^2$$

Donde

$$\left(\frac{\delta(DUR)}{\delta P}\right)_{L,A} = 0.01783 - 0.00009756 P$$

Concentrando datos encontramos lo siguiente: Para Celactosa:

| (L) | Intercepto | P | P ² |
|------|------------|--------|--------------------------|
| 1.00 | -2.0046 | 0.0179 | -4.88 x 10 ⁻⁵ |
| 2.00 | -1.0848 | 0.0174 | -4.88 x 10 ⁻⁵ |
| 3.00 | -0.1650 | 0.0168 | -4.88 x 10 ⁻⁵ |
| 4.00 | 0.7548 | 0.0162 | -4.88 x 10 ⁻⁵ |

Y para Avicel:

| <i>(L)</i> | <i>Intercepto</i> | <i>mP</i> | <i>m'P²</i> |
|------------|-------------------|-----------|--------------------------|
| 1.00 | -2.3429 | 0.017657 | -4.88 x 10 ⁻⁵ |
| 2.00 | -1.7614 | 0.017715 | -4.88 x 10 ⁻⁵ |
| 3.00 | -1.1799 | 0.017772 | -4.88 x 10 ⁻⁵ |
| 4.00 | -0.5984 | 0.017830 | -4.88 x 10 ⁻⁵ |

Del mismo modo como vimos para las mezclas binarias, las constantes que se observan aquí están relacionadas de forma lineal, obedeciendo a las ecuaciones:

$$m = I_{lub}^{cel} + K_{lub}^{cel} L = 0.0185 - 0.0006 L \text{ (Celactosa)}$$

$$m = I_{lub}^{av} + K_{lub}^{av} L = 0.0176 + 0.0001 L \text{ (Avicel)}$$

Determinándose que en el caso de la Celactosa, la dureza a una presión dada disminuye ligeramente conforme aumenta la concentración de lubricantes, mientras que en Avicel la dureza se mantiene casi constante, lo que indica que el Avicel PH 200, bajo las condiciones dadas, tiene menor susceptibilidad a la acción de los lubricantes que la Celactosa (Figuras 48 y 49). Hay que hacer notar que en ambos casos la susceptibilidad a los lubricantes es baja, como lo demuestra el hecho de que, en ambos casos, la dureza aumenta con la cantidad de lubricante por la influencia de éste sobre el intercepto, que se va haciendo mas positivo, como se puede ver en la figura 48. Nuevamente, el efecto sobre el intercepto es mas pronunciado en la Celactosa que en el Avicel.

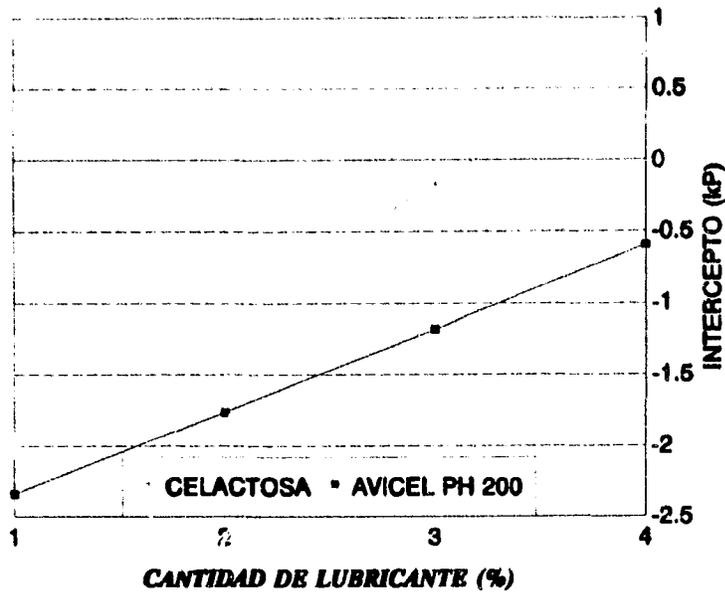


Figura 48. Comparación de interceptos entre Celactosa y Avicel.

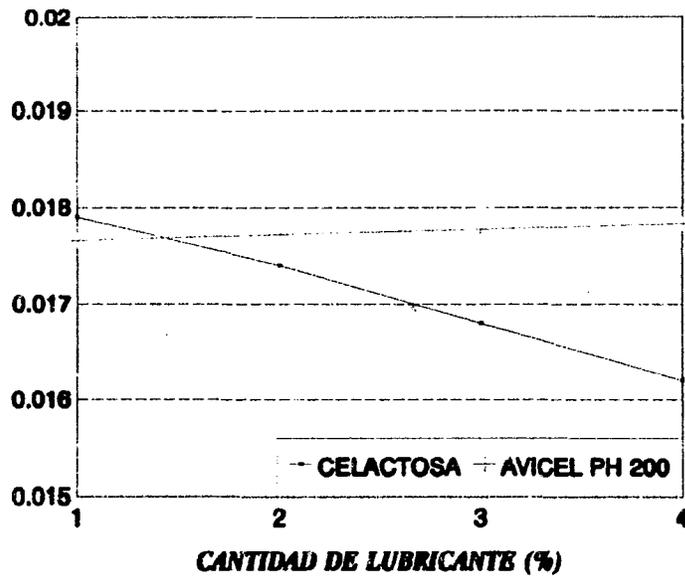


Figura 49. Determinación de la susceptibilidad a excipientes: comparación de la Celactosa con el Avicel.

6.10 MODELIZACION DE LOS DATOS DE DESINTEGRACIÓN. Al revisar los datos de desintegración obtenidos para cada fórmula, se observa que el tiempo de desintegración es fuertemente influenciado por la concentración de lubricantes. Así, se trataron también estos datos usando un modelo factorial sencillo con interacciones donde las variables controladas son el tipo de excipiente, A, y la concentración de lubricante, L, siendo la variable de respuesta el tiempo de desintegración, DES. El análisis del programa SAS nos permitió discriminar uno de dos modelos posibles, de modo que el modelo escogido para este fenómeno es el siguiente:

$$DES = 4.1631 + 4.1970 L - 0.38172 LA - 0.3193 L^2$$

con un $R^2=0.8683$. Las curvas de respuesta pueden observarse en las Figuras 50a) y 50b); el análisis de residuos mostró que estos se distribuyen normalmente (Figura 51) y al graficar los residuos contra el orden de corrida no se observó ninguna tendencia que invalide el modelo (Figura 52).

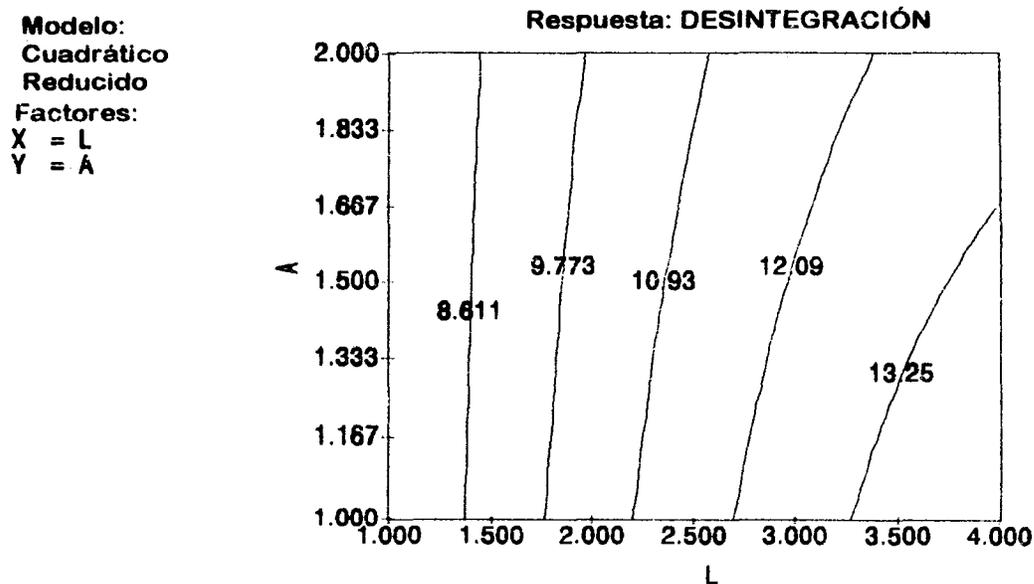
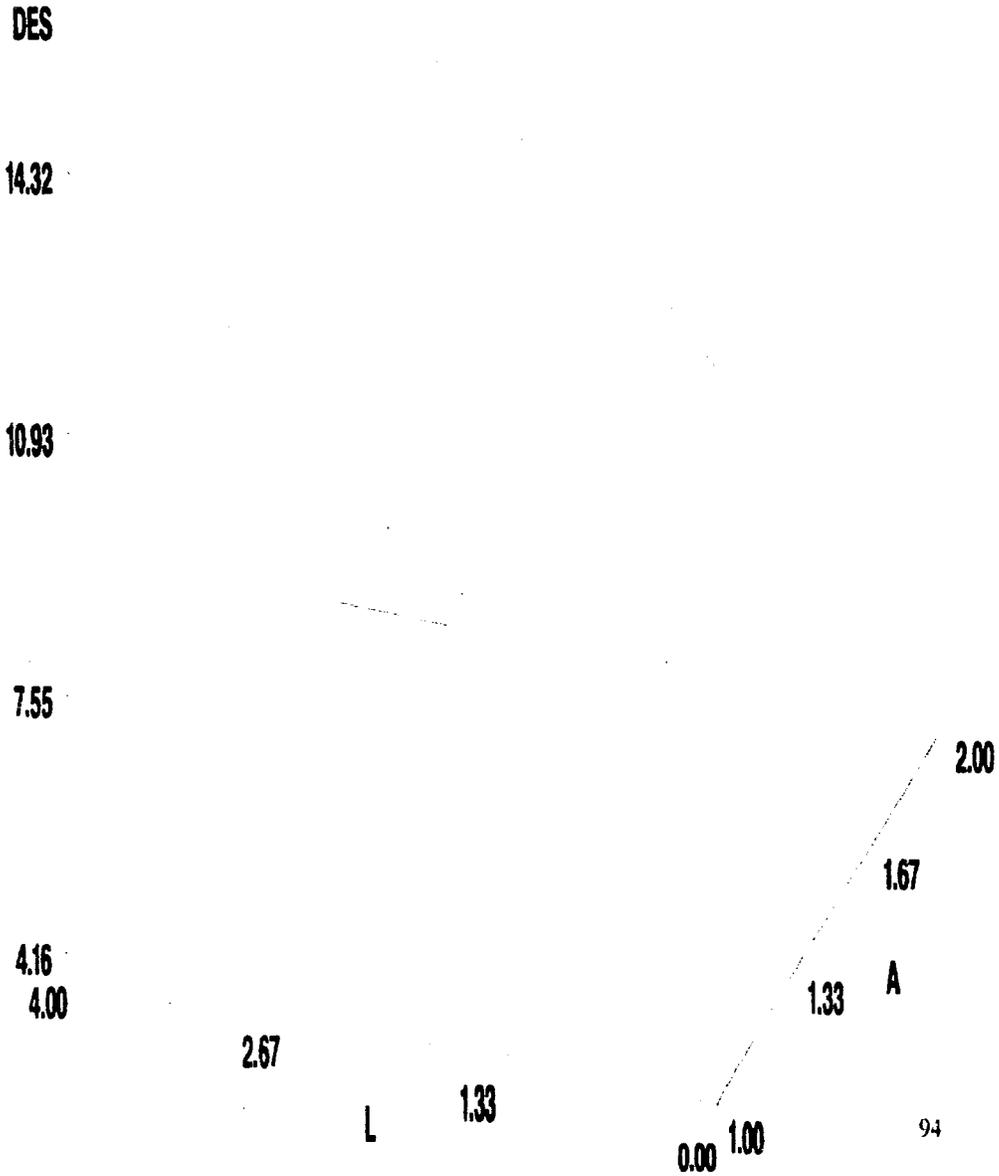


