

7
25



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

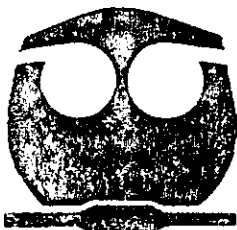
FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

"APLICACION DEL DISEÑO DE EXPERIMENTOS
PARA OPTIMIZAR LA VISCOSIDAD
EN LA FABRICACION DE UN ANTIHISTAMINICO"

**TRABAJO ESCRITO VIA CURSOS
DE EDUCACION CONTINUA
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A
LUCIA ATENCO CASTRO**



MEXICO, D. F.

1998

267198

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

JURADO ASIGNADO:

Presidente	Prof. ROSA LORENIA MORA-TOVAR Y CHÁVEZ
Vocal	Prof. NORMA TRINIDAD GONZÁLEZ MONZÓN
Secretario	Prof. JOSÉ LUIS GONZÁLEZ MACHADO
1er. Suplente	Prof. JOSÉ BENJAMÍN ROBLES GARCÍA
2º. Suplente	Prof. HONORIA FUENTES SIXTOS

Sitio donde se desarrolló el tema: LABORATORIOS LEMERY, S.A.

Asesor del tema I.Q. JOSÉ LUIS GONZÁLEZ MACHADO

Sustentante LUCÍA ATENCO CASTRO



“No importa donde estemos sino hacia donde vamos, en el océano de la vida navegamos a veces con el viento a favor o con el viento en contra, pero lo importante es no permanecer anclados o a la deriva, sino navegar para arribar a puerto seguro”.

O. W. Holmes

A MIS PADRES

Con infinito amor les agradezco todo lo que me han dado en la vida, gracias por estar conmigo en todo momento y por el apoyo y consejos que siempre me han brindado, porque gracias a ello he aprendido a navegar. Gracias por compartir conmigo la satisfacción y el orgullo de alcanzar una de las metas más importantes para mí, porque sé que el logro es de todos, los amo, que Dios los bendiga y nos conserve juntos siempre.

A MIS HERMANOS, ANA MARIA Y ALEJANDRO

Gracias por todos los bellos momentos que hemos pasado juntos y por compartir las cosas buenas de la vida, gracias por apoyarme para lograr un objetivo mas, los quiero mucho, que Dios nos conserve siempre en armonía.

ESPECIALMENTE

Un agradecimiento especial a las personas que me brindaron su ayuda y su apoyo invaluable para realizar este trabajo, porque gracias a ello lo he logrado, y gracias por compartir conmigo muchos momentos inolvidables y la satisfacción de cumplir mi objetivo.

INDICE

	Pag.
Glosario	5
Introducción	7
Capítulo I	9
I.1 Diseño de Experimentos	9
I.2 Aplicaciones	10
I.3 Principios básicos	11
Capítulo II	13
II.1 Diseño factorial 2^k	13
II.2 El diseño 2^3	14
Capítulo III	19
III.1 Formulación y fabricación de una suspensión	19
III.2 Formulación de suspensiones	23
III.3 Viscosidad	26
III.4 Propiedades físicas y químicas de los agentes Viscosantes	29
Capítulo IV	31
IV.1 Agentes antihistamínicos	31
Capítulo V	33
V.1 Objetivos	33
V.2 Planteamiento del experimento	34
V.2.1 Condiciones del experimento	34
V.2.2 Procedimiento de fabricación	35
V.2.3 Fórmula cuali-cuantitativa	36
V.2.4 Material y equipo	39
Capítulo VI	40
VI.1 Resultados	40
VI.2 Análisis de resultados	49
VI.3 Conclusiones	51
VI.4 Recomendaciones	51
Capítulo VII	
Referencias Bibliográficas.....	52
Anexo	53

GLOSARIO. ^{[5] [10]}

Estadística. Es una función de las observaciones de una muestra aleatoria extraída de una cierta distribución, independiente de los parámetros. Las estadísticas más usuales sirven para estimar a los parámetros de una distribución.

Diseño experimental. Se refiere a la estructura del experimento, con la cual se define la composición de los bloques, así como los tratamientos que se aplican a las unidades experimentales. En los experimentos de campo, el diseño experimental propiamente dicho, se refiere al arreglo geométrico de un experimento.

Aleatorización. Generalmente se designa con este nombre, al proceso de asignación de los tratamientos a las unidades experimentales, sin que intervenga para ello la voluntad del experimentador.

Contrastes ortogonales. El contraste de efectos se define como:

$$C = \sum c_i A_i$$

tal que la suma de los coeficientes (c_i) es igual a cero, esto es

$$\sum c_i = 0$$

los contrastes se usan para determinar si existen diferencias específicas entre los niveles de los factores o combinaciones de niveles en una interacción.

Experimento (corrida). Un experimento es una acción en la que el experimentador cambia *al menos uno* de los factores que está estudiando, observando el efecto del cambio.

Unidad Experimental. Es el elemento que se está estudiando.

Variable independiente (Factor, x). Un factor es una de las variables bajo estudio, la cual se mantiene, deliberadamente, bajo control durante el experimento y se modifica de manera sistemática para investigar su efecto en los resultados.

Variables no controlables (o latentes). En ocasiones existen variables que el experimentador desconoce o que no se pueden controlar, las cuales pueden influenciar los resultados del experimento. Dichas variables se denominan no-controlables o latentes. Sus efectos se pueden "neutralizar" al usar aleatorización y/o bloques en el diseño experimental.

Variable dependiente (Resultado, y). En el desarrollo de cada experimento se miden las características de las unidades experimentales, las cuales constituyen los resultados (o respuestas) y sus valores dependen de la variable independiente.

Error experimental. La diferencia entre el valor observado y el valor verdadero de la variable dependiente y , para valores específicos de x , es lo que se conoce como error experimental. Debido a la variabilidad en los experimentos, este tipo de error siempre está presente. Sin embargo, debe enfatizarse que esto no significa que haya sido producido por el investigador. El error experimental puede clasificarse como: **sesgo** y **error aleatorio**. El sesgo tiende a permanecer constante a lo largo del experimento, mientras que el error aleatorio cambia de experimento a experimento y su valor promedio es cero. La forma de evitar errores de sesgo es **aleatorizando** el orden de los experimentos y usando bloque; en el otro caso (errores aleatorios) el problema se resuelve con **repeticiones** del experimento.

INTRODUCCIÓN

Experimento Diseñado.

Un *experimento diseñado* es una prueba o serie de pruebas en las cuales se inducen cambios deliberados en las variables de entrada de un proceso o sistema, de manera que sea posible observar e identificar las causas de los cambios en la respuesta de salida. Los métodos de diseño experimental tienen un cometido importante en el *desarrollo de procesos* y en la *depuración de procesos* para mejorar el rendimiento, también tienen amplia aplicación en muchas disciplinas; el diseño experimental es un medio de importancia crítica en el campo de la ingeniería para mejorar el rendimiento de un proceso de manufactura. También se emplea extensamente en el desarrollo de nuevos procesos. La aplicación de técnicas de diseño experimental en una fase temprana del desarrollo de un proceso puede dar por resultado:

1. Mejora en el rendimiento del proceso.
2. Menor variabilidad y mayor apego a los requerimientos nominales u objetivo.
3. Menor tiempo de desarrollo.
4. Menores costos globales.

Los métodos de diseño experimental también tienen un cometido importante en las actividades de *diseño técnico* (o diseño de Ingeniería), en las cuales se desarrollan nuevos productos y se mejoran otros ya existentes. Algunas aplicaciones del diseño experimental en el diseño técnico son:

1. Evaluación y comparación de configuraciones de diseño básicas.
2. Evaluación de materiales alternativos.
3. Selección de parámetros de diseño de modo que el producto funcione bien en una amplia variedad de condiciones de campo (de uso real); ésto es, de modo que el producto sea *consistente* (robusto).

El uso del diseño experimental en estas áreas, puede dar por resultado productos con mayor confiabilidad y mejor funcionamiento en el campo, menores costos, y menor tiempo de diseño y desarrollo del producto.

Definición de Suspensión.

El fisicoquímico define a la palabra "suspensión" como un sistema de dos fases que consiste en un sólido finamente dividido, disperso en un sólido, un líquido o un gas. El farmacéutico acepta esta definición y puede demostrar que una variedad de formas farmacéuticas entran en el concepto que se acaba de enunciar. Una suspensión farmacéutica puede definirse como una dispersión que contiene material insoluble finamente dividido suspendido en un medio líquido.

Viscosidad.

Para describir adecuadamente las propiedades de flujo de un líquido, es necesario definir algún parámetro. El que resultará más conveniente es uno que describa la resistencia que opone el mismo fluido a su desplazamiento. Intuitivamente se comprende que esta clase de parámetros debe estar relacionado con las fuerzas existentes entre las moléculas que se oponen a este desplazamiento. Definiremos así la *viscosidad* como “ algo “ que se opone, en el líquido, a que las moléculas del mismo se desplacen, ésto es, la definimos como una “resistencia al flujo”.

Agentes antihistamínicos.

Se pueden definir como aquellas sustancias que son capaces de evitar o, al menos, disminuir algunos de los efectos farmacológicos de la histamina por un mecanismo que no sea la producción de un efecto farmacológico diametralmente opuesto al histamínico.

Se puede considerar que actúan por un mecanismo competitivo por un receptor tisular; al combinarse el agente antihistamínico con ese receptor, imposibilita que la histamina ejerza su acción específica. Se ha comprobado que los medicamentos antihistamínicos no se combinan con la histamina, no neutralizan su acción, no evitan su liberación de las células, y no hay ninguna indicación de que activen algún sistema enzimático que destruya la histamina.

En este trabajo se evaluará el efecto de tres factores en la viscosidad de una suspensión, cuyo principio activo es el Astemizol (antihistamínico), utilizando un Diseño de experimento del tipo 2^3 . Los factores que se evaluarán son tres agentes viscosantes:

- Factor A: Carboximetilcelulosa sódica.
- Factor B: Goma Xantana.
- Factor C: Kollidón 17PF

Los tres factores se trabajarán en dos niveles (dos concentraciones) que son: 0.25% y 0.5%. La variable de respuesta es la viscosidad y se desea obtener una viscosidad óptima del producto entre 900 y 1000 centipoises. El experimento se llevará a cabo por duplicado. El equipo utilizado para medir la viscosidad de la suspensión, es un viscosímetro sincroeléctrico de Brookfield modelo RVT, usando para ello una aguja del No. 3 y una velocidad de 20 rpm.

FUNDAMENTACION DEL TEMA

CAPITULO I

I.1 DISEÑO DE EXPERIMENTOS. ^[5]

Cuando se carece de información suficiente para resolver un problema, el método de ensayo y error o experimentación es la alternativa para encontrar una solución. En problemas industriales del área de manufactura o diseño del producto, la experimentación empírica es, a menudo, la única alternativa disponible para resolver estos problemas.

Los miembros del equipo que trabajan en el área de investigación y desarrollo, o mejoramiento del proceso deben encontrar respuesta a preguntas como las siguientes: ¿Cuál experimento desarrollar? ¿Qué datos recopilar y cómo interpretarlos?. Con la utilización de Diseños Estadísticos Experimentales es factible responder la primera pregunta, los cuales producen mejores resultados de los que se obtienen al emplear el método alternativo, de estudiar variable por variable. Además, son muy eficientes y permiten estudiar distintas variables simultáneamente. Por otra parte, su aplicación no es cara, al menos cuando se compara con otras estrategias de experimentación diseñadas para obtener la misma información, y no implican gastos directos de capital de trabajo.

