

51941

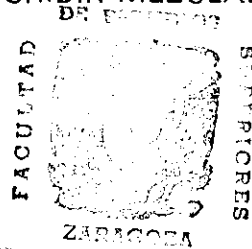
2
Lej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

PROPUESTA DE UN MODELO TERMODINAMICO
PARA DESCRIBIR MEZCLAS SOLIDAS

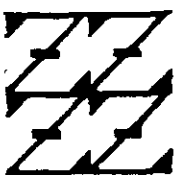


DIVISION DE ESTUDIOS
DE POSGRADO E
INVESTIGACION

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA COMO
**ESPECIALISTA EN PROCESOS
FARMACEUTICOS**
P R E S E N T A
Q.F.B. ROSA MARIA CRUZ HERNANDEZ

UNAM
FES
ZARAGOZA



LO HUBO EN SU
DE NUESTRA REFLEXION

273810

DIRECTOR: DR. FAUSTINO MIJANGOS SANTIAGO

MEXICO, D. F.,

MARZO DE 1999

TESIS CON
ALLA DE ORIGEN



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.

DEDICATORIAS

A Faustino, compañero de mi gran viaje.

A Karla, por los sueños inspirados.

A mis padres y hermanos por todo lo que hemos compartido.

A todos los amigos, alumnos y compañeros que han permitido tocar mutuamente un espacio en nuestras vidas.

A Arcadio y Xavier, por escucharme en los momentos difíciles y creer en mí.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, mi Alma Mater, y particularmente a la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

A los laboratorios Senosiain S.A. de C.V., por la donación de las materias primas y la confianza depositada para trabajos de vinculación.

A los profesores Faustino Mijangos Santiago y Guillermo Carrasco Acevedo, por su lucha constante contra la parálisis paradigmática, lo que nos permite ver opciones donde por apariencia no existen.

A los profesores que revisaron este trabajo, por su tiempo y comentarios.

Especialmente al Dr. Faustino Mijangos Santiago, por su incansable interés por hacer accesible el conocimiento de una manera sencilla, profunda y divertida.

CONTENIDO

CAPITULO	SECCION	PAGINA
	Lista de abreviaciones	iv
	Lista de Figuras	v
	Lista de Tablas	vi
	Introducción	1
1.	Tipos de sistemas sólidos, descripción y características	3
1.1	Mezcla física	4
1.2	Soluciones	5
1.3	Dispersiones sólidas	6
2.	Caracterización de sistemas sólidos	8
2.1	Análisis térmico	9
3.	Modelo Propuesto	15
3.1	Modelo disolución "B" en "A"	16
3.2	Primer caso, incorporación de "C" en una solución de "B" en "A", disolución	17
3.3	Segundo caso, dispersión de "D" en una solución de "B" en "A". Dispersión	18
4.	Materiales y Procedimientos	19
4.1	Sistemas de estudio y equipo	19
4.2	Estrategia experimental	20
4.3	Procedimiento experimental para análisis por CDB	22
4.4	Procedimiento experimental para análisis por ATG	23
5.	Resultados y Análisis	24
6.	Conclusiones	39
7.	Bibliografía	41
	APENDICES	
	A. Especificaciones Técnicas de las materias primas	44
	B. Análisis estadístico de las mezclas estudiadas	47

LISTA DE ABREVIACIONES

CDB	Calorimetría Diferencial de Barrido.
ATG	Análisis Termogravimétrico.
ICTA	Conferencia Internacional de Análisis Térmico.
NBS	National Bureau of Standards. Oficina Nacional de Estandarización.
ASTM	American Society for Testing of Materials. Sociedad Americana para la Prueba de Materiales.
FDA	Food and Drug Administration. Administración sobre medicamentos y alimentos.
ΔH	Entalpía.
T_i	Temperatura de inicio.
°C/min	Grados Celsius por minuto.