Figura 50a. Gráfico de contorno para el modelo de desintegración de los sistemas completos.

Figura 30 b)
SUPERFICIE DE RESPUESTA PARA EL MODELO DE TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN EN FUNCIÓN
DE LA CANTIDAD DE MEZCLA LUBRICANTE.

$$DES = 4.1631 + 4.1970 L - 0.3817 LA - 0.3193 L^2$$



Modelo:
Cuadrático Reducido

Respuesta: DESINTEGRACION

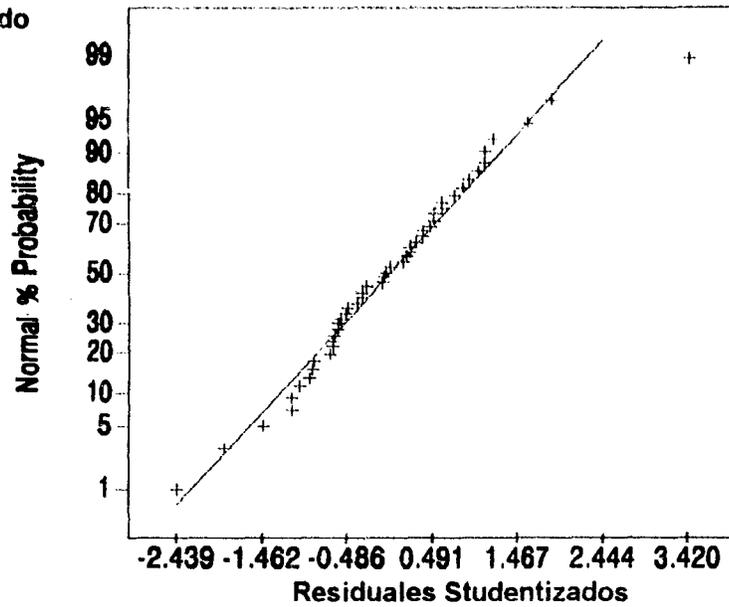


Figura 51. Gráfica de probabilidad normal de los residuales del modelo de Desintegración.

Modelo:
Cuadrático Reducido

Respuesta: DESINTEGRACIÓN

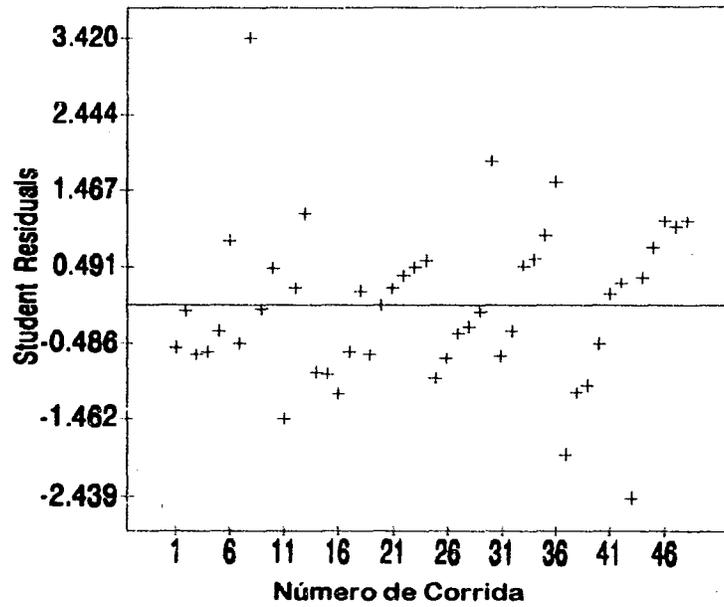


Figura 52. Gráfica de los Residuales contra el orden de corrida; no se observa estructura.

Nuevamente, existe diferencia entre ambos excipientes, pues cuando A=1 (Celactosa) el modelo se convierte en:

$$DES = 4.1631 + 3.8153 L - 0.3193 L^2$$

Y cuando A=2 (Avicel), el modelo es:

$$DES = 4.1631 + 3.4335 L - 0.3193 L^2$$

De donde se deduce que el Avicel da tiempos de desintegración mas cortos que la Celactosa. La figura 53 muestra tanto los datos reales como los modelos estadísticos obtenidos.

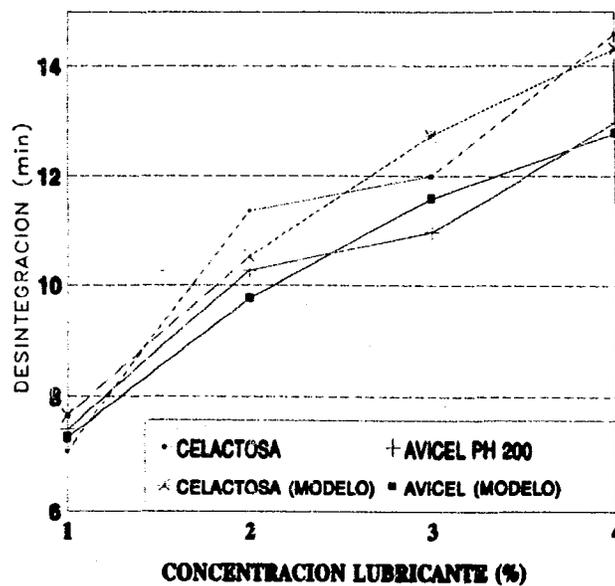


Figura 53. Modelización de los datos de desintegración para fórmulas completas.

6.11. ELECCIÓN DE LA FORMULACION IDEAL. No es fácil escoger una formulación entre las ocho posibles debido a que todas dieron buenos resultados. Sin embargo, el estudio de los perfiles reales nos hacen ver que al parecer existe poca diferencia entre los perfiles de 2 y 3 % tanto para Celactosa como para Avicel. Si partimos del hecho de que, a nivel de los modelos, las formulaciones ideales serían aquellas que tuvieran el menor tiempo de desintegración combinado con buena compresibilidad, entonces escogeremos la formulación con Avicel PH 200 y 2 % de lubricantes, la cual cumple con ambos criterios. Por lo tanto, escogemos ésta como la formulación que satisface nuestros objetivos. Además, la curva de respuesta de los datos de desintegración muestra que con esta elección se puede mantener el tiempo de desintegración por debajo de 10 minutos.

Finalmente, creemos que los métodos aquí desarrollados pueden utilizarse para caracterizar distintos excipientes de una forma cuali-cuantitativa, y que el enfoque de desarrollo y optimización de formulaciones esbozado en este trabajo es una manera racional de obtener resultados reproducibles tanto en instituciones de investigación como en la Industria Farmacéutica, en la cual se ha observado un creciente interés por el Diseño Experimental.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1) *La Celactosa y el Avicel PH 200 son útiles como excipientes de compresión directa.*
- 2) *La Celactosa tiene una mayor capacidad de carga (12 %) que el Avicel PH 200, lo que le permite ser usada en formulaciones con mas alto contenido de activo.*
- 3) *A su vez, el Avicel PH 200 tiene menor susceptibilidad a los lubricantes, por lo que presenta alteraciones mínimas a la dureza conforme aumenta la concentración de éstos.*
- 4) *Las formulaciones con Avicel PH 200 tienen tiempos de desintegración 11 % mas cortos que aquellas que tienen Celactosa.*
- 5) *El método de optimización desarrollado aquí constituye una alternativa viable para ser usado tanto en la Investigación como en la Industria para Desarrollar y Optimizar Formulaciones de Tabletas.*

BIBLIOGRAFIA

1. Budavari, Susan, Editora. *The Merck Index*. Merck & Co., Inc. Rahway, NJ, USA (1989). Onceava Edición, pág. 3359.
2. Litter, Manuel. *Farmacología Experimental y Clínica*. Editorial El Ateneo, Buenos Aires, Argentina (1978). Quinta Edición. páginas 1384-1392.
3. De-Campos, D.I.; Cunha, F.Q.; Ferreira, S.H. *Braz J Med Biol Res* **21**, (3):565-8 (1988).
4. Foresti, M.; Gaudio, L.; Geraci, G. *Mutat Res* **234**: 9-14 (1990).
5. Vlahov, V. y Bakracheva, N. *Lancet* **2**, (8672): 1215, (1989).
6. Castiglioni, F.; Brogini, M.; Baratelli, E.; Battaglia, A.; Besozzi, M.; Gorini, L. *Clin Ter* **130** (3-4); 179-83 (1989).
7. Cuenca, R.; Cierco, P.; San José, A.; Bosch, J. A. *Med Clin Barcelona* **92** (15): 596 (1989).
8. Onishi, M.; Dobu, K.; Miyanoshita, Y.; Yamaguchi, K. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **66** (2):194-6 (1988).
9. Vlahov, V.; Bakracheva, N.; Popova, L. *Vutr Boles* **27** (2):80-5 (1988).
10. Arellano, F.; Sacristán, J.A. *Eur J Clin Pharmacol* **38** (6): 617-9 (1990).
11. Salama, A.; Schutz, B.; Kiefel, V.; Breithaupt, H.; Mueller-Eckhardt, C. *Br J Haematol* **31** (3): 213-5 (1989).
12. Hargis, J. B.; La Russa, V. F.; Redmond, J.; Kessler, S. W.; Wright, D. G. *Am J Hematol* **31** (3):213-5 (1989).
13. Reimerdes, D.; Reimerdes E. H. *Pharm Manuf Int.* 159-162 (1990).