¿QUÉ ES EL DISEÑO EXPERIMENTAL?. ^[1]

Un *experimento diseñado* es una prueba o serie de pruebas en las cuales se inducen cambios deliberados en las variables de entrada de un proceso o sistema, de manera que sea posible observar e identificar las causas de los cambios en la respuesta de salida.

Algunas de las variables del proceso x_1, x_2, \dots, x_p son controlables, mientras que otras z_1, z_2, \dots, z_q son incontrolables (aunque pueden ser controlables para los fines de una prueba). Entre los objetivos del experimento se incluyen los siguientes:

1. Determinar cuáles variables tienen mayor influencia en la respuesta, y .
2. Determinar el mejor valor de las x que influyen en y , de modo que y tenga casi siempre un valor cercano al valor nominal deseado.
3. Determinar el mejor valor de las x que influyen en y , de modo que la variabilidad de sea pequeña.
4. Determinar el mejor valor de las x que influyen en y , de modo que se minimicen los efectos de las variables incontrolables z_1, z_2, \dots, z_q .

Los métodos de diseño experimental tienen un cometido importante en el *desarrollo de procesos* y en la *depuración de procesos* para mejorar el rendimiento. En muchos casos, el objetivo puede ser desarrollar un proceso *consistente o robusto*; ésto es, un proceso afectado mínimamente por fuentes de variabilidad externas (las z).

I.2 APLICACIONES. ⁽¹⁾

CARACTERIZACIÓN DE UN PROCESO.

Es posible diseñar un experimento que permita estimar la magnitud y dirección de los efectos del factor; ésto es, cuánto cambia la variable de respuesta cuando se modifica cada factor, y si cambiar los factores simultáneamente produce resultados distintos de los que se obtienen con ajustes de factores individuales. Algunas veces, ésto se denomina *experimento de escrutinio*.

La información que se obtiene de este experimento de escrutinio o caracterización se utiliza entonces para identificar los factores críticos del proceso y determinar la dirección de ajuste de estos factores, a fin de reducir aún más el número de defectos por unidad. El experimento también puede proporcionar información acerca de cuáles factores deben controlarse con más cuidado durante el proceso ordinario de manufactura a fin de evitar altos niveles de productos defectuosos y comportamiento errático del proceso. De este modo, un resultado del experimento podría ser la aplicación de técnicas tales como los diagramas de control a una o más variables del *proceso*, así como a su salida. Con el tiempo, si el proceso mejora lo suficiente, suele ser posible basar la mayor parte del plan de control del proceso en la regulación de sus variables de entrada en vez de hacerlo en el análisis de diagramas de control de la salida.

OPTIMIZACIÓN DE UN PROCESO.

En un experimento de caracterización, normalmente nos interesa determinar cuáles variables del proceso influyen en la respuesta. Un siguiente paso lógico es optimizar; ésto es, determinar en qué región los procesos importantes conducen a la mejor respuesta posible. Por ejemplo, si la respuesta es rendimiento, buscaríamos una región en que éste fuera máximo, mientras que si la respuesta es variabilidad en una dimensión crítica de un producto, buscaríamos una región de variabilidad mínima.

DISEÑO DE UN PRODUCTO.

A menudo es posible aplicar los métodos del diseño experimental en el proceso de diseño de un producto.

1.3 PRINCIPIOS BÁSICOS. ^{[1] [5]}

Para que un experimento se realice en la forma más eficiente, es necesario emplear métodos científicos en su planeación. El *diseño estadístico de experimentos* es el proceso de planear un experimento para obtener datos apropiados, que pueden ser analizados mediante métodos estadísticos, con objeto de producir conclusiones válidas y objetivas. Se requiere de un enfoque estadístico del diseño de experimentos para obtener conclusiones significativas a partir de los datos. La metodología estadística es el único enfoque objetivo para analizar un problema que involucre datos sujetos a errores experimentales. Así que hay dos aspectos en cualquier problema experimental: el diseño del experimento y el análisis estadístico de los datos. Estos dos temas están estrechamente relacionados, ya que el método de análisis depende directamente del diseño empleado.

Los tres principios básicos en el diseño de experimentos son el de *obtención de réplicas, aleatorización y análisis por bloques*. El concepto de réplica tiene dos propiedades importantes. En primer lugar permite al experimentador obtener una estimación del error experimental. Tal estimación se convierte en la unidad básica para determinar si las diferencias observadas en los datos son estadísticamente significativas. En segundo lugar, el uso de réplicas permite al experimentador calcular una estimación más precisa del efecto de un factor en el experimento si se usa la media de la muestra (por ejemplo, \bar{y}) como una estimación de dicho efecto.

La *aleatorización* es la piedra angular que fundamenta el uso de los métodos estadísticos en el diseño del experimento. Se entiende por aleatorización el hecho de que tanto la asignación del material experimental como el orden en que se realizan las pruebas individuales o ensayos se determinan aleatoriamente. Los métodos estadísticos requieren que las observaciones (o los errores) sean variables aleatorias independientes. La aleatorización usualmente confirma esta suposición. Además, al aleatorizar adecuadamente el experimento se ayuda a "cancelar" los efectos de factores extraños que pudieran estar presentes.

El *análisis por bloques* es una técnica que se usa para incrementar la precisión del experimento. Un bloque es una porción del material experimental que sea más homogénea que el total del material. Al realizarse un análisis por bloques se hacen las comparaciones entre las condiciones de interés del experimento dentro de cada bloque

DIRECTRICES PARA EL DISEÑO DE EXPERIMENTOS. ^[1]

1. *Comprensión y planteamiento del problema.* Es necesario desarrollar todas las ideas sobre los objetivos del experimento. Un planteamiento claro del problema contribuye a menudo en forma sustancial a un mejor conocimiento del fenómeno y de la solución final del problema.

2. *Elección de factores y niveles.* El experimentador debe elegir los factores que variarán en el experimento, los intervalos de dicha variación y los niveles específicos a los cuales se hará el experimento. También debe considerarse la forma en que se controlarán estos factores para mantenerlos en los valores deseados, y cómo se les medirá.
3. *Selección de la variable de respuesta.* Al seleccionar la variable dependiente, el experimentador debe estar seguro de que la respuesta que se va a medir realmente provea información útil acerca del proceso de estudio. Con mayor frecuencia, el promedio o la desviación estándar (o ambos) de la característica medida serán la variable de respuesta.
4. *Elección del diseño experimental.* Para elegir el diseño es necesario considerar el tamaño muestral (número de repeticiones), seleccionar un orden adecuado para los ensayos experimentales, y determinar si hay implicado bloqueo u otras restricciones de aleatorización.
5. *Realización del experimento.* Cuando se realiza el experimento, es vital vigilar el proceso cuidadosamente para asegurar que todo se haga conforme a lo planeado. En esta fase, los errores en el procedimiento suelen anular la validez experimental.
6. *Análisis de datos.* Deben emplearse métodos estadísticos para analizar los datos, de modo que los resultados y conclusiones sean objetivos más que apreciativos. Los métodos estadísticos proporcionan directrices para la veracidad y validez de los resultados. Los métodos estadísticos, aplicados adecuadamente, no permiten probar algo experimentalmente, sólo hacen posible obtener el probable error de una conclusión, o asignar un nivel de confiabilidad a los resultados. La principal ventaja de los métodos estadísticos es que agregan objetividad al proceso de toma de decisiones.
7. *Conclusiones y recomendaciones.* Una vez que se han analizado los datos, el experimentador debe extraer conclusiones prácticas de los resultados y recomendar un curso de acción. En otra fase a menudo son útiles los métodos gráficos, también deben realizarse corridas de seguimiento y pruebas de confirmación para validar las conclusiones del experimento.

CAPITULO II

II.1 DISEÑO FACTORIAL 2^k ⁽¹⁾

Los diseños factoriales son ampliamente utilizados en experimentos en los que intervienen varios factores para estudiar el efecto conjunto de éstos sobre una respuesta. Sin embargo, existen varios casos especiales del diseño factorial general que resultan importantes porque se usan ampliamente en el trabajo de investigación, y porque constituyen la base para otros diseños de gran valor práctico.

El más importante de estos casos especiales ocurre cuando se tienen k factores, cada uno con dos niveles. Estos niveles pueden ser cuantitativos como sería el caso de dos valores de temperatura, presión o tiempo. También pueden ser cualitativos como sería el caso de dos máquinas, dos operadores, los niveles "superior" e "inferior" de un factor o, quizás, la ausencia o presencia de un factor. Una réplica completa de tal diseño requiere que se recopilen $2 \times 2 \times \dots \times 2 = 2^k$ observaciones y se conoce como diseño factorial 2^k .

Se supone, 1) que los factores son fijos, 2) que los diseños son completamente aleatorizados, y 3) que se satisface la suposición usual de normalidad (distribución muestral normal).

El diseño 2^k es particularmente útil en las primeras fases del trabajo experimental, cuando es probable que haya muchos factores por investigar. Conlleva el menor número de corridas con las cuales pueden estudiarse k factores en un diseño factorial completo. Debido a que sólo hay dos niveles para cada factor, debe suponerse que la respuesta es aproximadamente lineal en el intervalo de los niveles elegidos de los factores.

II.2 EL DISEÑO 2^3 .⁽¹⁾

Supongamos que se encuentran en estudio tres factores A , B y C , cada uno con dos niveles. Este diseño se conoce como *diseño factorial 2^3* , y las ocho combinaciones de tratamientos pueden representarse gráficamente mediante un cubo. (ver figura 1, pág 13)

Existen en realidad tres notaciones distintas que se usan ampliamente para las corridas o ejecuciones del diseño 2^3 . La primera es la notación "+, -", a menudo llamada "geométrica", la segunda consiste en el uso de letras minúsculas para identificar las combinaciones de tratamientos. En la tercera notación se utilizan los dígitos 1 y 0 para denotar los niveles alto y bajo del factor, respectivamente, en vez de los signos + y -.

Existen siete grados de libertad entre las 8 combinaciones de tratamientos en el diseño 2^3 . Tres de estos grados de libertad se asocian con los principales efectos de A , B y C . Cuatro se asocian con interacciones (AB , AC , BC y ABC), uno para cada una.

El efecto promedio de A es:

$$A = \frac{1}{4n} [a - (1) + ab - b + ac - c + abc - bc]$$

Esta ecuación también puede deducirse como un contraste entre las cuatro combinaciones de tratamientos en la cara derecha del cubo, (figura 1, pág. 15), (donde A se halla en el nivel alto), y las cuatro de la izquierda (donde A se encuentra en el nivel bajo). Es decir, el efecto de A es simplemente el promedio de las cuatro corridas en que A se encuentra en el nivel alto (Y_{A+}) menos el promedio de las cuatro corridas en que A está en el nivel bajo (Y_{A-}), o

$$\begin{aligned} A &= \overline{Y_{A+}} - \overline{Y_{A-}} \\ &= \frac{a + ab + ac + abc}{4n} - \frac{(1) + b + c + bc}{4n} \end{aligned}$$

En forma similar, el efecto de B es un contraste entre las cuatro combinaciones de tratamientos de la cara anterior del cubo y las de la cara posterior. Esto conduce a:

$$\begin{aligned} B &= \overline{Y_{B+}} - \overline{Y_{B-}} \\ &= \frac{1}{4n} [b + ab + bc + abc - (1) - a - c - ac] \end{aligned}$$

Representación gráfica para obtener cada uno de los contrastes de los efectos simples y la combinación de efectos en base a los niveles alto y bajo para cada factor.