LISTA DE FIGURAS

No. de Figura	CAPITULO 1	Página
1	Modelos usados para describir partículas	3
2	Casos extremos para la relación de energía interna en partículas	4
3	Modelo para una mezcla física	4
4	Modelo para una solución	5
5	Representación gráfica de solubilidad y disolución	6
6	Modelo para una dispersión sólida	6
CAPITULO 2		
7	Termograma típico obtenido por CDB para un material cristalino	9
8	Entalpía de fusión de una mezcla de dos componentes	11
9	Termogramas obtenidos para entalpía de fusión de dos componentes en una mezcla	12
10	Diagrama esquemático de un portamuestras por compensación de potencia, sistema Perkin Elmer	13
11	Termograma típico por ATG para una muestra farmacéutica	14
CAPITULO 3		
12	Disolución de "B" en "A"	16
13	Incorporación de "C" en una solución de "A" y "B" (disolución)	17
14	Incorporación de "D" en una solución de "A" y "B" (dispersión)	18
CAPITULO 4		
15	Procedimiento esquematizado para el análisis por CDB y ATG	20
CAPITULO 5		
16	Análisis de Famotidina por CDB y ATG	24
17	Análisis de Cisaprida por CDB y ATG	25
18	Análisis de Astemizol por CDB y ATG	25
19	Análisis de excipientes por CDB y ATG	26
20	Termograma esperado para mezclas completas con Famotidina	27
21	Termogramas de las mezclas nivel bajo del principio activo Famotidina	28
22	Termogramas de las mezclas nivel alto del principio activo Famotidina	29
23	Termograma esperado para mezclas completas con Cisaprida	30
24	Termogramas de las mezclas nivel bajo del principio activo Cisaprida	32
25	Termogramas de las mezclas nivel alto del principio activo Cisaprida	33
26	Termogramas esperado para mezclas completas con Astemizol	35
27	Termogramas de las mezclas nivel bajo de principio activo Astemizol	36
28	Termogramas de las mezclas nivel alto del principio activo Astemizol	37

LISTA DE TABLAS

No. de Tabla	CAPITULO 1	Página
1	<i>Algunos métodos físicos empleados frecuentemente en el estudio de fenómenos de superficie</i>	8
CAPITULO 4		
2	Factores y niveles porcentuales trabajados	21
3	Matiz de experimentación	22
APENDICE		
4	Resultados del análisis por CDB y ANDEVA para T_i y ΔH asociado al principio activo Famotidina de las mezclas estudiadas	48
5	Resultados del análisis por CDB y ANDEVA para T_i y ΔH asociado al principio activo Cisaprida de las mezclas estudiadas	51
6	Resultados del análisis por CDB y ANDEVA para T_i y ΔH asociado al principio activo Astemizol de las mezclas estudiadas	54

INTRODUCCIÓN

Con frecuencia la presión para alcanzar altos niveles de producción, obligan a que las soluciones a problemas específicos de adecuación o desarrollo farmacéutico se obtengan mediante ensayo y error, al grado que se pierden de vista aspectos de la ciencia y tecnología que pueden hacer la conexión entre leyes fundamentales de la naturaleza y la realidad de los centros de trabajo.

Un caso concreto que ejemplifica lo anterior, es el manejo de mezclas que involucran sólidos destinados a la elaboración de polvos para suspender y dispersar, tabletas cápsulas y óvulos.

La evaluación de estos materiales de forma general se realiza al comienzo y término de la formulación.

Al inicio del desarrollo se plantea la disyuntiva de elegir y descartar aquellos componentes para integrar la fórmula final, mediante un análisis del todo o nada, sin que se pretenda establecer parámetros de evaluación estrictos, para esto una premisa importante ha sido considerar a los excipientes como elementos inertes entre si, razón que ha justificado el uso de mezclas binarias principio activo -excipiente, con variaciones en la concentración de cada uno.

En la forma farmacéutica final la evaluación se realiza mediante estudios de estabilidad, cuyo propósito es determinar el período de vida útil del medicamento, a través de pruebas analíticas del principio activo. En general en estos casos se utilizan métodos acelerados que duran 3 meses.