14. Garr, J.S.M. Y Rubinstein, M.H. *Pharm Tech Int* **3** (1):13-15 (1991).
15. Aufmuth, Klaus Peter. Seminario "Compresión Directa con Celactosa" presentado en México (3/10/93). Datos de los archivos de Meggle GMBH.
16. Erkoboni, D. F.; Patel, C. I.; Mehra, D. K.; y Wheatley, T. A. Boletín PH-70. FMC Corporation, Food and Pharmaceutical Products Division, Princeton, NJ (1991).
17. Wray, P. E. *Drug Dev and Ind Pharm* **18** (6&7), 627-656, 1992.
18. Martin, A. N.; Swarbrick, J., y Cammarata, A. *Physical Pharmacy*. Lea & Febiger, Philadelphia, USA (1969). Segunda Edición, páginas 66-68. Martin, A. N., y Bustamante, P. *Physical Pharmacy*. Lea & Febiger, Philadelphia, USA (1993). Cuarta Edición, páginas 22-24. Martin, A. N., y Bustamante, P. *Physical Pharmacy*. Lea & Febiger, Philadelphia, USA (1993). Cuarta Edición, páginas 31-36.
19. Heckel, R. W. *Trans. Metall. Soc. AIME* **221**: 1001 (1961).
20. Čelic, M. *Drug Dev Ind Pharm* **18** (6&7): 767-810, 1992.
21. Bal'Shin, M. *VestnikMetalloprom* **18** (2): 124, (1938).
22. Kawakita, K. *Science, Japan* **26** (3): 149, (1956).
23. James, P.J. *Powder Metall Int* **4** (2): 82, (1972).
24. Leuenberger, H. *Int J Pharmaceutics* **12**: 41, (1982).
25. Čelic, M., y Marshall, K. *Drug Dev & Ind Pharm* **16**: 759, (1989).
26. Shaxby, J. H. y Evans, J. C. *Trans Faraday.Soc* **19**: 60, (1923).
27. Long, W. M. *Powder Metall* **6**: 73, (1960).

ANEXOS

ANEXO I-ANALISIS DE DIPIRONAS

Procedimiento de Modelos Generales Lineales
Información de Niveles de Clase

| Clase | Niveles | Valores |
|-------|---------|---------------------------------|
| DP | 3 | 1 (India) 2 (Hoescht) 3 (China) |
| P | 4 | 606 909 1212 1515 |

Número de Observaciones = 121

Variable Dependiente= DUR

| Fuente | GL | Suma de Cuadrados | Cuadrado Medio | Valor F | Pr > F |
|-----------------|----------|-------------------|----------------|------------|--------|
| Modelo | 5 | 691.5796058 | 138.3159212 | 33.26 | 0.0001 |
| Error | 115 | 478.1829661 | 4.1581127 | | |
| Total Corregido | 120 | 1169.7625719 | | | |
| R-Cuadrada | | C.V. | Raíz CME | DUR Media | |
| | 0.591214 | 31.87934 | 2.039145 | 6.39644628 | |

Variable Dependiente= DUR

| Fuente | GL | SC Tipo I | Cuadrado Medio | Valor F | Pr > F |
|--------|----|-------------|----------------|---------|--------|
| DIP | 2 | 589.4694234 | 294.7347117 | 70.88 | 0.0001 |
| P | 3 | 102.1101824 | 34.0367275 | 8.19 | 0.0001 |

| Fuente | GL | SC Tipo III | Cuadrado Medio | Valor F | Pr > F |
|--------|----|-------------|----------------|---------|--------|
| DIP | 2 | 593.7507258 | 296.8753629 | 71.40 | 0.0001 |
| | 3 | 102.1101824 | 34.0367275 | 8.19 | 0.0001 |

Procedimiento de Modelos Generales Lineales

Prueba de Rango Studentizado de Tukey (HSD) para la Variable: DUR

NOTA: Esta prueba controla la tasa de error tipo I debida al error.

Alfa= 0.05 Confianza= 0.95 gl= 115 CME= 4.158113
 Valor Crítico del Rango Studentizado= 3.687

Las Comparaciones significativas al nivel 0.05 se indican por ***.

| Comparación de P | Límite de Confianza Inferior | Diferencia Entre Medias | Límite de Confianza Superior | |
|------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------|-----|
| 1515 - 1212 | -0.699 | 0.663 | 2.024 | |
| 1515 - 909 | 0.067 | 1.429 | 2.790 | *** |
| 1515 - 606 | 1.047 | 2.409 | 3.770 | *** |
| 1212 - 1515 | -2.024 | -0.663 | 0.699 | |
| 1212 - 909 | -0.607 | 0.766 | 2.139 | |
| 1212 - 606 | 0.373 | 1.746 | 3.118 | *** |
| 909 - 1515 | -2.790 | -1.429 | -0.067 | *** |
| 909 - 1212 | -2.139 | -0.766 | 0.607 | |
| 909 - 606 | -0.393 | 0.980 | 2.352 | |
| 606 - 1515 | -3.770 | -2.409 | -1.047 | *** |
| 606 - 1212 | -3.118 | -1.746 | -0.373 | *** |
| 606 - 909 | -2.352 | -0.980 | 0.393 | |

Procedimiento de Modelos Generales Lineales

Prueba de Rango Studentizado de Tukey (HSD) para la Variable: DUR

NOTA: Esta prueba controla la tasa de error tipo I debida al error.

Alfa= 0.05 Confianza= 0.95 gl= 115 CME= 4.158113
Valor Crítico del Rango Studentizado= 3.687

Las Comparaciones significativas al nivel 0.05 se indican por ***.

| Comparación de DIP | Límite de Confianza Inferior | Diferencia Entre Medias | Límite de Confianza Superior | |
|--------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------|-----|
| 3 - 2 | 3.253 | 4.336 | 5.418 | *** |
| 3 - 1 | 3.898 | 4.974 | 6.050 | *** |
| 2 - 3 | -5.418 | -4.336 | -3.253 | *** |
| 2 - 1 | -0.438 | 0.639 | 1.715 | |
| 1 - 3 | -6.050 | -4.974 | -3.898 | *** |
| 1 - 2 | -1.715 | -0.639 | 0.438 | |

SAS 16:07 Jueves, Agosto 31, 1994

ANEXO 2

MEZCLAS BINARIAS

Procedimiento de Modelos Generales Lineales

PRUEBA DE HIPOTESIS SOBRE EL MODELO

Información de Niveles de Clase

| Clase | Niveles | Valores |
|-------|---------|----------------------|
| A | 2 | 1 2 |
| P | 4 | 303 606 909 1212 |
| D | 5 | 1 0.5 0.33 0.67 0.75 |

Número de Observaciones en grupo de datos = 379

Variable Dependiente: DUR

| Fuente | GL | Suma de Cuadrados | Cuadrado Medio | Valor F | Pr > F |
|-----------------|-----|-------------------|----------------|-----------|------------|
| Modelo | 39 | 5118.334422 | 131.239344 | 146.36 | 0.0001 |
| Error | 339 | 303.967526 | 0.896659 | | |
| Total Corregido | 378 | 5422.301948 | | | |
| R-Cuadrada | | C.V. | Raíz CME | DUR Media | |
| | | 0.943941 | 12.35867 | 0.946921 | 7.66199472 |

Variable Dependiente: DUR

| Fuente | GL | SC Tipo I | Cuadrado Medio | Valor F | Pr > F |
|--------|----|-------------|----------------|---------|--------|
| P | 3 | 1691.291896 | 563.763965 | 628.74 | 0.0001 |
| D | 4 | 2748.542411 | 687.135603 | 766.33 | 0.0001 |
| P*D | 12 | 449.455576 | 37.454631 | 41.77 | 0.0001 |
| A*P*D | 20 | 229.044539 | 11.452227 | 12.77 | 0.0001 |

| Fuente | GL | SC Tipo III | Cuadrado Medio | Valor F | Pr > F |
|--------|----|-------------|----------------|---------|--------|
| P | 3 | 1794.356363 | 598.118788 | 667.05 | 0.0001 |
| D | 4 | 2824.049270 | 706.012317 | 787.38 | 0.0001 |
| P*D | 12 | 456.511515 | 38.042626 | 42.43 | 0.0001 |
| A*P*D | 20 | 229.044539 | 11.452227 | 12.77 | 0.0001 |

Procedimiento de Modelos Generales Lineales

Prueba de Rango Studentizado de Tukey para la Variable: DUR

NOTA: Esta prueba controla la tasa de error tipo I.