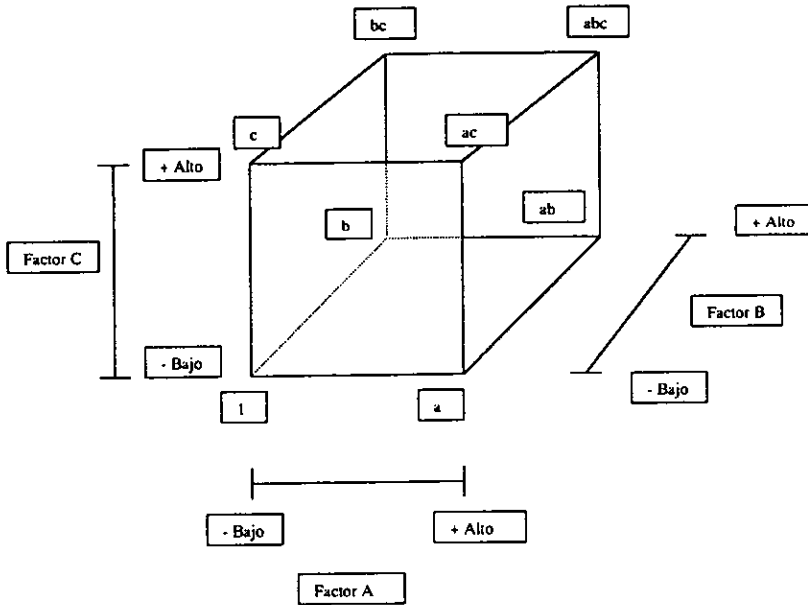


FIGURA 1

El efecto de C es un contraste entre las cuatro combinaciones de tratamientos en la cara superior del cubo y las de la cara inferior; ésto es,

$$C = \frac{Y_{C+} - Y_{C-}}{4n} \\ = \frac{1}{4n} [c + ac + bc + abc - (1) - a - b - ab]$$

Los efectos de la interacción de dos factores pueden calcularse fácilmente. Una media de la interacción AB es la diferencia entre los efectos promedio de A a los dos niveles de B . Por convención, la mitad de esta diferencia se denomina interacción AB

$$AB = \frac{abc + ab + c + (1)}{4n} - \frac{bc + b + ac + a}{4n}$$

$$AC = \frac{1}{4n} [(1) - a + b - ab - c + ac - bc + abc]$$

$$BC = \frac{1}{4n} [(1) + a - b - ab - c - ac + bc + abc]$$

La interacción ABC se define como la diferencia promedio entre la interacción AB para los dos niveles distintos de C . De este modo,

$$ABC = \frac{1}{4n} \{ [abc - bc] - [ac - c] - [ab - b] + [a - (1)] \} \\ = \frac{1}{4n} [abc - bc - ac + c - ab + b + a - (1)]$$

En la siguiente tabla (tabla 1) aparecen signos positivos y negativos, desarrollada a partir de las constantes de los contrastes. Los signos de los efectos principales se determinan asignando un signo positivo con el nivel superior y uno negativo con el inferior. Una vez que se han establecido estos signos, los de las columnas restantes pueden obtenerse multiplicando renglón por renglón las columnas apropiadas que le preceden. Fácilmente se puede determinar el contraste de cualquier efecto a partir de esta tabla.

La tabla tiene algunas propiedades interesantes. (1) Excepto por la columna I , cada columna tiene un número igual de signos positivos y negativos. (2) La suma de los productos de los signos de cualquier par de columnas siempre es cero. (3) El producto de la columna I por cualquier otra columna deja a dicha columna sin cambios. En otras palabras, I es el elemento de identidad.

(4) El producto de cualquier par de columnas produce otra columna que pertenece a la tabla. Por ejemplo, $A \times B = AB$, y

$$AB \times B = AB^2 = A$$

Fácilmente se puede determinar las sumas de cuadrados de los efectos, porque a cada una le corresponde un contraste de un solo grado de libertad. En el diseño 2^3 con n réplicas la suma de cuadrados de cualquier efecto es

$$SS = \frac{(\text{Contraste})^2}{8n}$$

Otros Métodos para Juzgar la Significancia de Efectos. El análisis de varianza es una manera formal de determinar cuales efectos de un factor son distintos de cero. Existen otros dos métodos útiles. En el primero de ellos se calcula el error estándar de los efectos y se compara la magnitud de éstos últimos con la de sus errores estándares. En el segundo método, se utilizan gráficas de probabilidad normal para evaluar la importancia de los efectos.

El error estándar de un efecto es fácil de determinar. Si se supone que hay n réplicas para cada una de las 2^k corridas en el diseño, y si $y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{in}$ son las observaciones para la i -ésima corrida, entonces

$$S_i^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{j=1}^n (y_{ij} - \bar{y}_i)^2 \quad i = 1, 2, \dots, 2^k$$

Tabla 1

Combinación de Tratamientos	Efecto Ortogonal							
	I	A	B	AB	C	AC	BC	ABC
(1)	+	-	-	+	-	+	+	-
a	+	+	-	-	-	-	+	+
b	+	-	+	-	-	+	-	+
ab	+	+	+	+	-	-	-	-
c	+	-	-	+	+	-	-	+
ac	+	+	-	-	+	+	-	-
bc	+	-	+	-	+	-	+	-
abc	+	+	+	+	+	+	+	+

Actualmente se dispone de un gran número de programas por computadora para el análisis de varianza. Por ejemplo el procedimiento Statistical Analysis System (SAS) General Linear Models.

En la aplicación del análisis de regresión también se usan ampliamente programas de computadora, uno de tales programas es la rutina "PROC REG" del SAS.

CAPITULO III

III.1 FORMULACIÓN Y FABRICACIÓN DE UNA SUSPENSIÓN. ^{(2) (6) (7)}

Una suspensión es un sistema disperso, compuesto de dos fases, los cuales contienen el o los principios activos y aditivos. Una de las fases, la continua o externa es generalmente un líquido o un semisólido y la fase dispersa o interna, está constituida de sólidos (principios activos) insolubles, pero dispersables en la fase externa. La formulación entraña más que suspender un sólido en un líquido porque para producir una suspensión satisfactoria habrá que conocer el comportamiento de las partículas en los líquidos, de los agentes suspensoros y de los saboríferos y colorantes.

En suma, la preparación de una suspensión estable depende de la dispersión apropiada del fármaco en el medio suspensor. Para asegurar que las partículas sean mojadas por el medio dispersante se debe usar un agente tensoactivo, en especial si la fase dispersa es hidrófoba. Entonces, se puede agregar el agente suspensor en el medio acuoso. De lo contrario, se puede mezclar muy bien el agente suspensor seco con las partículas del fármaco y triturar después con el diluyente. Otros enfoques para preparar suspensiones comprenden la formulación de una suspensión floculada y también un preparado floculado en un vehículo suspensor.

El método más eficiente para producir partículas finas es la molienda en seco antes de hacer la suspensión. En la molienda húmeda de suspensiones terminadas se usan aparatos suspensoros como molinos coloidales u homogenizadores para reducir las aglomeraciones de partículas.

La elección del agente suspensor apropiado depende del uso interno o externo de los productos, de los medios para prepararlos y del tiempo que los productos estarán almacenados. Los preparados para uso interno pueden incluir como agentes suspensoros acacia, metilcelulosa y otros derivados de la celulosa, alginato de sodio y tragacanto. Los agentes para uso externo comprenden bentonita, metilcelulosa y otros derivados celulósicos, alginato de sodio y tragacanto. Los que pueden requerir aparatos de alta velocidad y se prestan para uso interno o externo incluyen los silicatos de aluminio y magnesio y carbopol, (agente suspensor, dispersante y emulsificante, un polímero vinílico con grupos carboxilo activos).

Los preparados como los que hemos mencionado poseen ciertas ventajas sobre las otras formas posológicas. Algunos fármacos son insolubles en todos los medios aceptables y, por lo tanto, hay que administrarlas como comprimidos, cápsulas, etc., o suspensión. Por su carácter líquido, este último preparado, plantea algunos problemas en el mantenimiento de un régimen de dosis constantes.

Los sabores desagradables pueden disimularse empleando una suspensión del fármaco o un derivado de éste, como en el caso del Palmitato de Cloranfenicol. Las suspensiones también son químicamente más estables que las soluciones. Además de esto, la suspensión es la forma posológica ideal para pacientes que tienen problemas para tragar comprimidos o cápsulas.

Las suspensiones deben poseer ciertas propiedades básicas. La fase dispersa debe sedimentar con lentitud y poderse redispersar con facilidad mediante agitación. No debe apelmazarse al sedimentar y su viscosidad debe ser tal que el preparado se vierta con facilidad. Lo mismo que en todas las formas posológicas no debe haber dudas acerca de la estabilidad química de la suspensión. Deberán incorporarse conservadores adecuados para reducir a un mínimo la contaminación microbiana. Por último, la suspensión debe ser aceptable para el paciente por su sabor, color y cualidades estéticas, siendo estos dos últimos factores de particular importancia en los preparados para uso externo.

La preparación de estas formas posológicas requiere varias consideraciones de parte del farmacéutico: finalidad del fármaco, uso interno o externo, concentración, estabilidad física y química del fármaco, preservación del preparado y uso de disolvente y componentes del vehículo como amortiguadores, solubilizantes, agentes suspensores, agentes emulsificantes, agentes para controlar la viscosidad.

Mucho se ha escrito en el último decenio sobre las propiedades biofarmacéuticas de las formas posológicas sólidas en particular. Al estudiar la biodisponibilidad de los fármacos en comprimidos y cápsulas muchos investigadores estudiaron primero la absorción de los principios activos administradas en solución. Como los fármacos se absorben en un estado disuelto, muchas veces se comprueba que el índice de absorción de las formas posológicas orales disminuye en el siguiente orden: solución acuosa > suspensión acuosa > comprimidos ó cápsulas. La biodisponibilidad de un medicamento para ingestión y absorción oral debe ser tal, que eventualmente todo el fármaco se absorba en su tránsito por el tracto gastrointestinal, cualquiera que sea la forma posológica.

Lo que más preocupa al formulador es la estabilidad del componente activo en el producto final. En general, los fármacos son menos estables en los medios acuosos que en las formas posológicas sólidas y en consecuencia, es importante regular el pH con amortiguadores, estabilizar o preservar en particular las soluciones, suspensiones y emulsiones que contienen agua. En estos productos pueden ocurrir ciertas reacciones químicas simples que pueden entrañar interacción de un componente y otro (lo cual significa que la formulación es mala), interacción entre el envase primario y el producto (lo cual puede alterar el pH del producto y por lo tanto, ocasionar por ejemplo, que después se formen precipitados si los componentes son sensibles al pH) o se produzca una reacción directa con el agua (hidrólisis).

Los productos pueden contaminarse por varias razones. Primero, varias materias primas que se emplean en la elaboración de las soluciones, suspensiones y emulsiones son medios de cultivo excelentes para las bacterias. En particular el agua debe manejarse con cuidado, pero sustancias como gomas, agentes dispersantes, tensoactivos, azúcares y saporíferos pueden ser portadores de bacterias que en última instancia contaminan el producto. Una segunda fuente de contaminación son los equipos. Las bacterias desarrollan bien en los resquicios y ranuras de los equipos farmacéuticos (así como en los sencillos elementos que se usan en el laboratorio de la farmacia). Estos equipos deben limpiarse muy bien antes de usarlos. El ambiente y el personal pueden contribuir a la contaminación del producto. Los portadores principales de contaminantes son las manos y el pelo. Por lo tanto, la limpieza general es primordial.

Aunque los factores que se acaban de citar se relacionan con las buenas prácticas de laboratorio y de fabricación, el formulador puede agregar un conservador al producto y reducir la probabilidad de que éste se contamine. Si el producto contiene agua, es casi imprescindible incluir un conservador en la fórmula.