Por la forma en que se abordan actualmente las etapas descritas antes, no se considera que a lo largo de proceso se trabaje con mezclas de más de dos componentes y que todos interactúan de forma dinámica bajo el efecto de la energía mecánica o de otro tipo en las diferentes operaciones unitarias y que esta energía es determinante en las características del medicamento.

Considerando lo anterior gran parte del éxito de la formulación y en consecuencia del proceso de validación debe radicar en la metodología empleada para la selección de excipientes y desde luego el procedimiento mediante el cual se evaluarán las relaciones que se establecen entre ellos y con el principio activo.

Sin embargo, de acuerdo a la revisión bibliográfica realizada hasta el momento no hay sistematización alguna, para determinar cuanto se está modificando la sustancia activa u otro componente, respecto a los demás en formulaciones completas.

En este trabajo se propone el uso de una metodología que permite determinar constantes de interacción en sistemas multicomponentes, a través de la evaluación de la disolución selectiva del principio activo en los diferentes excipientes, con lo que se puede decidir niveles de efectividad entre excipientes y el principio activo.

Esta metodología es importante si se considera que con frecuencia se emplean modelos matemáticos que son ajustados a los datos experimentales por medio de técnicas estadísticas, pero no tienen una interpretación física de los coeficientes resultantes, de hecho, este aspecto de interpretación teórica determina siempre la utilidad y sobre todo la aceptación de un modelo propuesto para la descripción del fenómeno.

Además, no debe olvidarse que el problema de mezclas no es privativo de la industria farmacéutica, sino que se aplica a otros sistemas como para cosméticos, alimentos, cementos y aleaciones; y que las propiedades del producto y su costo dependen de las proporciones de los ingredientes.

Teniendo como objetivo la evaluación de disolución selectiva en sistemas sólidos multicomponentes, se plantea un esquema para este trabajo como se describe en los siguientes párrafos.

Las características generales de los sistemas sólidos, se reseñan en el primer capítulo.

En el segundo capítulo se mencionan las técnicas más frecuentes usadas para caracterizar sistemas sólidos y se hace énfasis en la técnica de Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB), que es la usada en esta investigación.

El modelo propuesto en este trabajo se describe en el capítulo 3 y los sistemas de estudio en el 4.

El procedimiento de análisis por CDB se describe en el capítulo 5, los resultados y las conclusiones se presentan en los capítulos 6 y 7 y finalmente se proporciona la bibliografía y los anexos que contienen información general sobre las materias primas usadas, así como las herramientas estadísticas usadas para el estudio de mezclas.

1. TIPOS DE SISTEMAS SÓLIDOS, DESCRIPCIÓN Y CARACTERÍSTICAS.

La característica más importante que diferencia al estado sólido de los estados gaseoso y líquido es la conservación de la forma y en general un cambio de volumen insignificante en diferentes procesos. Estas características pueden no ser tan simples, pues existen opiniones encontradas acerca de la definición de un sólido. Por esta razón, para este trabajo se parte de las consideraciones presentadas en los siguientes párrafos.

Estructuralmente los átomos, moléculas o iones de un "sólido" cristalino están ordenadas de forma repetida en tres dimensiones, de tal forma que al observar una pequeña región del cristal, es posible predecir con exactitud otra región de éste, se habla entonces de que el cristal "tiene largo alcance". Esta característica no se presenta en los "sólidos" amorfos cuya disposición irregular de su estructura, se manifiesta como un volumen por unidad de masa, volumen específico, mayor [16], para sistemas con un mismo tamaño de partículas.

A pesar de las diferencias entre un sólido cristalino y uno amorfo, en este trabajo se usa el término "sólido" para referirse a estos dos tipos de materiales.

Generalmente, los sólidos están constituidos por partículas de forma irregular en una gran variedad de tamaños.

Para describir sistemas de este tipo se pueden proponer 3 modelos que consideran la superficie de las partículas, el interior y la combinación del interior y la superficie, ver Figura 1.