Alfa= 0.05 Límite de Confianza= 0.95 gl= 339 CME= 0.896659
 Valor Crítico del Rango Studentizado= 3.651

Las comparaciones significativas a nivel 0.05 se indican por '***'.

| Comparación de P | Límite de Confianza Inferior | Diferencia Entre Medias | Límite de Confianza Superior | |
|------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------|-----|
| 1212 - 909 | 0.768 | 1.127 | 1.486 | *** |
| 1212 - 606 | 2.655 | 3.013 | 3.372 | *** |
| 1212 - 303 | 5.247 | 5.607 | 5.967 | *** |
| 909 - 1212 | -1.486 | -1.127 | -0.768 | *** |
| 909 - 606 | 1.535 | 1.886 | 2.237 | *** |
| 909 - 303 | 4.128 | 4.480 | 4.832 | *** |
| 606 - 1212 | -3.372 | -3.013 | -2.655 | *** |
| 606 - 909 | -2.237 | -1.886 | -1.535 | *** |
| 606 - 303 | 2.242 | 2.594 | 2.946 | *** |
| 303 - 1212 | -5.967 | -5.607 | -5.247 | *** |
| 303 - 909 | -4.832 | -4.480 | -4.128 | *** |
| 303 - 606 | -2.946 | -2.594 | -2.242 | *** |

Procedimiento de Modelos Generales Lineales

Prueba de Rango Studentizado de Tukey para la Variable: DUR

NOTA: Esta prueba controla la tasa de error tipo I.

Alfa= 0.05 Límite de Confianza= 0.95 gl= 339 CME= 0.896659
 Valor Crítico del Rango Studentizado= 3.879

Las comparaciones significativas a nivel 0.05 se indican por '***'.

| Comparación de D | Límite de Confianza Inferior | Diferencia Entre Medias | Límite de Confianza Superior | |
|------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------|-----|
| 0.33 - 0.5 | 4.091 | 4.516 | 4.942 | *** |
| 0.33 - 0.75 | 5.418 | 5.847 | 6.275 | *** |
| 0.33 - 0.67 | 5.772 | 6.195 | 6.617 | *** |
| 0.33 - 1 | 7.442 | 7.861 | 8.280 | *** |
| 0.5 - 0.33 | -4.942 | -4.516 | -4.091 | *** |
| 0.5 - 0.75 | 0.903 | 1.330 | 1.757 | *** |
| 0.5 - 0.67 | 1.257 | 1.678 | 2.099 | *** |
| 0.5 - 1 | 2.927 | 3.345 | 3.762 | *** |
| 0.75 - 0.33 | -6.275 | -5.847 | -5.418 | *** |
| 0.75 - 0.5 | -1.757 | -1.330 | -0.903 | *** |
| 0.75 - 0.67 | -0.076 | 0.348 | 0.772 | *** |
| 0.75 - 1 | 1.594 | 2.014 | 2.435 | *** |
| 0.67 - 0.33 | -6.617 | -6.195 | -5.772 | *** |
| 0.67 - 0.5 | -2.099 | -1.678 | -1.257 | *** |
| 0.67 - 0.75 | -0.772 | -0.348 | 0.076 | *** |
| 0.67 - 1 | 1.252 | 1.666 | 2.081 | *** |
| 1 - 0.33 | -8.280 | -7.861 | -7.442 | *** |
| 1 - 0.5 | -3.762 | -3.345 | -2.927 | *** |
| 1 - 0.75 | -2.435 | -2.014 | -1.594 | *** |
| 1 - 0.67 | -2.081 | -1.666 | -1.252 | *** |

Procedimiento de Modelos Generales Lineales

| Nivel de P | Nivel de D | N | -----DUR----- | |
|---------------|---------------|----|---------------|------------|
| | | | Media | SD |
| 303 | 1 | 20 | 3.4920000 | 0.68066222 |
| 303 | 0.5 | 20 | 4.6425000 | 0.93830685 |
| 303 | 0.33 | 19 | 7.0178947 | 1.07628775 |
| 303 | 0.67 | 20 | 3.6625000 | 1.21213546 |
| 303 | 0.75 | 17 | 3.8862353 | 0.87432313 |
| 606 | 1 | 20 | 4.6170000 | 0.97019857 |
| 606 | 0.5 | 20 | 7.3655000 | 0.82271998 |
| 606 | 0.33 | 19 | 11.4073684 | 1.77157445 |
| 606 | 0.67 | 18 | 5.9038889 | 1.30252758 |
| 606 | 0.75 | 20 | 6.4405000 | 1.04638966 |
| 909 | 1 | 20 | 4.8560000 | 1.10437598 |
| 909 | 0.5 | 17 | 9.1041176 | 1.17454278 |
| 909 | 0.33 | 20 | 14.9035000 | 1.21239335 |
| 909 | 0.67 | 20 | 7.9260000 | 2.00438834 |
| 909 | 0.75 | 20 | 8.2985000 | 0.82554782 |
| 1212 | 1 | 20 | 5.9900000 | 1.17925936 |
| 1212 | 0.5 | 18 | 11.7400000 | 1.18514829 |
| 1212 | 0.33 | 16 | 17.7643750 | 1.31917130 |
| 1212 | 0.67 | 19 | 8.1663158 | 1.49915239 |
| 1212 | 0.75 | 16 | 8.2575000 | 1.42092224 |

Procedimiento de Modelos Generales Lineales

| Nivel de A | Nivel de P | Nivel de D | N | -----DUR----- | |
|------------|------------|------------|----|---------------|------------|
| | | | | Media | SD |
| 1 | 303 | 1 | 10 | 3.4920000 | 0.69931395 |
| 1 | 303 | 0.5 | 10 | 5.3970000 | 0.60564107 |
| 1 | 303 | 0.33 | 9 | 6.9155556 | 0.96105555 |
| 1 | 303 | 0.67 | 10 | 4.6080000 | 0.96762941 |
| 1 | 303 | 0.75 | 9 | 3.3133333 | 0.62926544 |
| 1 | 606 | 1 | 10 | 4.6170000 | 0.99678427 |
| 1 | 606 | 0.5 | 10 | 7.4870000 | 0.77806098 |
| 1 | 606 | 0.33 | 10 | 10.2120000 | 0.36141082 |
| 1 | 606 | 0.67 | 10 | 6.9520000 | 0.59683983 |
| 1 | 606 | 0.75 | 10 | 5.6600000 | 0.88632826 |
| 1 | 909 | 1 | 10 | 4.8560000 | 1.13463846 |
| 1 | 909 | 0.5 | 7 | 9.9728571 | 0.51064385 |
| 1 | 909 | 0.33 | 10 | 14.0230000 | 0.73546735 |
| 1 | 909 | 0.67 | 10 | 9.6180000 | 1.28758862 |
| 1 | 909 | 0.75 | 10 | 8.3450000 | 0.91441846 |
| 1 | 1212 | 1 | 10 | 5.9900000 | 1.21157382 |
| 1 | 1212 | 0.5 | 8 | 11.9087500 | 0.61901852 |
| 1 | 1212 | 0.33 | 10 | 17.1840000 | 0.83033059 |
| 1 | 1212 | 0.67 | 9 | 9.4533333 | 1.17844177 |
| 1 | 1212 | 0.75 | 9 | 8.8177778 | 1.59108279 |
| 2 | 303 | 1 | 10 | 3.4920000 | 0.69931395 |
| 2 | 303 | 0.5 | 10 | 3.8880000 | 0.47625390 |
| 2 | 303 | 0.33 | 10 | 7.1100000 | 1.21486167 |
| 2 | 303 | 0.67 | 10 | 2.7170000 | 0.42295390 |
| 2 | 303 | 0.75 | 8 | 4.5307500 | 0.63088504 |
| 2 | 606 | 1 | 10 | 4.6170000 | 0.99678427 |
| 2 | 606 | 0.5 | 10 | 7.2440000 | 0.88924687 |
| 2 | 606 | 0.33 | 9 | 12.7355556 | 1.77310541 |
| 2 | 606 | 0.67 | 8 | 4.5937500 | 0.36229181 |
| 2 | 606 | 0.75 | 10 | 7.2210000 | 0.41498193 |
| 2 | 909 | 1 | 10 | 4.8560000 | 1.13463846 |
| 2 | 909 | 0.5 | 10 | 8.4960000 | 1.13172631 |
| 2 | 909 | 0.33 | 10 | 15.7840000 | 0.91616592 |
| 2 | 909 | 0.67 | 10 | 6.2340000 | 0.67951290 |
| 2 | 909 | 0.75 | 10 | 8.2520000 | 0.77318677 |
| 2 | 1212 | 1 | 10 | 5.9900000 | 1.21157382 |
| 2 | 1212 | 0.5 | 10 | 11.6050000 | 1.51970209 |
| 2 | 1212 | 0.33 | 6 | 18.7316667 | 1.47755767 |
| 2 | 1212 | 0.67 | 10 | 7.0080000 | 0.33661056 |
| 2 | 1212 | 0.75 | 7 | 7.5371429 | 0.77193943 |

Procedimiento de Modelos Generales Lineales

MODELIZACION

Número de Observaciones en el grupo de datos= 379

Variable Dependiente: DUR

| Fuente | GL | Suma de Cuadrados | Cuadrado Medio | Valor F | Pr > F |
|-----------------|-----|-------------------|----------------|---------|--------|
| Modelo | 6 | 4728.753533 | 788.125589 | 422.73 | 0.0001 |
| Error | 372 | 693.548415 | 1.864377 | | |
| Total Corregido | 378 | 5422.301948 | | | |

| R-Cuadrada | C.V. | Raíz CME | DUR Media |
|------------|----------|----------|------------|
| 0.872093 | 17.82071 | 1.365422 | 7.66199472 |