Los criterios principales que se deben considerar para elegir un conservador son: a) que sea eficaz frente a un amplio espectro de microorganismos, b) que se mantenga estable durante toda la vida de almacenamiento del producto, c) que no sea tóxico, d) que no cause sensibilización a los componentes de la fórmula, e) que sea compatible con los componentes de la fórmula farmacéutica, f) que prácticamente no tenga sabor ni olor.

Fenómenos de las partículas y dispersiones.

Para nuestros fines actuales un sistema disperso es un sistema de dos fases, una de las cuales se distribuye en partículas o gotitas en la segunda fase, llamada continúa. Como cada fase puede existir en estado sólido, líquido o gaseoso hay nueve combinaciones posibles. Sin embargo, como los gases son miscibles en todas las proporciones, en realidad sólo existen ocho combinaciones. Nos limitaremos a las dispersiones sólido-líquido y líquido-líquido. En estos sistemas la fase dispersa se llama con frecuencia fase discontinua o interna, y la fase continúa se llama fase externa o medio de dispersión.

Todas las dispersiones pueden clasificarse en tres grupos según el tamaño de las partículas dispersas: las dispersiones moleculares o soluciones verdaderas en las que el tamaño de las partículas es menor a aproximadamente 10 \AA , (por ejemplo, si se disuelve azúcar en agua se supone que la partícula definitiva de azúcar tiene dimensiones moleculares y que se forma una solución verdadera), las dispersiones coloidales, donde el tamaño de las partículas dispersas es aproximadamente de 10 \AA a 0.5 \mu m . , y el tercer grupo que se refiere a *dispersiones gruesas* (suspensión) donde el tamaño de las partículas es mayor de 0.5 \mu m .

El paso de dispersión.

El formulador farmacéutico se interesa principalmente en producir una suspensión o emulsión lisa, uniforme, que fluya fácilmente (fácil de volcar o extender), en la cual la dispersión de partícula pueda efectuarse con un gasto mínimo de energía.

Al preparar las suspensiones las fuerzas que atraen mutuamente a las partículas de polvo son un problema. Estas fuerzas pueden vencerse con la acción de corte de aparatos como el molinillo para coloides o mediante el uso de agentes tensoactivos; estos últimos facilitan mucho la humectación de polvos liófilos y ayudan a eliminar el aire superficial que el corte por sí solo puede no remover; así se reduce la tendencia a amontonarse de las partículas. Por razones termodinámicas, una vez iniciado el proceso de dispersión se desarrolla simultáneamente una tendencia del sistema a volver a un estado energéticamente más estable, manifestada por fenómenos de *floculación*, *coalescencia*, *sedimentación*, *crecimiento de cristales* y *conglutinación*. Si estos cambios físicos no se inhiben o controlan no se lograrán buenas dispersiones o éstas se perderán durante su vida en el estante.

Los agentes humectantes son sustancias tensoactivas usadas para reducir el ángulo de contacto mejorando así la humectación. Funcionan adsorbiéndose a las interfaces aire/líquido y sólido/líquido.

Una suspensión farmacéutica puede definirse como una dispersión que contiene material insoluble finamente dividido suspendido en un medio líquido. Se administran por vía oral, intramuscular o subcutánea, tópica y oftálmica. Son una clase importante de formas de dosificación. Como algunos productos se elaboran ocasionalmente en forma seca para preparar la suspensión al dispensarlos mediante la adición de un vehículo apropiado, esta definición se extiende para incluir a dichos productos.

Una suspensión de fórmula correcta debe satisfacer ciertos criterios. Las partículas dispersas deben tener un tamaño tal que no las haga sedimentar rápidamente en el recipiente, pero si hay sedimentación, el sedimento no debe formar una pasta dura sino que debe ser capaz de redispersarse con un esfuerzo mínimo por parte del paciente. Además, el producto debe ser fácil de volcar, de sabor agradable y resistente al ataque microbiano.

Los tres tipos principales de problemas propios de las suspensiones son: 1) dispersión adecuada de las partículas en el vehículo, 2) sedimentación de las partículas dispersas, y 3) empastamiento de estas partículas en el sedimento con resistencia a la redispersión.

III.2 FORMULACION DE SUSPENSIONES. ^[2]

La formulación de una suspensión que posee estabilidad física óptima depende de que las partículas en suspensión deban flocularse o permanecer defloculadas. Uno de los métodos utiliza un vehículo estructurado para conservar las partículas defloculadas en suspensión; otro depende de la floculación controlada como medio de impedir la formación de pastas o tortas. Un tercer método, que combina los otros dos, da un producto de estabilidad óptima.

Dispersión de partículas. Los agentes tensoactivos se usan comúnmente como agentes humectantes. Una solución concentrada del agente humectante en el vehículo puede usarse para preparar una suspensión del polvo que se diluye con la cantidad necesaria de vehículo. A veces puede usarse alcohol y glicerina en las etapas iniciales para dispersar las partículas, permitiendo así que el vehículo penetre en la masa del polvo.

Debe usarse el mínimo de agente humectante necesario para producir una dispersión adecuada de las partículas. Cantidades excesivas pueden producir espuma o dar un sabor u olor indeseable al producto. Invariablemente, como resultado de la humectación, las partículas dispersas en el vehículo se defloculan.

Vehículos estructurados. Los vehículos estructurados son generalmente soluciones acuosas de materiales poliméricos como los hidrocoloides, que tienen en general carga negativa en solución acuosa. Son ejemplos típicos: metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acacia, bentonita y carbopol. La concentración empleada depende de la consistencia deseada para la suspensión, y ésta depende a su vez del tamaño y la densidad de las partículas suspendidas. Los productos mencionados funcionan como agentes suspensores que imparten viscosidad y como tales reducen el índice de sedimentación de las partículas dispersas, conforme a la Ley de Stokes, aunque ésta última sólo se aplica estrictamente a los líquidos newtonianos, cosa que no son la mayoría de agentes suspensores usados en la práctica. Idealmente dichos agentes forman sistemas pseudoplásticos o plásticos sometidos a aclaración por rozamiento. Cierta grado de tixotropía también es deseable. Los materiales no newtonianos de este tipo se prefieren a los sistemas newtonianos, porque si las partículas sedimentan finalmente en el fondo del recipiente, su redispersión es facilitada cuando el vehículo se aclara al agitarlo. Cuando se deja de agitar, el vehículo recupera su consistencia original y las partículas redispersadas quedan suspendidas. Este proceso de redispersión, facilitado por un vehículo de aclaración por rozamiento presupone que las partículas defloculadas todavía no han formado una pasta o torta. Si la sedimentación y la compactación han llegado a un punto de empastamiento considerable, la redispersión es prácticamente imposible.

Floculación controlada. Cuando se usa este método, el formulador toma la dispersión desfloculada y humectada de partículas y trata de obtener floculación

agregando un agente apropiado, casi siempre electrolitos, polímeros o tensoactivos. El objetivo es *controlar* la floculación agregando la cantidad de agente floculante capaz de producir el máximo volumen de sedimentación. Los electrolitos son probablemente los agentes de floculación más usados. Actúan reduciendo las fuerzas eléctricas de repulsión entre partículas y permitiendo así que éstas formen los copos no compactos característicos de una suspensión floculada.

Floculación en vehículos estructurados.

La formación ideal para una suspensión podría darse cuando partículas floculadas se apoyan en un vehículo estructurado. Las ventajas de esta combinación son evidentes, en vista de lo anterior. El proceso incluye la dispersión de las partículas y su posterior floculación. Finalmente se agrega un polímero liófilo para formar el vehículo estructurado. Al desarrollar la formulación es necesario asegurarse de la ausencia de cualquier incompatibilidad entre el agente floculante y el polímero usado para el vehículo estructurado. Aquí se introduce una limitación porque prácticamente todos los vehículos estructurados de uso común son coloides hidrófilos de carga negativa. Esto significa que se presenta una incompatibilidad si la carga de las partículas es originalmente negativa. En este caso la floculación requiere la adición de un agente o ion floculador de carga positiva; en presencia de este material el agente suspensor cargado negativamente puede coagular y perder su suspendibilidad. Esta situación no aparece cuando las partículas son de carga positiva, pues el agente floculador negativo que el formulador debe emplear es compatible con el agente suspensor cargado análogamente.

Estabilidad química de las suspensiones.

Las partículas que son totalmente insolubles en el vehículo líquido tienen pocas probabilidades de experimentar la mayor parte de las reacciones químicas que llevan a la degradación, pero la mayoría de los fármacos en suspensión tienen cierta solubilidad, aunque sólo sea del orden de fracciones de microgramo por ml. Por consiguiente el material en solución puede ser susceptible de degradación. Poco se ha hecho para cuantificar y predecir la estabilidad química de materiales suspendidos, pero Tingstad y col. crearon un método simplificado para determinar la estabilidad del fármaco en suspensión. El método se basa en la suposición de que: 1) la degradación sólo tiene lugar en la solución y es de primer orden, 2) el efecto de la temperatura sobre la solubilidad del fármaco y la velocidad de reacción se ajustan a la teoría clásica, y 3) la disolución no limita la velocidad por degradación.

Preparación de suspensiones.

La preparación en pequeña escala de suspensiones puede ser llevada a cabo sin dificultades por el farmacéutico con un mínimo de equipo. Es probablemente cierto que cualquier suspensión es tan buena como se logre la dispersión inicial de las partículas.

Este paso preliminar debe hacerse entonces de preferencia por trituración en un mortero añadiendo pequeños incrementos del agente humectante al polvo. Una vez que las partículas están bien humedecidas, la suspensión puede llevarse al recipiente definitivo. El paso siguiente depende de que las partículas desfloculadas deban suspenderse en un vehículo estructurado, flocularse, o flocularse y luego suspenderse. Sea cual fuere la alternativa empleada entre los procedimientos señalados, las diversas manipulaciones pueden hacerse fácilmente dentro del frasco, especialmente si se ha preparado antes una solución acuosa del agente suspensor.

Si el vehículo estructurado tiene gran consistencia, puede ser aconsejable dejar la suspensión en el mortero y agregar allí mismo el agente suspensor. La trituración suave asegura la dispersión total del polvo en todo el vehículo. El producto final se transfiere al recipiente.

III.3 VISCOSIDAD. [2] [6] [8]

La viscosidad es una propiedad de los líquidos que está estrechamente relacionada a la resistencia al flujo. Ésta es definida en términos de la fuerza requerida para mover una superficie plana continuamente a la anterior

Los métodos para determinar la viscosidad, están basados en la medición de la resistencia que ofrece un fluido, cuando se le aplica una fuerza interna que lo induce al movimiento, bajo condiciones establecidas.

Podemos imaginar que un líquido contenido entre dos placas paralelas muy grandes está dividido en una pila de capas paralelas muy delgadas como se muestra en la figura 2. Se aplica *fuerza de corte* al líquido tirando o empujando la placa superior con una fuerza constante F mientras la placa inferior se mantiene estacionaria. Las velocidades de las capas líquidas se representan con las flechas, cuyo largo mide la magnitud de las velocidades y que señalan en la dirección del flujo (dirección y). La capa líquida superior, en contacto con la capa móvil, se adhiere a ella y se mueve a la misma velocidad que la placa. La segunda capa, adyacente a la anterior, es arrastrada por fricción pero su velocidad es reducida por la resistencia de las capas que tiene por debajo. Cada capa es tirada hacia delante por la capa que se mueve encima de ella, pero es llevada hacia atrás por la capa que está debajo, sobre la cual se mueve y a la cual arrastra. Cuanto más lejos estén las capas líquidas de la placa en movimiento, menor será su velocidad. La capa inferior se adhiere a la placa estacionaria y tiene una velocidad cero. La velocidad de las capas líquidas aumenta en la dirección x , perpendicular a la dirección del flujo y .