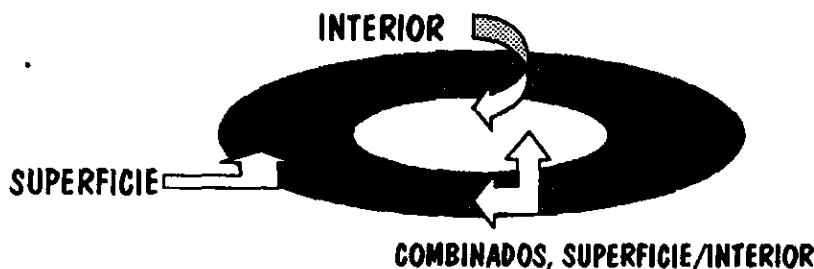


Figura 1. Modelos usados para describir partículas.

Los tres modelos anteriores pueden ser descritos en términos de la energía interna que posee cada partícula en la superficie y en su interior. La magnitud relativa de la energía interna en la superficie y en su interior puede generar dos casos extremos: [a] que la energía interna del interior (E_i) sea muy pequeña comparada con la energía de superficie (E_s), de tal forma que la energía total del sistema sea prácticamente igual a la energía de superficie ($E_T \cong E_s$) (ver Figura 2a), y [b] que la energía interna del interior (E_i) sea muy grande comparada con la energía de superficie (E_s), de tal forma que la energía total del sistema sea prácticamente igual a la energía interna del interior ($E_T \cong E_i$) (ver Figura 2b).

En general se ha observado que el caso [a] se presenta con partículas muy pequeñas, generalmente menores de 10 micrómetros y el caso [b] para partículas mayores [36]. En otras situaciones puede presentarse el caso de que ninguna de estas energías internas predomine, por lo que en estas situaciones se utiliza un modelo combinado

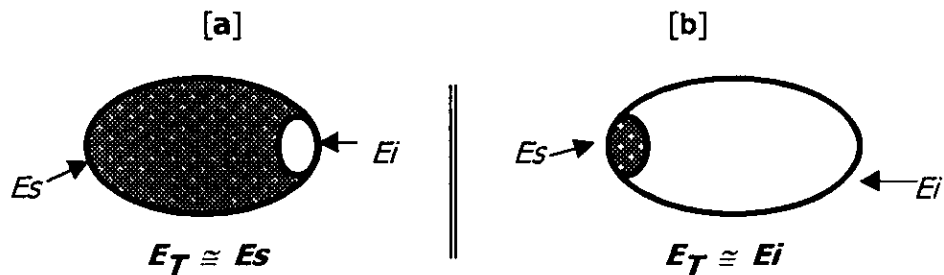


Figura 2. Casos extremos para la relación de energía interna en partículas.

Con el fin de proporcionar un marco de referencia para el manejo de sistemas sólidos, como se aborda en este trabajo, en las siguientes secciones se describen algunas de las características de mezclas físicas, soluciones y dispersiones, ya que son los sistemas usados con más frecuencia en el área farmacéutica.

1.1 Mezcla física.

En una mezcla física ideal la composición determinada en el sistema depende del tamaño del volumen en estudio analizado (volumen de control¹). Para el caso de un volumen de control muy pequeño (V_{c*}), la composición determinada puede ser muy diferente de la composición promedio para todo el sistema; al aumentar el volumen de control se llega a un punto donde la composición determinada será la misma para cualquier parte del sistema, el cual llamamos volumen de control crítico (V_{cc}). Para volúmenes de control más pequeños que el volumen de control crítico la composición determinada es una función del tamaño de éste (ver Figura 3).