Variable Dependiente: DUR

| Fuente | GL | SC Tipo I | Cuadrado Medio | Valor F | Pr > F |
|--------|----|-------------|----------------|---------|--------|
| P | 1 | 1640.395674 | 1640.395674 | 879.86 | 0.0001 |
| D | 1 | 2345.732353 | 2345.732353 | 1258.19 | 0.0001 |
| P*D | 1 | 379.278252 | 379.278252 | 203.43 | 0.0001 |
| P*D*A | 1 | 23.557363 | 23.557363 | 12.64 | 0.0004 |
| P*P | 1 | 42.532190 | 42.532190 | 22.81 | 0.0001 |
| D*D | 1 | 297.257701 | 297.257701 | 159.44 | 0.0001 |

| Fuente | GL | SC Tipo III | Cuadrado Medio | Valor F | Pr > F |
|--------|----|-------------|----------------|---------|--------|
| P | 1 | 456.8063383 | 456.8063383 | 245.02 | 0.0001 |
| D | 1 | 281.6209204 | 281.6209204 | 151.05 | 0.0001 |
| P*D | 1 | 267.6437888 | 267.6437888 | 143.56 | 0.0001 |
| P*D*A | 1 | 22.9767116 | 22.9767116 | 12.32 | 0.0005 |
| P*P | 1 | 42.3984098 | 42.3984098 | 22.74 | 0.0001 |
| D*D | 1 | 297.2577006 | 297.2577006 | 159.44 | 0.0001 |

| Parámetro | Estimado | T para H0: Parámetro=0 | Pr > T | Error std del Estimado |
|------------|--------------|---------------------------|---------|---------------------------|
| INTERCEPTO | 8.87798379 | 10.75 | 0.0001 | 0.82549036 |
| P | 0.02045797 | 15.65 | 0.0001 | 0.00130696 |
| D | -24.59237223 | -12.29 | 0.0001 | 2.00094379 |
| P*D | -0.01182920 | -11.98 | 0.0001 | 0.00098729 |
| P*D*A | -0.00086074 | -3.51 | 0.0005 | 0.00024518 |
| P*P | -0.00000365 | -4.77 | 0.0001 | 0.00000076 |
| D*D | 17.61708698 | 12.63 | 0.0001 | 1.39519356 |

SAS 18:38 Viernes, Abril 14, 1995

ANEXO 3

ANALISIS ESTADISTICO MODELO iii
TABLETAS

Procedimiento de Modelos Generales Lineales

Número de observaciones en grupo de datos = 317

A) PRUEBA DE AJUSTE DEL MODELO

Variable Dependiente: DUR

| Fuente | GL | Suma de Cuadrados | Cuadrado Medio | Valor F | Pr > F |
|-----------------|-----|-------------------|----------------|---------|--------|
| Modelo | 7 | 3895.409212 | 556.487030 | 543.55 | 0.0001 |
| Error | 309 | 316.352790 | 1.023795 | | |
| Total Corregido | 316 | 4211.762002 | | | |

R-Cuadrada C.V. Raíz SCE DUR Media
0.924888 11.52179 1.011828 8.78186120

Procedimiento de Modelos Generales Lineales

B) PRUEBA DE HIPOTESIS PARA LAS VARIABLES

Variable Dependiente: DUR

| Fuente | GL | SC Tipo I | Cuadrado Medio | Valor F | Pr > F |
|--------|----|-------------|----------------|---------|--------|
| P | 1 | 3686.051174 | 3686.051174 | 3600.38 | 0.0001 |
| L | 1 | 124.654377 | 124.654377 | 121.76 | 0.0001 |
| P*A | 1 | 2.338444 | 2.338444 | 2.28 | 0.1317 |
| L*A | 1 | 1.046288 | 1.046288 | 1.02 | 0.3128 |
| P*L | 1 | 2.886678 | 2.886678 | 2.82 | 0.0941 |
| P*L*A | 1 | 14.882141 | 14.882141 | 14.54 | 0.0002 |
| P*P | 1 | 63.550111 | 63.550111 | 62.07 | 0.0001 |

| Fuente | GL | SC Tipo III | Cuadrado Medio | Valor F | Pr > F |
|--------|----|-------------|----------------|---------|--------|
| P | 1 | 294.5278449 | 294.5278449 | 287.68 | 0.0001 |
| L | 1 | 42.0906035 | 42.0906035 | 41.11 | 0.0001 |
| P*A | 1 | 6.5747412 | 6.5747412 | 6.42 | 0.0118 |
| L*A | 1 | 11.4181767 | 11.4181767 | 11.15 | 0.0009 |
| P*L | 1 | 17.4382034 | 17.4382034 | 17.03 | 0.0001 |
| P*L*A | 1 | 14.8123713 | 14.8123713 | 14.47 | 0.0002 |
| P*P | 1 | 63.5501110 | 63.5501110 | 62.07 | 0.0001 |

C) PROCESO DE MODELIZACION

| Parámetro | Estimado | T para H0: Parámetro=0 | Pr > T | Error std del Estimado |
|------------|--------------|---------------------------|---------|---------------------------|
| INTERCEPTO | -2.924370831 | -6.61 | 0.0001 | 0.44263944 |
| P | 0.019300983 | 16.96 | 0.0001 | 0.00113795 |
| L | 1.258070898 | 6.41 | 0.0001 | 0.19620910 |
| P*A | -0.000844879 | -2.53 | 0.0118 | 0.00033340 |
| L*A | -0.338341879 | -3.34 | 0.0009 | 0.10131272 |
| P*L | -0.001194960 | -4.13 | 0.0001 | 0.00028954 |
| P*L*A | 0.000628788 | 3.80 | 0.0002 | 0.00016531 |
| P*P | -0.000004878 | -7.88 | 0.0001 | 0.00000062 |

Procedimiento de Modelos Generales Lineales

| Observación | Valor Real | Predicho Residuo | LCI 95 % LCS 95 % |
|-------------|------------|---------------------|----------------------|
| 1 | 2.14000000 | 2.96819479 | 2.62381985 |
| | | -0.82819479 | 3.31256973 |
| 2 | 3.36000000 | 2.96819479 | 2.62381985 |
| | | 0.39180521 | 3.31256973 |
| 3 | 3.36000000 | 2.96819479 | 2.62381985 |
| | | 0.39180521 | 3.31256973 |
| 4 | 2.85000000 | 2.96819479 | 2.62381985 |
| | | -0.11819479 | 3.31256973 |
| 5 | 3.87000000 | 2.96819479 | 2.62381985 |
| | | 0.90180521 | 3.31256973 |
| 6 | 3.87000000 | 2.96819479 | 2.62381985 |
| | | 0.90180521 | 3.31256973 |
| 7 | 3.26000000 | 2.96819479 | 2.62381985 |
| | | 0.29180521 | 3.31256973 |
| 8 | 3.56000000 | 2.96819479 | 2.62381985 |
| | | 0.59180521 | 3.31256973 |
| 9 | 2.65000000 | 2.96819479 | 2.62381985 |
| | | -0.31819479 | 3.31256973 |
| 10 | 4.07000000 | 2.96819479 | 2.62381985 |
| | | 1.10180521 | 3.31256973 |
| 11 | 5.81000000 | 7.04540590 | 6.77353488 |
| | | -1.23540590 | 7.31727692 |
| 12 | 8.05000000 | 7.04540590 | 6.77353488 |
| | | 1.00459410 | 7.31727692 |
| 13 | 6.42000000 | 7.04540590 | 6.77353488 |
| | | -0.62540590 | 7.31727692 |
| 14 | 8.05000000 | 7.04540590 | 6.77353488 |

SAS 12:02 Martes, Junio 6, 1995

ANEXO 4

ANALISIS DE DATOS DE DESINTEGRACION

Procedimiento de Modelos Generales Lineales

Número de Observaciones = 48

Variable Dependiente: DES

| Fuente | gl | Suma de Cuadrados | Cuadrado Medio | Valor F | Pr > F |
|-----------------|----|-------------------|----------------|---------|--------|
| Modelo | 3 | 264.7468159 | 88.2489386 | 96.68 | 0.0001 |
| Error | 44 | 40.1613781 | 0.9127586 | | |
| Total Corregido | 47 | 304.9081940 | | | |

| R-Cuadrada | C.V. | Raíz CME | DES Media |
|------------|----------|----------|------------|
| 0.868284 | 8.822204 | 0.955384 | 10.8293125 |

Variable Dependiente: DES

| Fuente | gl | SC Tipo I | Cuadrado Medio | Valor F | Pr > F |
|--------|----|-------------|----------------|---------|--------|
| L | 1 | 246.7390544 | 246.7390544 | 270.32 | 0.0001 |
| L*A | 1 | 13.1139143 | 13.1139143 | 14.37 | 0.0005 |
| L*L | 1 | 4.8938472 | 4.8938472 | 5.36 | 0.0253 |

| Fuente | gl | SC Tipo III | Cuadrado Medio | Valor F | Pr > F |
|--------|----|-------------|----------------|---------|--------|
| L | 1 | 31.31500460 | 31.31500460 | 34.31 | 0.0001 |
| L*A | 1 | 13.11391426 | 13.11391426 | 14.37 | 0.0005 |
| L*L | 1 | 4.89384724 | 4.89384724 | 5.36 | 0.0253 |

Procedimiento de Modelos Generales Lineales

Variable Dependiente: DES

| Parámetro | Estimado | T para H0: Parámetro=0 | Pr > T | Error std del Estimado |
|-----------|--------------|---------------------------|---------|---------------------------|
| INTERCEPT | 4.163079167 | 5.42 | 0.0001 | 0.76778247 |
| L | 4.196985833 | 5.86 | 0.0001 | 0.71653800 |
| L*A | -0.381720000 | -3.79 | 0.0005 | 0.10070632 |
| L*L | -0.319304167 | -2.32 | 0.0253 | 0.13789780 |

| Observación | Experimental | Predicho Residual | LCI 95 % LCS 95 % |
|-------------|--------------|----------------------------|----------------------------|
| 1 | 6.90000000 | 7.65904083 -0.75904083 | 7.10786461 8.21021706 |
| 2 | 6.93330000 | 7.65904083 -0.72574083 | 7.10786461 8.21021706 |
| 3 | 6.96670000 | 7.65904083 -0.69234083 | 7.10786461 8.21021706 |
| 4 | 7.01670000 | 7.65904083 -0.64234083 | 7.10786461 8.21021706 |
| 5 | 7.16670000 | 7.65904083 -0.49234083 | 7.10786461 8.21021706 |
| 6 | 7.41670000 | 7.65904083 -0.24234083 | 7.10786461 8.21021706 |
| 7 | 10.36670000 | 10.51639417 -0.14969417 | 10.05692497 10.97586336 |
| 8 | 10.63330000 | 10.51639417 0.11690583 | 10.05692497 10.97586336 |
| 9 | 10.85000000 | 10.51639417 0.33360583 | 10.05692497 10.97586336 |
| 10 | 11.18330000 | 10.51639417 0.66690583 | 10.05692497 10.97586336 |
| 11 | 11.50000000 | 10.51639417 0.98360583 | 10.05692497 10.97586336 |
| 12 | 13.56670000 | 10.51639417 3.05030583 | 10.05692497 10.97586336 |
| 13 | 11.40000000 | 12.73513917 -1.33513917 | 12.22269145 13.24758688 |
| 14 | 11.70000000 | 12.73513917 -1.03513917 | 12.22269145 13.24758688 |
| 15 | 11.93330000 | 12.73513917 -0.80183917 | 12.22269145 13.24758688 |