Lo que distingue a un líquido de otro es la velocidad a la cual la deformación aumenta con el tiempo, y que se llama *velocidad de deslizamiento*. Se representa por γ que es la derivada de v con respecto al tiempo t . Una definición equivalente de γ es: *gradiente de velocidad*, o sea la velocidad a la cual v cambia con la distancia x perpendicular a la dirección del flujo.

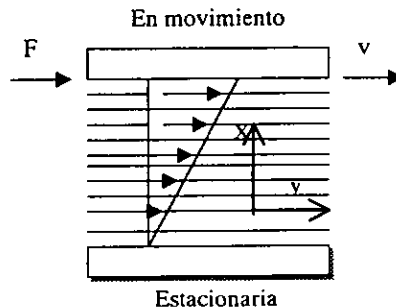


FIGURA 2

La *viscosidad* o fricción interna es la resistencia al movimiento relativo de capas adyacentes de líquido. Se calcula como la relación entre presión y velocidad de deslizamiento. En el sistema CGS la viscosidad se define como la fuerza tangencial por unidad de superficie en dinas/cm² necesaria para mantener una diferencia de velocidad de 1 cm/seg entre dos capas paralelas de líquido situadas a 1 cm de distancia. Su unidad es por lo tanto dina/cm² seg⁻¹ o g/cm seg, y se llama *poise*. Como muchos líquidos comunes y el agua tienen viscosidades del orden de 1/100 de poise, su viscosidad se expresa a menudo en centipoises.

La variación de viscosidad con la temperatura se describe a menudo con una *ecuación de Arrhenius*:

$$\eta = Ae^{E/RT}$$

$$2.303 \log \eta = 2.303 \log A + E/RT$$

donde A y E son constantes, T es la temperatura absoluta y R es la constante gaseosa. Los grandes valores de E indican que la viscosidad disminuye rápidamente al aumentar la temperatura.

DEFINICIÓN.

Viscosidad Absoluta. Es la fuerza por unidad de área, necesaria para mantener una unidad de velocidad gradiente.

Viscosidad Cinemática. Es el cociente de la viscosidad absoluta y la densidad de un fluido.

Uno de los métodos principales para medir la viscosidad se basa en la velocidad de flujo de un líquido a través de un orificio o un conducto de geometría simple. El otro método depende de la resistencia a la rotación de un cuerpo metálico en contacto con el líquido o sumergido en él.

METODO III (FEUM)

Este método consiste en medir la resistencia que ofrece un fluido al movimiento rotatorio y es aplicable a fluidos no newtonianos.

PROCEDIMIENTO: Si se requiere, preparar la muestra como se indica en la monografía del producto correspondiente, vaciarla al recipiente para la muestra, introducir ambos en el baño y equilibrar la temperatura de la muestra a la temperatura requerida para la prueba; una vez estabilizada la temperatura, proceder a seleccionar las rpm y el número de aguja indicados en la monografía del producto correspondiente. Introducir la aguja en la muestra en forma inclinada para evitar que queden burbujas en la parte inferior, una vez adentro, atornillarla en el macho del tornillo, centrarla de tal modo, que el oleaje que produzca al girar sea el mismo en todos los puntos alrededor de la aguja, ajustar el cabezal de tal forma que el menisco de la muestra quede en la marca de la aguja. En estas condiciones, encender el aparato y dejar que funcione libremente durante un

mínimo de 30 segundos a un máximo de un minuto. Al cabo de este tiempo, anotar la lectura señalada, repetir la operación 3 veces y promediar las lecturas.

CÁLCULOS: Para obtener la viscosidad absoluta de la muestra en centipoises, multiplicar la lectura promedio obtenida, por el factor correspondiente de la tabla respectiva según el modelo del equipo utilizado.

CONVERSIONES: Para calcular la viscosidad cinemática de la muestra en *stokes* (St) o centistokes (cSt), utilizar la fórmula siguiente: $v = n/d$; en donde n es la viscosidad absoluta de la muestra en poises o centipoises; d es la densidad de la muestra a temperatura de la prueba; v es la viscosidad cinemática en stokes o centistokes. Para calcular la viscosidad cinemática en milímetros cuadrados por segundo ($\text{mm}^2 \times \text{s}^{-1}$), utilizar la siguiente fórmula: $v = Kt$; en donde K es la constante del instrumento; t es el tiempo promedio del fluido en segundos; v es la viscosidad cinemática de la muestra en milímetros cuadrados por segundo.

Viscosímetros para líquidos y semisólidos.^[2]

Gran variedad de viscosímetros se vende comercialmente. Es necesario elegir uno apropiado para los límites de viscosidad que se encuentran en una aplicación determinada. El instrumento debe suministrar la información reológica requerida en los límites deseados de corte, tiempo bajo corte y temperatura. Esto debe combinarse con facilidad de manejo, buena reproducibilidad y costo relativamente bajo. [2]

Viscosímetro sincroeléctrico de Brookfield. Este instrumento mide la tracción viscosa ejercida sobre una aguja que gira en el líquido contenido en un vaso: $1/R_c^2$ es esencialmente cero, (donde R_c es el radio del recipiente que contiene a la muestra) y la velocidad de deslizamiento es muy variable en toda la muestra. Hay varios modelos equipados con cuatro u ocho velocidades fijas. Cada instrumento tiene un juego de agujas cilíndricas o discos intercambiables de diámetro diferente que se usan para líquidos de diferente viscosidad. La aguja es impulsada por un motor sincrónico a través de un alambre de torsión de berilio-cobre. Los diferentes modelos tienen resortes de diferente grado de rigidez y son apropiados para diferentes límites de viscosidad. El grado en que el resorte está enrollado a un número dado de rpm está indicado por un señalador sobre un dial calibrado en unidades de fuerza de rotación. Multiplicando la lectura del dial por la constante apropiada para la aguja y para las rpm, tenemos la viscosidad aparente del líquido en centipoises a esas rpm. La aguja del viscosímetro puede insertarse no solamente en los vasos de laboratorio sino también en calderas, reactores y tanques mezcladores de una planta industrial. De este modo el viscosímetro puede adaptarse para mediciones de viscosidad continuas en línea y para registrar y/o controlar viscosidades.

III.4 PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS DE LOS AGENTES VISCOSANTES. ⁽⁹⁾

CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA.

1. Sinónimos:

Akucell; Blanose; Cekol; goma celulosa; CMC sódica.

2. Fórmula empírica, peso molecular:

La USP 23 describe a la carboximetilcelulosa sódica como la sal de sodio de un éter policarboximético de celulosa. El peso molecular típico es 90,000-700000.

3. Categoría funcional:

Agente desintegrante en tabletas y cápsulas, agente suspensor, agente incrementador de la viscosidad.

4. Aplicaciones:

La Carboximetilcelulosa sódica es muy usada en formulaciones farmacéuticas orales, tópicas y parenterales; primeramente por sus propiedades para incrementar la viscosidad. Las soluciones acuosas viscosas son usadas para suspender polvos para administración oral, tópica y parenteral. También es muy usada en cosméticos y productos alimenticios.

Uso	Concentración
Agente emulsificante	0.25% - 1.0%
Soluciones orales	0.01% - 1.0%

5. Descripción:

La carboximetilcelulosa sódica se presenta como un polvo granular de color blanco a casi blanco, inoloro.

GOMA XANTANA.

1. Sinónimos:

Keltrol; Merezan; Rhodigel

2. Fórmula empírica. Peso molecular:

La USP 23 describe la goma Xantana como una goma polisacárido de alto

peso molecular. Contiene D-glucosa y D-manosa como las unidades de hexosa dominantes, conjuntamente con ácido D-glucurónico; es preparada como la sal de sodio, potasio o calcio. El peso molecular es aproximadamente 2×10^6 .

3. Categoría funcional:

Agente estabilizador, agente suspensor, agente incrementador de la viscosidad.

4. Aplicaciones:

La goma Xantana es muy usada como un agente suspensor y estabilizante en formulaciones farmacéuticas tópicas y orales, también en cosméticos y alimentos. No es tóxica, y es compatible con otros ingredientes farmacéuticos.

5. Descripción:

La goma Xantana se presenta como un polvo fino de color crema o blanco, inoloro.

KOLLIDÓN 17PF.

1. Sinónimos:

Kollidón; Plasdone; Povidone; Polividone; Polivinilpirrolidona; PVP.

2. Fórmula empírica, peso molecular.

$(C_6H_9NO)_n$ 25000 - 3000000

La USP 23 describe la polivinilpirrolidona como un polímero sintético que está formado esencialmente por grupos lineales de 1-vinil-2-pirrolidona; el grado de polimerización da como resultado polímeros de varios pesos moleculares.

3. Categoría funcional:

Agente suspensor.

4. Aplicaciones:

Es primariamente usada en formas de dosificación sólida, adicionalmente es usada como un agente suspensor, estabilizador o para incrementar la viscosidad de un número de suspensiones y soluciones tópicas y orales.

Uso	Concentración
Agente dispersante	Arriba de 5%
Gotas para ojos	2 - 10%
Agente suspensor	Arriba de 5%

5. Descripción:

Es un polvo fino, de color blanco a blanco-crema, inoloro o casi inoloro, higroscópico.

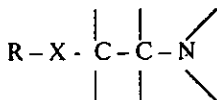
CAPITULO IV

IV.1 AGENTES ANTIHISTAMINICOS. ^[2] ^[4]

Los antihistamínicos pueden definirse como aquellas sustancias que son capaces de evitar o, al menos, disminuir algunos de los efectos farmacológicos de la histamina por un mecanismo que no sea la producción de un efecto farmacológico diametralmente opuesto al histamínico.

Las drogas que bloquean los receptores para histamina se clasifican en el amplio grupo de antagonistas farmacológicos que parecen actuar ocupando receptores en la célula efectora, con exclusión de las moléculas agonistas, sin iniciar por sí mismos una respuesta. En el caso de los antagonistas de la histamina, la acción es competitiva y reversible. Se ha comprobado que los medicamentos antihistamínicos no se combinan con la histamina, no neutralizan su acción, no evitan su liberación de las células, y no hay ninguna indicación de que activen algún sistema enzimático que destruya la histamina. Tampoco interfieren con la reacción antígeno anticuerpo.

Es muy conveniente aclarar que el uso de agentes antihistamínicos es un tratamiento sintomático y que no producen ningún cambio en la evolución del estado alérgico, por consiguiente, deben usarse todo el tiempo que persista la exposición al alérgico. Los más efectivos corresponden a la fórmula general



En la cual X puede ser oxígeno, nitrógeno o carbono, o sea, que pueden ser derivados de la etanolamina, de la etilendiamina o de la propilamina. R puede tener uno o varios anillos aromáticos o heterocíclicos.

A pesar de que la histamina reviste una importancia terapéutica relativamente escasa, pocos agentes han recibido más atención por parte de los bioquímicos, farmacólogos y fisiólogos. Esta sustancia es un constituyente natural de muchos tejidos humanos. Algunas observaciones sugieren que la liberación endógena de esta sustancia sería el agente causal de una cantidad de reacciones fisiológicas y patológicas como alergia y shock anafiláctico. A los receptores farmacológicos que intervienen en estas respuestas histamínicas mepiraminosensibles se les denominó receptores H₁.

Todos los antihistamínicos disponibles en la actualidad (antagonistas de los receptores H₁) actúan por competición antagonizando los efectos de la histamina en los sitios receptores, pero como no bloquean la liberación de la histamina, sólo ofrecen una paliación de los síntomas alérgicos.