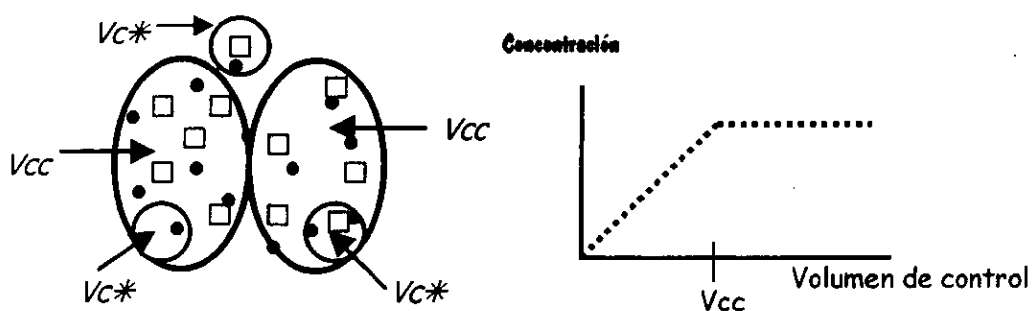


Figura 3. Modelo para una mezcla física.

¹ Volumen de control. Volumen seleccionado del sistema para su análisis [60].

Las mezclas son llamadas también compuestos en el área de cerámicas, polímeros, metales y vidrios, ya que se constituyen de diferentes componentes para producir o mejorar alguna propiedad estructural o funcional no presente en cualquiera de los componentes individuales.

En este caso ideal la energía total del sistema es igual a la suma de energías de sus partes, por lo que en estos sistemas por definición no hay interacción entre los componentes.

1.2 Solución.

Es un sistema monofásico constituido por más de un componente, es decir una mezcla homogénea de especies químicas que puede presentarse en fase gaseosa, líquida o sólida. El término solución se usa para describir un sistema homogéneo (líquido ó sólido) en el que uno de los componentes que se encuentra en menor cantidad, llamado soluto, se distribuye uniformemente en el componente que se encuentra en mayor proporción llamado disolvente [41].

Entonces, una solución es una mezcla de dos o más componentes que constituyen una fase simple. Una fase es una parte de material "uniforme", "reproducible", "estable", y sus propiedades dependen solamente de variables termodinámicas, la independencia en el tiempo ó equilibrio termodinámico esta implícito.

Debido a que para una solución la composición es la misma en cualquier parte del sistema, si se toman muestras con diferente tamaño de volumen de control (V_{c1} y V_{c2}), la composición medida será la misma (ver Figura 4).

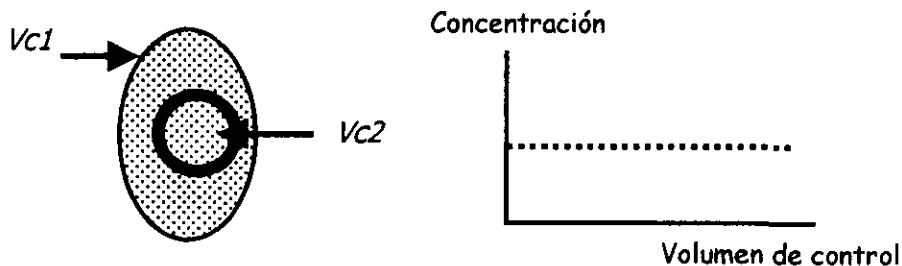


Figura 4. Modelo para una solución.

La composición de una solución saturada se puede expresar mediante el término de solubilidad, (que es la cantidad máxima de una sustancia que puede disolverse en una cantidad dada de solvente a una presión y temperatura dadas) y disolución (es el proceso por medio del cual el sólido denominado soluto se incorpora al líquido denominado disolvente) (ver Figura 5).

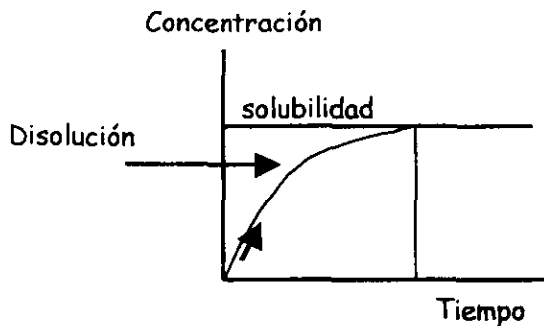


Figura 5. Representación gráfica de solubilidad y disolución.

De acuerdo al número de componentes, las soluciones se denominan binarias (de dos componentes), ternarias (tres), cuaternarias (cuatro) y así sucesivamente.