Procedimiento de Modelos Generales Lineales

| Observación | Experimental | Predicho Residual | LCI 95 % LCS 95 % |
|-------------|--------------|----------------------------|----------------------------|
| 16 | 11.95000000 | 12.73513917 -0.78513917 | 12.22269145 13.24758688 |
| 17 | 12.15000000 | 12.73513917 -0.58513917 | 12.22269145 13.24758688 |
| 18 | 12.91670000 | 12.73513917 0.18156083 | 12.22269145 13.24758688 |
| 19 | 13.90000000 | 14.31527583 -0.41527583 | 13.63832134 14.99223032 |
| 20 | 14.43330000 | 14.31527583 0.11802417 | 13.63832134 14.99223032 |
| 21 | 14.63330000 | 14.31527583 0.31802417 | 13.63832134 14.99223032 |
| 22 | 14.76670000 | 14.31527583 0.45142417 | 13.63832134 14.99223032 |
| 23 | 14.86670000 | 14.31527583 0.55142417 | 13.63832134 14.99223032 |
| 24 | 14.95000000 | 14.31527583 0.63472417 | 13.63832134 14.99223032 |
| 25 | 6.66670000 | 7.27732083 -0.61062083 | 6.72614461 7.82849706 |
| 26 | 6.88330000 | 7.27732083 -0.39402083 | 6.72614461 7.82849706 |
| 27 | 7.16670000 | 7.27732083 -0.11062083 | 6.72614461 7.82849706 |
| 28 | 7.25000000 | 7.27732083 -0.02732083 | 6.72614461 7.82849706 |
| 29 | 7.41670000 | 7.27732083 0.13937917 | 6.72614461 7.82849706 |
| 30 | 9.14000000 | 7.27732083 1.86267917 | 6.72614461 7.82849706 |
| 31 | 9.26670000 | 9.75295417 -0.48625417 | 9.29348497 10.21242336 |
| 32 | 9.56670000 | 9.75295417 -0.18625417 | 9.29348497 10.21242336 |
| 33 | 10.33330000 | 9.75295417 0.58034583 | 9.29348497 10.21242336 |
| 34 | 10.41670000 | 9.75295417 0.66374583 | 9.29348497 10.21242336 |
| 35 | 10.70000000 | 9.75295417 0.94704583 | 9.29348497 10.21242336 |
| 36 | 11.31670000 | 9.75295417 1.56374583 | 9.29348497 10.21242336 |

Procedimiento de Modelos Generales Lineales

| Observación | Experimental | Predicho Residual | LCI 95 % LCS 95 % |
|-------------|--------------|----------------------|----------------------|
| 37 | 9.85000000 | 11.58997917 | 11.07753145 |
| | | -1.73997917 | 12.10242688 |
| 38 | 10.56670000 | 11.58997917 | 11.07753145 |
| | | -1.02327917 | 12.10242688 |
| 39 | 10.65000000 | 11.58997917 | 11.07753145 |
| | | -0.93997917 | 12.10242688 |
| 40 | 11.15000000 | 11.58997917 | 11.07753145 |
| | | -0.43997917 | 12.10242688 |
| 41 | 11.73330000 | 11.58997917 | 11.07753145 |
| | | 0.14332083 | 12.10242688 |
| 42 | 11.86670000 | 11.58997917 | 11.07753145 |
| | | 0.27672083 | 12.10242688 |
| 43 | 10.51670000 | 12.78839583 | 12.11144134 |
| | | -2.27169583 | 13.46535032 |
| 44 | 13.01670000 | 12.78839583 | 12.11144134 |
| | | 0.22830417 | 13.46535032 |
| 45 | 13.35000000 | 12.78839583 | 12.11144134 |
| | | 0.56160417 | 13.46535032 |
| 46 | 13.65000000 | 12.78839583 | 12.11144134 |
| | | 0.86160417 | 13.46535032 |
| 47 | 13.58330000 | 12.78839583 | 12.11144134 |
| | | 0.79490417 | 13.46535032 |
| 48 | 13.65000000 | 12.78839583 | 12.11144134 |
| | | 0.86160417 | 13.46535032 |

Procedimiento de Modelos Generales Lineales

| | |
|---|-------------|
| Suma de Residuos | -0.00000000 |
| Suma del Cuadrado de Residuos | 40.16137812 |
| Suma del Cuadrado de Residuos- SC Error | 0.00000000 |
| Estadística de Presión | 47.45066275 |
| Autocorrelación de Primer Orden | 0.21466274 |
| Durbin-Watson D | 1.53784436 |

DESINTEGRACION

Evaluación de la Matriz de Diseño

| | Const | A | B | B2 | AB |
|-------|--------|-------|-------|-------|-------|
| Const | 1.000 | | | | |
| A | 0.000 | 1.000 | | | |
| B | 0.000 | 0.000 | 1.000 | | |
| B2 | -0.781 | 0.000 | 0.000 | 1.000 | |
| AB | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 1.000 |

Medidas derivadas de la Matriz Inversa N'X

| Obs | Valor de Influencia | |
|-----|---------------------|-------------|
| 1 | 0.1375 | 25 0.1375 |
| 2 | 0.1375 | 26 0.1375 |
| 3 | 0.1375 | 27 0.1375 |
| 4 | 0.1375 | 28 0.1375 |
| 5 | 0.1375 | 29 0.1375 |
| 6 | 0.1375 | 30 0.1375 |
| 7 | 7.08E-02 | 31 7.08E-02 |
| 8 | 7.08E-02 | 32 7.08E-02 |
| 9 | 7.08E-02 | 33 7.08E-02 |
| 10 | 7.08E-02 | 34 7.08E-02 |
| 11 | 7.08E-02 | 35 7.08E-02 |
| 12 | 7.08E-02 | 36 7.08E-02 |
| 13 | 7.08E-02 | 37 7.08E-02 |
| 14 | 7.08E-02 | 38 7.08E-02 |
| 15 | 7.08E-02 | 39 7.08E-02 |
| 16 | 7.08E-02 | 40 7.08E-02 |
| 17 | 7.08E-02 | 41 7.08E-02 |
| 18 | 7.08E-02 | 42 7.08E-02 |
| 19 | 0.1375 | 43 0.1375 |
| 20 | 0.1375 | 44 0.1375 |
| 21 | 0.1375 | 45 0.1375 |
| 22 | 0.1375 | 46 0.1375 |
| 23 | 0.1375 | 47 0.1375 |
| 24 | 0.1375 | 48 0.1375 |

Promedio = 0.1042

| Término | StdErr** | VIF | Ri-CUADRADO |
|---------|----------|-------|-------------|
| A | 0.1443 | 1.000 | 0.0000 |
| B | 0.1936 | 1.000 | 0.0000 |
| B2 | 0.3248 | 1.000 | 0.0000 |
| AB | 0.1936 | 1.000 | 0.0000 |

**Base RMSE = 1.0

Grados de Libertad para Evaluacion

Modelo 4
 Residuales 43
 Falta de Ajuste 3
 Error Puro 40
 Corr Total 47

Número de Condición de Matriz de Correlación = 1.000

Determinante de X'X Inversa = 6.44E-08

Determinante de X'X = 1.55E+07

Traza de X'X Inversa = 0.2013

| FAC | FACTOR | UNIDADES | -1 NIVEL | +1 NIVEL |
|-----|--------|----------|----------|----------|
| A | A | | 1.000 | 2.000 |
| B | L | % | 1.000 | 4.000 |

Suma de Cuadrados Secuencial para el Modelo

| FUENTE | SUMA DE CUADRADOS | GL | CUADRADO MEDIO | F VALOR | PROB > F |
|------------|-------------------|----|----------------|---------|----------|
| MEDIA | 5629.1 | 1 | 5629.1 | | |
| Lineal | 255.4 | 2 | 127.7 | 116.08 | < 0.001 |
| Cuadrático | 10.1 | 2 | 5.1 | 5.53 | 0.007 |
| Cúbico | 12.6 | 2 | 6.3 | 9.69 | < 0.001 |
| RESIDUAL | 26.7 | 41 | 0.7 | | |
| TOTAL | 5934.1 | 48 | | | |

Pruebas de Falta de Ajuste

| MODELO | SUMA DE CUADRADOS | GL | CUADRADO MEDIO | F VALOR | PROB > F |
|------------|-------------------|----|----------------|---------|----------|
| Lineal | 23.4 | 5 | 4.7 | 7.20 | < 0.001 |
| Cuadrático | 13.3 | 3 | 4.4 | 6.81 | < 0.001 |
| Cúbico | 0.7 | 1 | 0.7 | 1.03 | 0.316 |
| ERROR PURO | 26.1 | 40 | 0.7 | | |

Resumen de Estadísticas para el Modelo

| FUENTE | RAÍZ MSE | R-SQR | AJUST R-SQR | PRED R-SQR | PRESS |
|------------|-------------|--------|----------------|---------------|-------|
| Lineal | 1.05 | 0.8376 | 0.8304 | 0.8158 | 56.17 |
| Cuadrático | 0.96 | 0.8709 | 0.8589 | 0.8420 | 48.18 |
| Cúbico | 0.81 | 0.9123 | 0.8995 | 0.8800 | 36.58 |