Tras la administración oral los efectos se manifiestan a los 15 a 30 minutos, culminan en la primera hora y duran 4 a 6 horas. El hígado es el sitio principal de su metabolismo y estos agentes se excretan con la orina como metabolitos no identificados.

CAPITULO V

V.1 OBJETIVO GENERAL.

Evaluar el efecto de tres factores, aplicando un diseño de experimento de tipo Factorial 2^3 , en la optimización de la viscosidad de una suspensión, durante el desarrollo de la formulación del producto.

OBJETIVOS PARTICULARES.

Conocer y explicar en base a la bibliografía los principios básicos para el diseño de un experimento.

Conocer el proceso de formulación y fabricación de una suspensión, así como las condiciones óptimas de manufactura.

V.2 PLANTEAMIENTO DEL DISEÑO DE EXPERIMENTO FACTORIAL 2³.

V.2.1 Condiciones del Experimento.

Número de repeticiones: 2

Fuentes de Variación: 3 Factores (Viscosantes)

Factor A: Carboximetilcelulosa

Factor B: Goma Xantana

Factor C: Kollidón 17PF

Niveles: 2

Nivel 1 0.25%

Nivel 2 0.50%

Variable de respuesta: Viscosidad

Viscosidad óptima: 900 – 1000 centipoises (cps)

DISEÑO:

A: 0 1

B: 0 1

C: 0 1

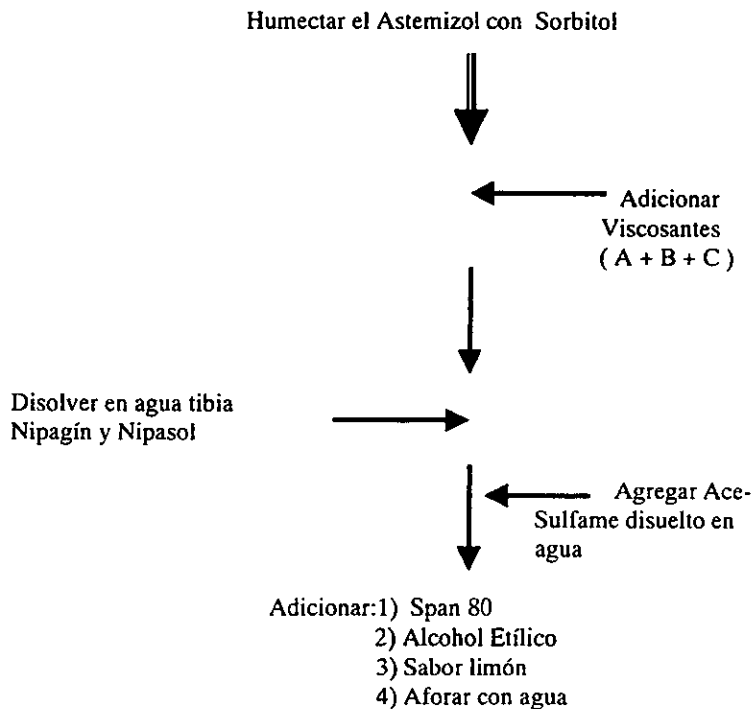
0 Nivel bajo

1 Nivel Alto

		C			
		0		1	
		A		A	
B	0	0	1	0	1
	(1)	a	c	ac	
	0	(1)	a	c	ac
	1	b	ab	bc	abc
		---	+++	--+	+++
		+-	++-	+++	+++

V.2.2 Procedimiento de Fabricación.

Diagrama de flujo del proceso de fabricación



Homogenizar perfectamente y determinar viscosidad.

V.2.3 Fórmula cuali-cuantitativa para cada combinación.

Cada 100 ml contienen:

FORMULA 1 [Combinación (1)]

Astemizol	0.2g
Sorbitol	40.0g
Etil p-Hidroxibenzoato de sodio (Nipagín)	0.1g
Propil p-Hidroxibenzoato de sodio (Nipasol)	0.05g
Acesulfame K	0.03g
Span 80	0.01g
Alcohol etílico	5.0ml
Sabor limón	0.03g
Carboximetilcelulosa	0.25g
Goma Xantana	0.25g
Kollidón 17PF	0.25g
Agua c.b.p.	100.0ml

FORMULA 2 (Combinación a)

Astemizol	0.2g
Sorbitol	40.0g
Etil p-Hidroxibenzoato de sodio (Nipagín)	0.1g
Propil p-Hidroxibenzoato de sodio (Nipasol)	0.05g
Acesulfame K	0.03g
Span 80	0.01g
Alcohol etílico	5.0ml
Sabor limón	0.03g
Carboximetilcelulosa	0.50g
Goma Xantana	0.25g
Kollidón 17PF	0.25g
Agua c.b.p.	100.0ml

FORMULA 3 (Combinación c)

Astemizol	0.2g
Sorbitol	40.0g
Etil p-Hidroxibenzoato de sodio (Nipagín)	0.1g
Propil p-Hidroxibenzoato de sodio (Nipasol)	0.05g
Acesulfame K	0.03g
Span 80	0.01g
Alcohol etílico	5.0ml
Sabor limón	0.03g
Carboximetilcelulosa	0.25g
Goma Xantana	0.25g
Kollidón 17PF	0.50g
Agua c.b.p.	100.0ml

FORMULA 4 (Combinación ac)

Astemizol	0.2g
Sorbitol	40.0g
Etil p-Hidroxibenzoato de sodio (Nipagín)	0.1g
Propil p-Hidroxibenzoato de sodio (Nipasol)	0.05g
Acesulfame K	0.03g
Span 80	0.01g
Alcohol etílico	5.0ml
Sabor limón	0.03g
Carboximetilcelulosa	0.50g
Goma Xantana	0.25g
Kollidón 17PF	0.50g
Agua c.b.p.	100.0ml

FORMULA 5 (Combinación b)

Astemizol	0.2g
Sorbitol	40.0g
Etil p-Hidroxibenzoato de sodio (Nipagín)	0.1g
Propil p-Hidroxibenzoato de sodio (Nipasol)	0.05g
Acesulfame K	0.03g
Span 80	0.01g
Alcohol etílico	5.0ml
Sabor limón	0.03g
Carboximetilcelulosa	0.25g
Goma Xantana	0.50g
Kollidón 17PF	0.25g
Agua c.b.p.	100.0ml

FORMULA 6 (Combinación ab)

Astemizol	0.2g
Sorbitol	40.0g
Etil p-Hidroxibenzoato de sodio (Nipagín)	0.1g
Propil p-Hidroxibenzoato de sodio (Nipasol)	0.05g
Acesulfame K	0.03g
Span 80	0.01g
Alcohol etílico	5.0ml
Sabor limón	0.03g
Carboximetilcelulosa	0.50g
Goma Xantana	0.50g
Kollidón 17PF	0.25g
Agua c.b.p.	100.0ml

FORMULA 7 (Combinación bc)

Astemizol	0.2g
Sorbitol	40.0g
Etil p-Hidroxibenzoato de sodio (Nipagín)	0.1g
Propil p-Hidroxibenzoato de sodio (Nipasol)	0.05g
Acesulfame K	0.03g
Span 80	0.01g
Alcohol etílico	5.0ml
Sabor limón	0.03g
Carboximetilcelulosa	0.25g
Goma Xantana	0.50g
Kollidón 17PF	0.50g
Agua c.b.p.	100.0ml

FORMULA 8 (Combinación abc)

Astemizol	0.2g
Sorbitol	40.0g
Etil p-Hidroxibenzoato de sodio (Nipagín)	0.1g
Propil p-Hidroxibenzoato de sodio (Nipasol)	0.05g
Acesulfame K	0.03g
Span 80	0.01g
Alcohol etílico	5.0ml
Sabor limón	0.03g
Carboximetilcelulosa	0.50g
Goma Xantana	0.50g
Kollidón 17PF	0.50g
Agua c.b.p.	100.0ml

V.2.3 Material y equipo.

Vasos de precipitado de 250 mL
Pipetas graduadas de 10 mL
Pipetas graduadas de 1 mL

Balanza analítica calibrada, marca OHAUS

Viscosímetro Sincroeléctrico de Brookfield modelo RVT con las siguientes condiciones:

Aguja No. 3
Velocidad: 20 rpm
Factor de tablas: 50

CAPITULO VI

VI.1 RESULTADOS.

Se determinó la viscosidad de cada una de las muestras obteniéndose los siguientes resultados.

Combinación (1) primer día

Lectura 1	$17.5 \times 50 = 875$ cps	
Lectura 2	$17.5 \times 50 = 875$ cps	
Lectura 3	$17.5 \times 50 = 875$ cps	Promedio = 875 cps

Combinación (1) segundo día

Lectura 1	$16.0 \times 50 = 800$ cps	
Lectura 2	$16.5 \times 50 = 825$ cps	
Lectura 3	$16.5 \times 50 = 825$ cps	Promedio = 816.66 cps

Combinación a primer día. Efecto del factor A

Lectura 1	$27.0 \times 50 = 1350$ cps	
Lectura 2	$27.25 \times 50 = 1362.5$ cps	
Lectura 3	$27.0 \times 50 = 1350$ cps	Promedio = 1354.16 cps

Combinación a segundo día

Lectura 1	$28.0 \times 50 = 1400$ cps	
Lectura 2	$28.5 \times 50 = 1425$ cps	
Lectura 3	$28.0 \times 50 = 1400$ cps	Promedio = 1408.33 cps

Combinación c primer día. Efecto del factor C

Lectura 1	$18.5 \times 50 = 925$ cps	
Lectura 2	$18.5 \times 50 = 925$ cps	
Lectura 3	$18.75 \times 50 = 937.5$ cps	Promedio = 929.16 cps

Combinación c segundo día

Lectura 1	$18.5 \times 50 = 925$ cps	
Lectura 2	$18.25 \times 50 = 912.5$ cps	
Lectura 3	$18.25 \times 50 = 912.5$ cps	Promedio = 916.66 cps

Combinación ac primer día

Lectura 1	$28.0 \times 50 = 1400$ cps	
Lectura 2	$28.0 \times 50 = 1400$ cps	
Lectura 3	$27.75 \times 50 = 1387.5$ cps	Promedio = 1395.83 cps

Combinación ac segundo día

Lectura 1	$28.5 \times 50 = 1425$ cps	
Lectura 2	$28.5 \times 50 = 1425$ cps	
Lectura 3	$28.5 \times 50 = 1425$ cps	Promedio = 1425 cps

Combinación b primer día. Efecto del factor B

Lectura 1	$35.0 \times 50 = 1750$ cps	
Lectura 2	$35.0 \times 50 = 1750$ cps	
Lectura 3	$35.25 \times 50 = 1762.5$ cps	Promedio = 1754.16 cps

Combinación b segundo día

Lectura 1	$36.5 \times 50 = 1825$ cps	
Lectura 2	$36.5 \times 50 = 1825$ cps	
Lectura 3	$36.5 \times 50 = 1825$ cps	Promedio = 1825 cps

Combinación ab primer día

Lectura 1	$42.0 \times 50 = 2100$ cps	
Lectura 2	$42.0 \times 50 = 2100$ cps	
Lectura 3	$42.5 \times 50 = 2125$ cps	Promedio = 2108.33 cps

Combinación ab segundo día

Lectura 1	$44.0 \times 50 = 2200$ cps	
Lectura 2	$44.25 \times 50 = 2212.5$ cps	
Lectura 3	$44.5 \times 50 = 2225$ cps	Promedio = 2212.5 cps

Combinación bc primer día

Lectura 1	$39.5 \times 50 = 1975$ cps	
Lectura 2	$39.0 \times 50 = 1950$ cps	
Lectura 3	$39.0 \times 50 = 1950$ cps	Promedio = 1958.33 cps

Combinación bc segundo día

Lectura 1	$38.0 \times 50 = 1900$ cps	
Lectura 2	$38.25 \times 50 = 1912.5$ cps	
Lectura 3	$38.0 \times 50 = 1900$ cps	Promedio = 1904.16 cps

Combinación abc primer día

Lectura 1	$57.5 \times 50 = 2875$ cps	
Lectura 2	$57.0 \times 50 = 2850$ cps	
Lectura 3	$57.0 \times 50 = 2850$ cps	Promedio = 2858.33 cps

Combinación abc segundo día

Lectura 1	$55.0 \times 50 = 2750$ cps	
Lectura 2	$54.75 \times 50 = 2737.5$ cps	
Lectura 3	$55.0 \times 50 = 2750$ cps	Promedio = 2745.83cps

CÁLCULOS.