Para una solución la energía total del sistema es menor que la suma de las energías de las partes, por lo que se puede decir que si se presenta interacción entre sus componentes, por lo que éstas son más estables que las mezclas físicas, desde un punto de vista termodinámico.

1.3 Dispersiones sólidas.

En las dispersiones sólidas uno o más componentes están dispersos (fase dispersa) en otro material sólido inerte (fase continua) llamado acarreador o matriz.

En este caso, la composición determinada en el sistema depende del volumen de control analizado. Hay un volumen de control crítico arriba del cual la composición determinada es la misma para cualquier parte del sistema y para volúmenes de control más pequeños que el volumen de control crítico la composición determinada es una función del tamaño de este, ver Figura 6.

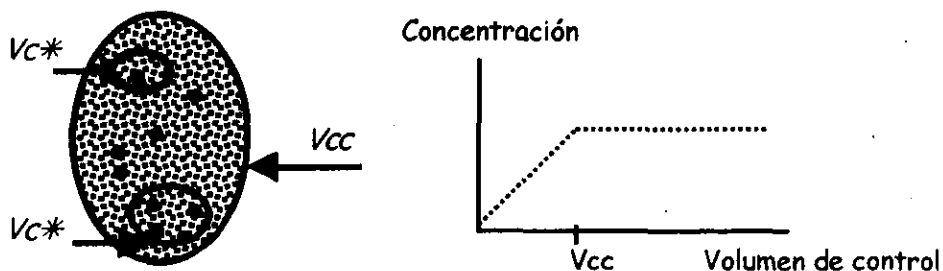


Figura 6. Modelo para una dispersión sólida.

Para las dispersiones sólidas, la energía total del sistema es igual a la suma de energías de las partes, por lo que en estos sistemas no hay interacción.

Los métodos para la preparación de dispersiones sólidas incluyen fusión, co-precipitación y solvente fusión [6], que se describen en los siguientes párrafos.

Método por Fusión.

Se calienta una "mezcla física" del fármaco y un acarreador hasta llegar a fusión, arriba de su punto eutéctico², posteriormente la mezcla fundida es enfriada rápidamente con agitación, hasta que solidifica, finalmente la masa sólida es molida, pulverizada y tamizada [19].

La principal ventaja de este método es que atrapa al fármaco en estado molecular debido a su sobresaturación en la matriz del solvente al realizar un enfriamiento rápido, es fácil y económico de preparar [25, 36].

La principal desventaja es que muchos principios activos pueden descomponerse o evaporarse durante el proceso de fusión [19].

Método por Coprecipitación.

Se lleva a cabo usando una "mezcla física" de dos componentes sólidos en un disolvente común, seguida por la evaporación del disolvente o por la precipitación al agregar otro disolvente en el cual estos materiales no son solubles [19, 43].

La principal ventaja de éste método es que la descomposición térmica de fármacos y acarreadores se puede prevenir por las bajas temperaturas a las que se evapora el disolvente [19].

Algunas limitaciones de éste método son su alto costo de preparación, la dificultad para eliminar por completo el solvente líquido, el posible efecto adverso de la cantidad de solvente en la estabilidad química del fármaco y la selección de un solvente volátil común y no tóxico [19].

Método de solvente Fusión.

En este método el fármaco es disuelto en un disolvente adecuado y a esta solución se le agrega el acarreador fundido, se evapora el solvente y se deja enfriar [19, 25]. El disolvente seleccionado o el fármaco disuelto deben ser miscibles con el acarreador fundido.

² Punto eutéctico. Es la temperatura en la que se forma una solución líquida saturada por los dos componentes de la mezcla sólida [28]

2. CARACTERIZACIÓN DE SISTEMAS SÓLIDOS.

Los sistemas de interés en este trabajo son los relacionados con mezclas físicas, dispersiones sólidas y soluciones, y considerando qué sistemas pueden ser caracterizados a través de su área superficial, en este capítulo se mencionan algunas de las técnicas utilizadas para su estudio y se profundiza en la técnica de Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB), por ser la técnica usada en esta investigación.