ANOVA para Modelo Cuadrático Reducido

| FUENTE | SUMA DE CUADRADOS | GL | CUADRADO MEDIO | F VALOR | PROB > F |
|-----------------|----------------------|----|-------------------|------------|----------|
| MODELO | 265.5 | 4 | 66.38 | 72.50 | < 0.001 |
| RESIDUAL | 39.4 | 43 | 0.92 | | |
| Falta de Ajuste | 13.3 | 3 | 4.44 | 6.81 | < 0.001 |
| Error Puro | 26.1 | 40 | 0.65 | | |
| COR TOTAL | 304.9 | 47 | | | |

| | | | |
|-----------|-------|-----------------|--------|
| RAÍZ MSE | 0.96 | R-CUADRADO | 0.8709 |
| DEP MEDIA | 10.83 | ADJ R-CUADRADO | 0.8589 |
| C.V. | 8.84% | PRED R-CUADRADO | 0.8420 |

SUMA DE CUADRADOS RESIDUAL PREDICHA (PRESS) = 48.2

| FACTOR | COEFICIENTE ESTIMADO | GL | STD ERROR | t PARA H0 COEF=0 | PROB > t | VIF |
|------------|-------------------------|----|--------------|---------------------|-----------|------|
| Intercepto | 11.23 | 1 | 0.22 | 50.79 | | |
| A | -0.42 | 1 | 0.14 | -3.08 | 0.004 | 1.00 |
| B-L | 3.04 | 1 | 0.19 | 16.42 | < 0.001 | 1.00 |
| B2 | -0.72 | 1 | 0.31 | -2.31 | 0.026 | 1.00 |
| AB | -0.44 | 1 | 0.19 | -2.39 | 0.021 | 1.00 |

Ecuación Final en Términos de Factores Codificados:

$$\begin{aligned}
 \text{DESINT} = & 11.23 \\
 & - 0.42 * A \\
 & + 3.04 * B \\
 & - 0.72 * B2 \\
 & - 0.44 * AB
 \end{aligned}$$

Ecuación Final en Términos de Factores Reales:

$$\begin{aligned} \text{DESINT} = & \\ & 3.22 \\ & + 0.62755 * A \\ & + 4.5108 * L \\ & - 0.31931 * L^2 \\ & - 0.59090 * A * L \end{aligned}$$

ANEXO V- ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS PENDIENTES

MODELO 7

A=1 (CELACTOSA)

| CONC. DAPIRONA | CONSTANTE | CELAC PR. | SUM CUAD | LCS CEL | LCI CEL |
|----------------|-----------|-----------|------------|---------|---------|
| 0.3333 | 0.0163 | 0.0163 | 0.05253264 | 0.0165 | 0.0160 |
| 0.5000 | 0.0141 | 0.0141 | 0.00390625 | 0.0143 | 0.0140 |
| 0.6667 | 0.0120 | 0.0120 | 0.01085764 | 0.0122 | 0.0118 |
| 0.7500 | 0.0110 | 0.0110 | 0.03515625 | 0.0112 | 0.0107 |

SC XX
T
PROM

0.10245278
6.205373211
0.5000

MODELO 7

A=2 (AVICEL)

| CONC. DAPIRONA | CONSTANTE | AVIC. PR. | SUM CUAD | LCS AV | LCI AV |
|----------------|-----------|-----------|------------|--------|--------|
| 0.3333 | 0.0160 | 0.0160 | 0.05253264 | 0.0162 | 0.0158 |
| 0.5000 | 0.0137 | 0.0137 | 0.00390625 | 0.0138 | 0.0136 |
| 0.6667 | 0.0114 | 0.0114 | 0.01085764 | 0.0115 | 0.0113 |
| 0.7500 | 0.0103 | 0.0103 | 0.03515625 | 0.0104 | 0.0101 |

SC XX
T
PROM

0.10245273
6.205373211
0.5625

MODELO 7-CELACTOSA. CAPACIDAD DE CARGA

| Estadísticas de la regresión | |
|--|--------|
| Coefficiente de correlación múltiple | 0.9998 |
| Coefficiente de determinación R ² | 0.9997 |
| R ² ajustado | 0.9995 |
| Error típico | 0.0001 |
| Observaciones | 4.0000 |

ANÁLISIS DE VARIANZA

| | Grados de libertad | Suma de cuadrados | Promedio de los cuadrados | F | Valor crítico de F |
|-----------|--------------------|-------------------|---------------------------|---------|--------------------|
| Regresión | 1 | 1.6605E-05 | 1.6605E-05 | 6592.62 | 0.00015165 |
| Residuos | 2 | 5.0374E-09 | 2.51872E-09 | | |
| Total | 3 | 0.00001661 | | | |

| | Coefficientes | Error típico | Estadístico t | Probabilidad | Inferior 95% | Superior 95% | Inferior 95.000% | Superior 95.000% |
|----------------|---------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|------------------|------------------|
| Intercepto | 0.020511098 | 9.1697E-05 | 2.2368E+02 | 1.9986E-05 | 0.02012 | 0.02091 | 2.0117E-02 | 2.0906E-02 |
| CONC. DAPIRONA | -0.01273084 | 1.5679E-04 | -8.1195E+01 | 1.5165E-04 | -0.01341 | 0.01206 | -1.3405E-02 | -1.2056E-02 |

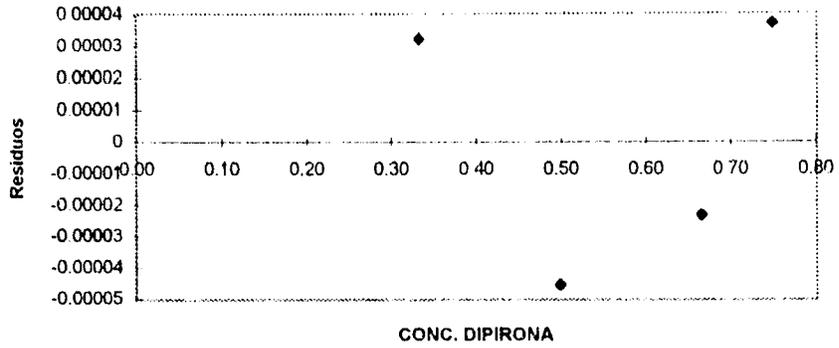
Análisis de los residuales

| Observación | Pronóstico CONSTANTE | Residuos | Residuos estándares |
|-------------|----------------------|--------------|---------------------|
| 1 | 0.016267909 | 3.20914E-05 | 0.639437621 |
| 2 | 0.014145678 | -4.56775E-05 | -0.910149398 |
| 3 | 0.012023446 | -2.34464E-05 | -0.467182563 |
| 4 | 0.010962967 | 3.70326E-05 | 0.737894339 |

Resultados de datos de probabilidad

| Percentil | CONSTANTE |
|-----------|-----------|
| 12.5 | 0.011 |
| 37.5 | 0.012 |
| 62.5 | 0.0141 |
| 87.5 | 0.0163 |

CONC. DAPIRONA Gráfico de los residuales



CONC. DAPIRONA Curva de regresión ajustada

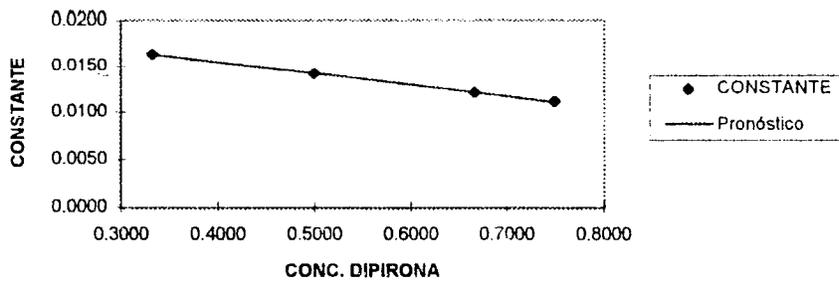
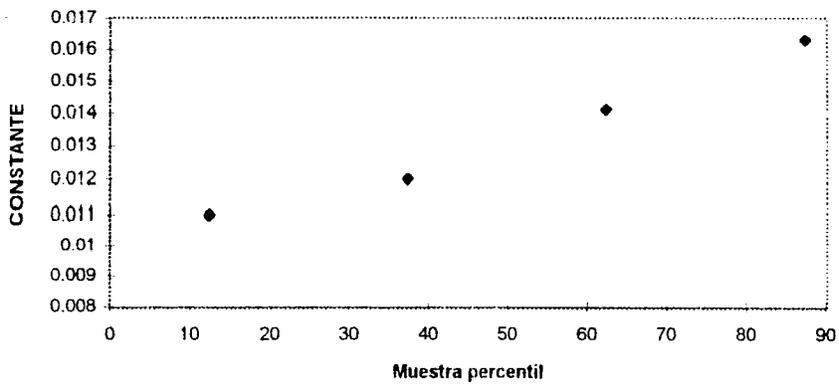


Gráfico de probabilidad normal



MODELO 7-AVICEL. CAPACIDAD DE CARGA

| Estadísticas de la regresión | |
|-------------------------------|--------|
| Coefficiente de correlación | 1.0000 |
| Coefficiente de determinación | 0.9999 |
| R ² ajustado | 0.9999 |
| Error típico | 0.0000 |
| Observaciones | 4.0000 |

| ANÁLISIS DE VARIANZA | | | | | |
|----------------------|--------------------|-------------------|---------------------------|-------------|--------------------|
| | Grados de libertad | Suma de cuadrados | Promedio de los cuadrados | F | Valor crítico de F |
| Regresión | 1 | 1.9249E-05 | 1.9249E-05 | 38915.91656 | 2.56954E-05 |
| Residuos | 2 | 9.89262E-10 | 4.94631E-10 | | |
| Total | 3 | 0.00001925 | | | |