Determinación de los contrastes para cada combinación de factores en base a la tabla 1 para conocer el efecto de cada factor. En base a estos resultados elaboración de la tabla de análisis de la varianza como segunda opción para corroborar el efecto de los factores.

- a) Método No. 1: Obtención de cada uno de los contrastes en base a la tabla 1 y a los resultados de la combinación de factores que se muestran a continuación (pág. 42).

Tabla 1

Combinación de Tratamientos ABC	Efecto Ortogonal							
	I	A	B	AB	C	AC	BC	
(1)	+	-	-	+	-	+	+	-
a	+	+	-	-	-	-	+	+
b	+	-	+	-	-	+	-	+
ab	+	+	+	+	-	-	-	-
c	+	-	-	+	+	-	-	+
ac	+	+	-	-	+	+	-	-
bc	+	-	+	-	+	-	+	-
abc	+	+	+	+	+	+	+	+

Resultados de la combinación de factores:

		C				
		1 A		0 A		
	0	1	0	1	Total	
	0	875.0	1354.16	929.16	1395.83	
		<u>816.66</u>	<u>1408.33</u>	<u>916.66</u>	<u>1425.00</u>	
		1691.66	2762.49	1845.82	2820.83	9120.8
B						
		1754.16	2108.33	1958.33	2858.33	
	1	<u>1825.0</u>	<u>2212.5</u>	<u>1904.16</u>	<u>2745.83</u>	
		3579.16	4320.83	3862.49	5604.16	17366.6
Total		5270.82	7083.32	5708.31	8424.99	
				Gran total		26487.44

EFECTOS ORTOGONALES

$$A = - 1691.66 + 2762.49 - 3579.16 + 4320.83 - 1845.82 + 2820.83 - 3862.49 + 5604.16 = 4529.18$$

$$B = - 1691.66 - 2762.49 + 3579.16 + 4320.83 - 1845.82 - 2820.83 + 3862.49 + 5604.16 = 8245.84$$

$$C = - 1691.66 - 2762.49 - 3579.16 - 4320.83 + 1845.82 + 2820.83 + 3862.49 + 5604.16 = 1779.16$$

$$AB = + 1691.66 - 2762.49 - 3579.16 + 4320.83 + 1845.82 - 2820.83 - 3862.49 + 5604.16 = 437.5$$

$$AC = + 1691.66 - 2762.49 + 3579.16 - 4320.83 - 1845.82 + 2820.83 - 3862.49 + 5604.16 = 904.18$$

$$BC = + 1691.66 + 2762.49 - 3579.16 - 4320.83 - 1845.82 - 2820.83 + 3862.49 + 5604.16 = 1354.16$$

$$ABC = - 1691.66 + 2762.49 + 3579.16 - 4320.83 + 1845.82 - 2820.83 - 3862.49 + 5604.16 = 1095.82$$

$$A = \frac{4529.18}{8} = 566.14$$

$$B = \frac{8245.84}{8} = 1030.73 *$$

$$C = \frac{1779.16}{8} = 222.39$$

$$AB = \frac{437.5}{8} = 54.69$$

$$AC = \frac{904.18}{8} = 113.02$$

$$BC = \frac{1354.16}{8} = 169.27 *$$

$$ABC = \frac{1095.82}{8} = 136.98$$

* Presentan el mayor efecto

b) Elaboración de la tabla de análisis de la varianza.

Cálculo de la suma de cuadrados para cada efecto:

$$SC_E = \frac{[E]^2}{2^n r}$$

$$r = 2$$

$$n = 3$$

$$SC_A = \frac{(4529.18)^2}{16} = 1282091.967$$

$$SC_B = \frac{(8245.84)^2}{16} = 4249617.330$$

$$SC_C = \frac{(1779.16)^2}{16} = 197838.144$$

$$SC_{AB} = \frac{(437.5)^2}{16} = 11962.89$$

$$SC_{AC} = \frac{(904.18)^2}{16} = 51096.340$$

$$SC_{BC} = \frac{(1354.16)^2}{16} = 114609.33$$

$$SC_{ABC} = \frac{(1095.82)^2}{16} = 75051.340$$

$$SC_T = (875)^2 + (816.66)^2 + \dots + (2745.83)^2 - \frac{(26487.44)^2}{16} = 6001670.05$$

T A V

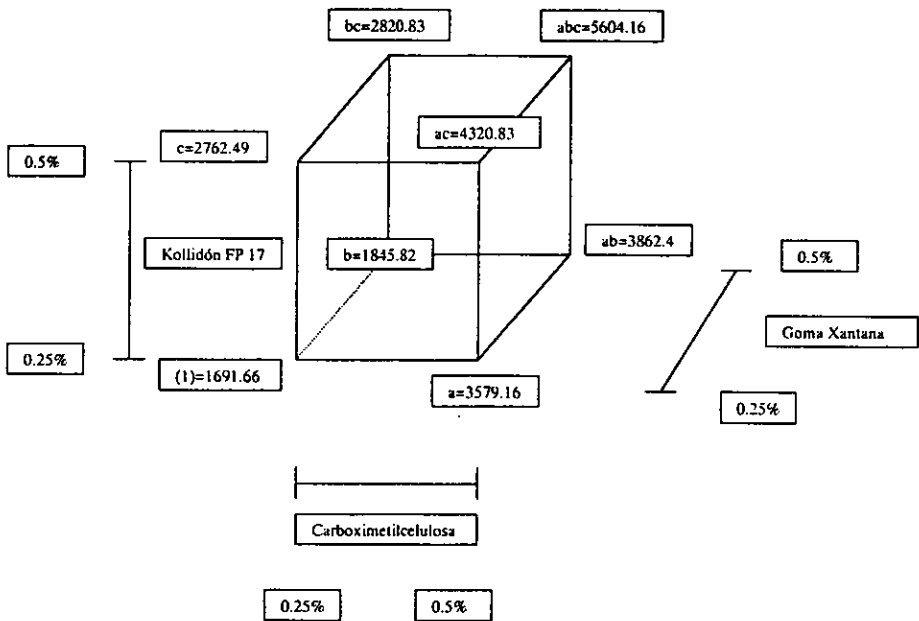
Fuente de Variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado Medio	F
A	1	1282091.967	1282091.967	528.620**
B	1	4249617.330	4249617.33	1752.170**
C	1	197838.144	197838.144	81.570**
AB	1	11962.890	11962.890	4.932
AC	1	51096.340	51096.340	21.067**
BC	1	114609.330	114609.330	47.250**
ABC	1	75051.340	75051.340	30.940**
Error	8	19402.716	2425.340	
Total	15	6001670.057		

$$F_{(1,8)0.01} = 11.26$$

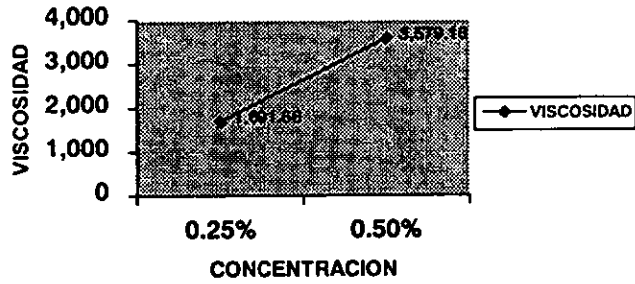
$$F_{(1,8)0.05} = 5.32$$

Los valores de F fueron obtenidos de las tablas de Distribución F, las cuales se muestran en el anexo, con un grado de confianza de 99% y de 95%. En la cual los grados de libertad para el numerador es de 1 (para cada uno de los efectos) y los grados de libertad para el denominador es de 8 (error).

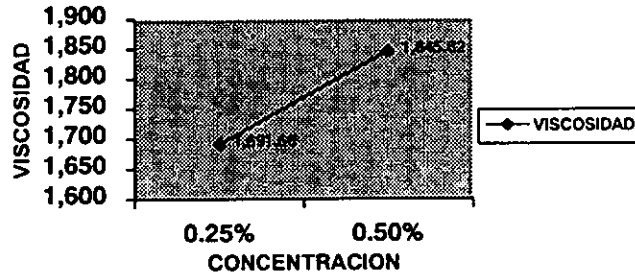
A continuación se muestran los resultados obtenidos de viscosidad representados en la figura del cubo, así como algunas gráficas que igualmente representan el efecto de cada uno de los viscosantes.



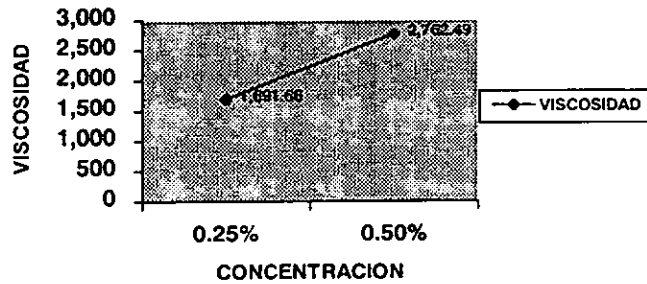
FACTOR "A"



FACTOR "B"



FACTOR "C"



VI.2 ANALISIS DE RESULTADOS.

La estadística es una herramienta muy importante que se aplica en cualquier disciplina y que permite analizar datos para tomar decisiones y posteriormente elaborar reportes. En este caso es posible por medio de la estadística conocer el efecto de 3 agentes viscosantes en la viscosidad de una suspensión, mediante el tratamiento de los resultados experimentales.

Era conocido que cada uno de los factores ejercería un efecto viscosante en el producto final, sin embargo no se conocía exactamente cómo influiría la combinación de los tres.

Los resultados de viscosidad obtenidos en el experimento fueron tratados con dos métodos en los que se determina el efecto de cada uno de los tres factores estudiados.

Con el primer método en el que como anteriormente se mencionó se determinan los contrastes ortogonales (en el que la suma de los coeficientes es igual a cero) para cada combinación de factores, con el fin de obtener los efectos ortogonales simples y combinados, y dar como resultado valores que establecen qué factor tiene el mayor efecto en la variable de respuesta.

El valor obtenido para el efecto simple del factor B (Goma Xantana), que es de 1030.73, como se muestra en la pág. 45, indica que será más evidente el cambio en la viscosidad del producto cuando su concentración sea modificada, comparado con el efecto simple de A (Carboximetilcelulosa sódica) y C (Kollidón 17PF), ya que éstos presentan valores menores en su efecto.

Así mismo para la combinación de efectos se obtiene que BC (Goma Xantana y Kollidón 17PF) presenta el mayor efecto con un valor obtenido como se indica en las págs. 44 y 45 de 169.27, lo que permite establecer que la influencia de esta combinación en la viscosidad de la suspensión será mayor comparado con las otras combinaciones que presentan valores menores en su efecto.

Como segunda opción se usan los valores obtenidos de los contrastes para elaborar una tabla de análisis de varianza y determinar de esta manera la significancia de cada uno de los factores, lo que corroborará qué factor tiene el mayor efecto.

En base a los resultados obtenidos de la tabla de análisis de varianza como se indica en la pág. 46, se establece que los tres factores tienen una alta significancia, ya que la F calculada es mayor a la F obtenida en tablas, lo cual quiere decir que tienen un gran efecto sobre la variable de respuesta (viscosidad), sin embargo, se observa que el mayor efecto es para el factor B ya que el valor de F de 1752.17 es el más alto.

Para la combinación de efectos se obtiene para BC (goma Xantana y Kollidón 17PF) un valor de 47.25 que comprueba también el mayor efecto, ya que los valores obtenidos en las otras combinaciones son menores.

VI.3 CONCLUSIONES.

Ambos métodos, 1) la obtención de los contrastes ortogonales para los efectos simples y para combinación de efectos y 2) la elaboración de la tabla de análisis de varianza, confirman mediante los resultados obtenidos que el factor B (Goma Xantana) presenta el mayor efecto simple. El valor más alto en la combinación de efectos es para BC (goma Xantana y Kollidón 17PF) presentando el mayor efecto.

Se obtienen dos combinaciones que cumplen con una de las características especificadas al inicio del experimento para la variable de respuesta que es la obtención de una viscosidad óptima entre 900 y 1000 centipoises, (1) y c, como se muestra en el diseño.

De esta manera se cumplen los objetivos establecidos al inicio de este trabajo ya que, por una parte se conocen aspectos importantes involucrados en la fabricación de una suspensión, así como son los cuidados que deben tenerse para obtener un producto estable y con buen aspecto en base a la información bibliográfica, por otro lado se obtiene la información necesaria para establecer qué viscosante tiene el mayor efecto en la variable de respuesta, así como tener un producto con viscosidad dentro de especificaciones requeridas.

VI.4 RECOMENDACIONES.

Si se desea continuar con el experimento, es recomendable modificar los niveles de cada factor, por ejemplo disminuyendo ambas concentraciones en cada uno de los tres viscosantes, para que de esta manera se observe mejor la significancia para cada uno, además de tener mayor información para establecer claramente el efecto de ellos en la variable de respuesta.

CAPITULO VII

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- [1] Montgomery Douglas C., Diseño y Análisis de Experimentos
Grupo Editorial Iberoamérica, 3ª Ed., 1991 págs. 1-11, 241-259.
- [2] Remington, Farmacia vol. 1 y 2
Editorial Médica Panamericana 17ª Ed., 1991, págs. 423-424, 439-481,
1527-1538, 2021-2023
- [3] Helman José, Farmacotecnia Teórica y Práctica Tomo II
Editorial CECSA, 1980 págs. 496-500
- [4] Goodman y Gilman, Las Bases farmacológicas de la Terapéutica
Editorial médica Panamericana, 9ª Ed., 1996, págs. 616-617
- [5] Lawson John, Madrigal José L., Erjavec John, Estrategias Experimentales
para el Mejoramiento de la Calidad en la Industria.
Grupo Editorial Iberoamérica, 1ª Ed., 1992, págs. 3, 67-68.
- [6] Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 6ª Ed. 1994
págs. 18, 276-282.
- [7] The Merck Index. Eleventh edition
MERCK & CO., INC., 1989, pág. 1835
- [8] US Pharmacopeia, National Formulary
USP 23 NF 18, 1995, pags. 274-275, 1267-1268, 1840, 2318
- [9] Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2ª Ed., 1994
American Pharmaceutical Association, págs. 78-81, 392-399, 562-563.
- [10] Garza Martínez Angel, Diseños Experimentales.
Editorial Trillas, 1ª Ed., 1996, pags. 42-43.

ANEXO

IV. Puntos porcentuales de la distribución F (continuación)

v ₁	v ₂	Grados de libertad para el numerador (v ₁)																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	15	20	24	30	40	60	120	∞	
1	161.4	1995	2157	2246	2302	2340	2368	2389	2405	2419	2439	2459	2480	2491	2501	2511	2522	2533	2543	2543	
2	1851	1900	1916	1925	1930	1931	1935	1937	1938	1940	1941	1943	1945	1945	1946	1947	1948	1949	1949	1950	
3	1013	955	928	912	901	894	889	885	881	879	878	878	878	878	878	878	878	878	878	878	
4	771	694	659	639	626	616	609	604	600	596	591	586	580	577	575	572	569	566	563	563	
5	661	579	541	519	505	495	488	482	477	474	468	462	456	453	450	446	443	440	436	436	
6	599	514	476	453	439	428	421	415	410	406	400	394	387	384	381	377	374	370	367	367	
7	559	474	435	412	397	387	379	373	368	364	357	351	344	341	338	334	330	327	323	323	
8	532	446	407	384	369	358	350	344	339	335	328	322	315	312	308	304	301	297	293	293	
9	512	426	386	363	348	337	329	323	318	314	307	301	294	290	286	283	279	275	271	271	
10	496	410	371	348	333	322	314	307	302	298	291	285	277	274	270	266	262	258	254	254	
11	484	398	359	336	320	309	301	295	290	285	279	272	265	261	257	253	249	245	240	240	
12	475	389	349	326	311	300	291	285	280	275	269	262	254	251	247	243	238	234	230	230	
13	467	381	341	318	303	292	283	277	271	265	260	253	246	242	238	234	230	225	221	221	
14	460	374	334	311	296	285	276	270	265	260	253	246	239	235	231	227	222	218	213	213	
15	454	368	329	306	290	279	271	264	259	254	248	240	233	229	225	220	216	211	207	207	
16	449	363	324	301	285	274	266	259	254	249	242	235	228	224	219	215	211	206	201	201	
17	445	359	320	296	281	270	261	255	249	245	238	231	223	219	215	210	206	201	196	196	
18	441	355	316	293	277	266	258	251	246	241	234	227	219	215	211	206	202	197	192	192	
19	438	352	313	290	274	263	254	248	242	238	231	223	216	211	207	203	198	193	188	188	
20	435	349	310	287	271	260	251	245	239	235	228	220	212	208	204	199	195	190	184	184	
21	432	347	307	284	268	257	249	242	237	232	225	218	210	205	201	196	192	187	181	181	
22	430	344	305	282	266	255	246	240	234	230	223	215	207	203	198	194	189	184	178	178	
23	428	342	303	280	264	253	244	237	232	227	220	213	205	201	196	191	186	181	176	176	
24	426	340	301	278	262	251	242	236	230	225	218	211	203	198	194	189	184	179	173	173	
25	424	339	299	276	260	249	240	234	228	224	216	209	201	196	192	187	182	177	171	171	
26	423	337	298	274	259	247	239	232	227	222	215	207	199	195	190	185	180	175	169	169	
27	421	335	296	273	257	246	237	231	225	220	213	204	196	191	186	181	176	171	165	165	
28	420	334	295	271	256	245	236	229	224	219	212	204	196	191	186	181	176	171	165	165	
29	418	333	293	270	255	243	235	228	222	216	210	201	194	189	185	181	175	170	164	164	
30	417	332	292	269	253	242	233	227	221	216	209	201	193	189	184	179	174	168	162	162	
40	403	323	284	261	245	234	225	218	212	206	200	192	184	179	174	169	164	158	151	151	
60	400	315	275	253	237	225	217	210	204	199	192	184	175	170	165	159	153	147	139	139	
120	392	307	268	245	229	217	209	202	196	191	183	175	166	161	155	149	143	135	125	125	
∞	394	300	260	237	221	210	201	194	188	183	175	167	157	152	146	139	132	122	110	110	

(Grados de libertad para el denominador (v₂))

CONTINUACION

IV. Puntos porcentuales de la distribución F (continúa)

P	Grados de libertad (paso el numerador v_1)																											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	15	20	24	30	40	60	120	∞									
1	4052	4999.5	5403	5625	5764	5859	5928	5982	6022	6056	6106	6137	6209	6235	6281	6313	6339	6366										
2	9650	9903	9917	9925	9930	9933	9936	9937	9939	9940	9942	9943	9945	9946	9947	9947	9948	9949	9950									
3	1412	3082	2946	2071	2071	2791	2767	2749	2735	2723	2705	2687	2669	2650	2641	2632	2622	2613	2611									
4	2120	1800	1669	1596	1552	1521	1496	1480	1466	1455	1437	1420	1402	1393	1384	1375	1365	1356	1346									
5	1626	1327	1206	1139	1097	1067	1046	1029	1016	1005	999	992	985	979	976	973	970	969	968									
6	1375	1092	978	915	875	847	826	810	798	787	772	756	740	731	723	714	706	697	688									
7	1225	955	845	785	746	719	699	684	672	662	647	631	616	607	599	591	582	574	565									
8	1126	865	759	701	663	637	618	603	591	581	567	552	536	528	520	512	503	495	486									
9	1036	802	699	642	606	580	561	547	535	526	511	496	481	473	465	457	448	440	431									
10	1004	736	655	599	564	539	520	506	494	485	471	456	441	433	425	417	408	400	391									
11	965	721	622	567	532	507	489	474	463	454	440	425	410	402	394	386	378	369	360									
12	931	691	595	541	506	482	464	450	439	430	416	401	386	378	370	362	354	345	336									
13	902	670	574	521	486	462	444	430	419	410	396	382	366	359	351	343	334	325	317									
14	876	651	556	504	469	446	428	414	403	394	380	366	351	343	335	327	318	309	300									
15	854	626	542	490	456	432	414	400	389	380	367	352	337	329	321	313	305	296	287									
16	833	623	529	477	444	420	402	389	378	369	355	341	326	318	310	302	293	284	275									
17	814	611	518	467	434	410	392	379	368	359	346	331	316	308	300	292	283	275	265									
18	799	599	509	458	425	401	383	371	360	351	337	323	308	300	292	284	275	266	257									
19	786	591	501	450	417	394	377	365	352	343	330	315	300	292	284	276	267	258	249									
20	777	585	494	443	410	387	370	356	346	337	323	309	294	286	278	269	261	252	242									
21	770	578	487	437	404	381	364	351	340	331	317	303	288	280	272	264	255	246	236									
22	765	572	482	431	399	376	359	345	335	326	312	298	283	275	267	258	250	240	231									
23	760	566	476	426	394	371	354	341	332	323	307	293	278	270	262	254	245	235	226									
24	756	561	472	422	390	367	350	336	326	317	303	289	274	266	258	249	240	231	221									
25	752	557	468	418	385	363	346	332	322	313	299	285	270	262	254	245	236	227	217									
26	748	553	464	414	382	359	342	328	318	309	296	281	266	258	250	242	233	223	213									
27	744	549	460	410	378	356	339	326	315	306	293	278	263	255	247	238	229	220	210									
28	740	545	457	407	375	353	336	323	312	303	290	275	260	252	244	235	226	217	206									
29	736	542	454	404	373	350	333	320	309	300	287	273	257	249	241	233	223	214	203									
30	732	539	451	401	370	347	330	317	307	298	284	270	255	247	239	230	221	211	201									
40	731	518	431	381	351	329	312	299	289	280	266	252	237	229	220	211	202	192	180									
100	709	496	413	363	334	312	295	282	272	263	250	235	220	212	203	194	184	173	160									
100	685	479	395	345	317	296	279	266	256	247	234	219	203	195	186	176	166	153	138									
100	663	461	378	328	302	280	264	251	241	232	218	204	188	179	170	159	147	132	100									