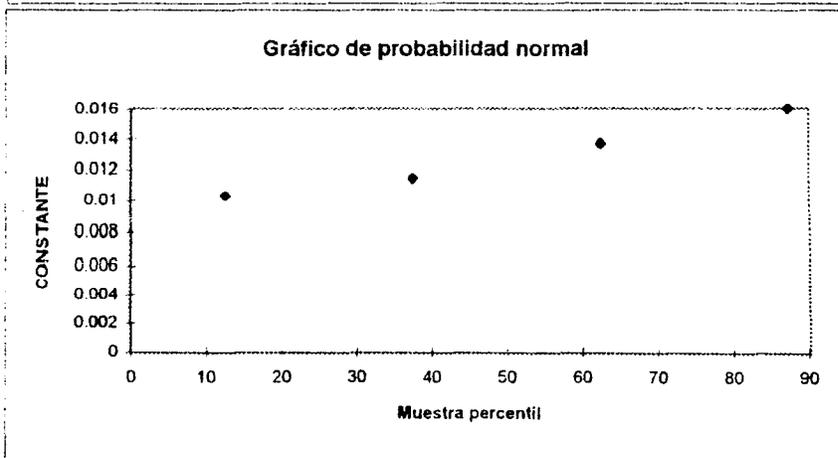
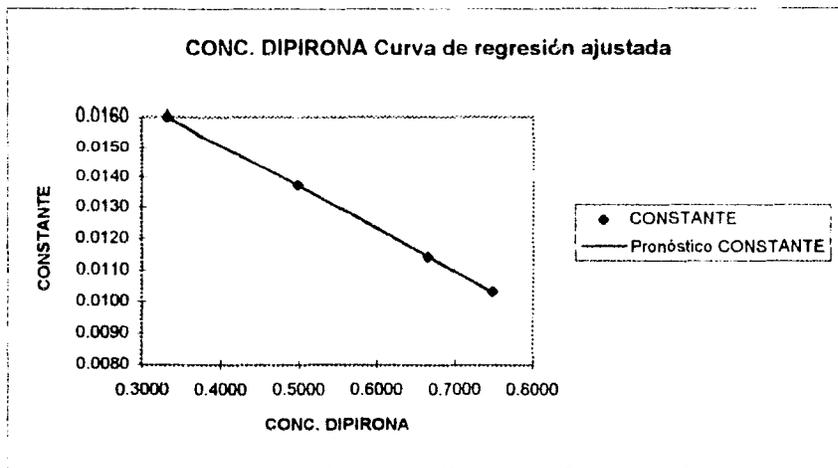
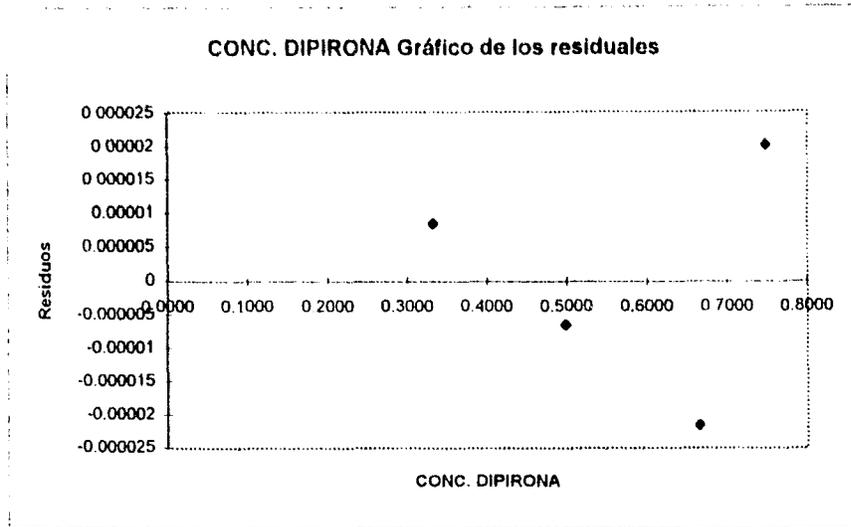
| | Coefficientes | Error típico | Estadístico t | Probabilidad | Inferior 95% | Superior 95% | Inferior 95.000% | Superior 95.000% |
|----------------|---------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|------------------|------------------|
| Intercepción | 0.02056 | 0.00004 | 505.96787 | 0.00000 | 0.02039 | 0.02074 | 0.02039 | 0.02074 |
| CONC. DIPIRONA | -0.01371 | 0.00007 | -197.27118 | 0.00003 | -0.01401 | -0.01341 | -0.01401 | -0.01341 |

Análisis de los residuales

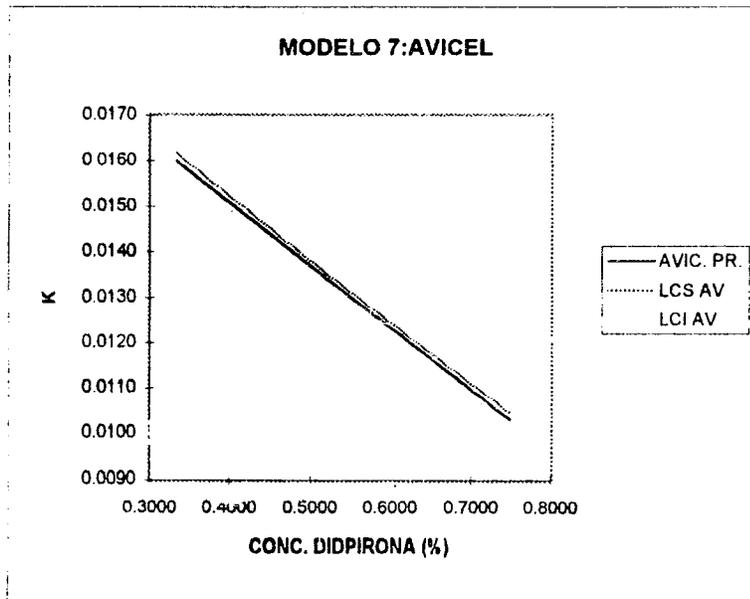
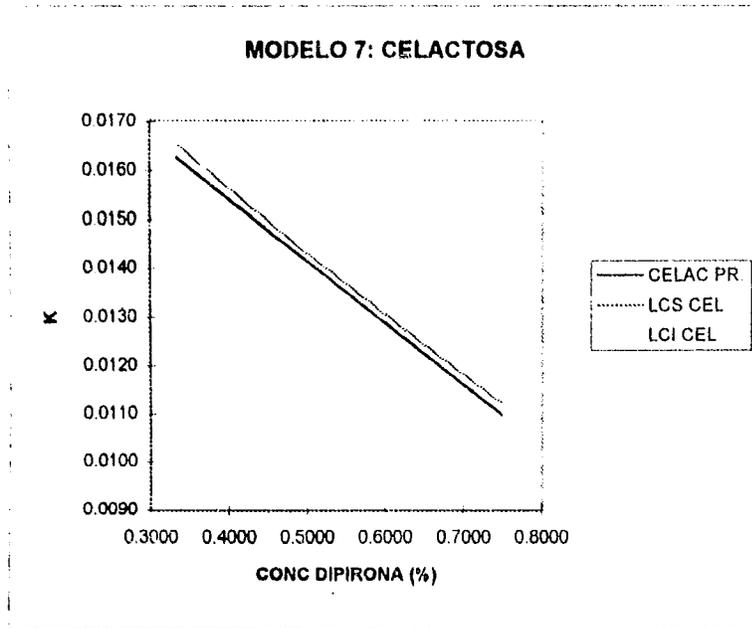
| Observación | Pronóstico CONSTANTE | Residuos | Residuos estandarizados |
|-------------|----------------------|--------------|-------------------------|
| 1 | 0.015991644 | 8.35617E-06 | 0.375722124 |
| 2 | 0.013706687 | -6.68734E-06 | -0.300665925 |
| 3 | 0.011421731 | -2.17309E-05 | -0.977093973 |
| 4 | 0.01029 | 2.0062E-05 | 0.902057774 |

Resultados de datos de probabilidad

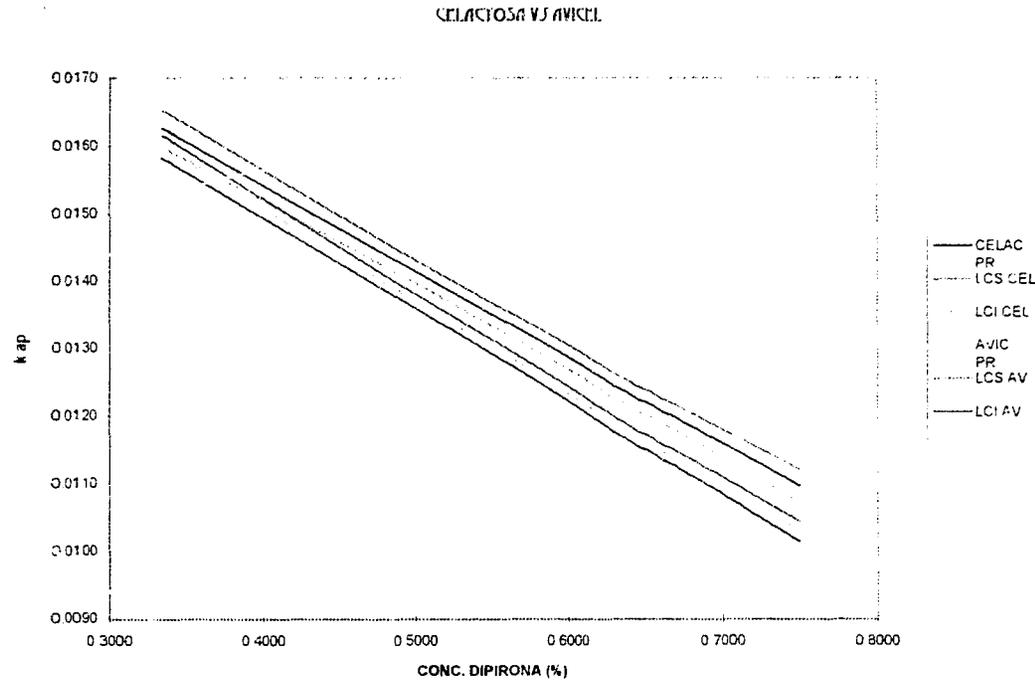
| Percentil | CONSTANTE |
|-----------|-----------|
| 12.5 | 0.0103 |
| 37.5 | 0.0114 |
| 62.5 | 0.0137 |
| 87.5 | 0.016 |



INTERVALOS DE CONFIANZA



COMPARACION ENTRE RECTAS DE REGRESION



AVIC