La caracterización de superficies sólidas se impulsó mucho en los años 20's, cuando se desarrolló la tecnología para la obtención de mono cristales muy grandes y desde entonces se han desarrollado diferentes métodos físicos para su estudio. En la Tabla 1 se listan sólo algunos de estos métodos [62], donde se incluye a la Calorimetría Diferencia de Barrido como una técnica capaz de caracterizar superficies y la cual se tratará con más detalle en los siguientes párrafos.

METODO DE ANALISIS DE SUPERFICIE	ACRONIMO	BASES FISICAS	INFORMACION OBTENIDA
Difracción de electrones de baja energía.	LEED	Retrodispersión elástica de electrones de baja energía	Estructura atómica de superficies y de gases adsorbidos.
Espectroscopía de electrón Auger.	AES	Emisión de electrones de los átomos de la superficie excitados por bombardeo de electrones, RX o iones.	Composición de la superficie
Espectroscopía de alta resolución de electrones de baja energía.	HREELS	Excitación vibracional de los átomos de la superficie por reflexión inelástica de electrones de baja energía	Estructura y uniones de los átomos de la superficie y especies absorbidas, frecuencias de vibración
Espectroscopía infraroja.	IRS	Excitación vibracional de los átomos de la superficie, por adsorción de la radiación infraroja.	Estructura y uniones de los átomos de las especies absorbidas, frecuencias de vibración
Espectroscopía fotoelectrónica de rayos X y ultravioleta.	XPS, UPS	Emisión de electrones de los átomos	Estructura electrónica y estado de oxidación de la superficie de los átomos y especies absorbidas.
Espectroscopía de difusión iónica	ISS	Reflexión inelástica de iones de un gas inerte.	Estructura atómica y composición de superficies sólidas.
Espectroscopía de masa iónica secundaria.	SIMS	Eyección inducida por cañón de iones de átomos de la superficie como iones positivos o negativos.	Composición de la superficie.
Análisis extendido de estructura fina de absorción de RX	EXAFS	Efecto de interferencia de electrones durante la adsorción de RX.	Estructura atómica de superficies y gases adsorbidos.
Espectroscopía de desabsorción térmica	TDS	Desabsorción o descomposición de especies adsorbidas inducidas térmicamente.	Adsorción enérgica, composición de especies adsorbidas.
Calorimetría Diferencial de barrido	DSC	Absorción desabsorción de energía	Cantidad de material absorbido o desabsorbido por la superficie.

Tabla 1. Algunos métodos físicos empleados frecuentemente en el estudio de fenómenos de superficie.*

2.1 Análisis térmico.

Análisis térmico es un término usado para describir las técnicas analíticas que miden una propiedad física o química de una muestra como una función de la temperatura o tiempo. La muestra es tratada de acuerdo a un programa de temperatura, en el cual la muestra es calentada o enfriada a una tasa constante ó mantenida a temperatura constante. En todos los casos el tipo de atmósfera es importante y se pueden usar gases inertes u oxidantes [24, 44] para evitar oxidación o para realizar la combustión completa de la muestra.

El análisis térmico incluye varias técnicas, en este trabajo solo se describirán la Calorimetría Diferencial de Barrido y el Análisis termogravimétrico.

Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB).

Es una técnica en la cual la diferencia de energía aplicada a una muestra y a un material de referencia es medida como una función de la temperatura, mientras la muestra y el material de referencia son tratados de acuerdo a un programa de temperatura [24].

Las determinaciones por CDB proporcionan información sobre los efectos térmicos, los cuales se caracterizan por un cambio en la entalpía en un intervalo de temperatura predeterminado. Si la muestra absorbe energía entonces el proceso es llamado endotérmico (fusión, vaporización, sublimación, absorción y desabsorción), si la muestra libera energía entonces el proceso se denomina exotérmico (adsorción y cristalización) [24].

La representación gráfica de un análisis por CDB se llama Termograma e incluye el flujo de calor como una función de la temperatura, como se muestra en la Figura 7 [44].

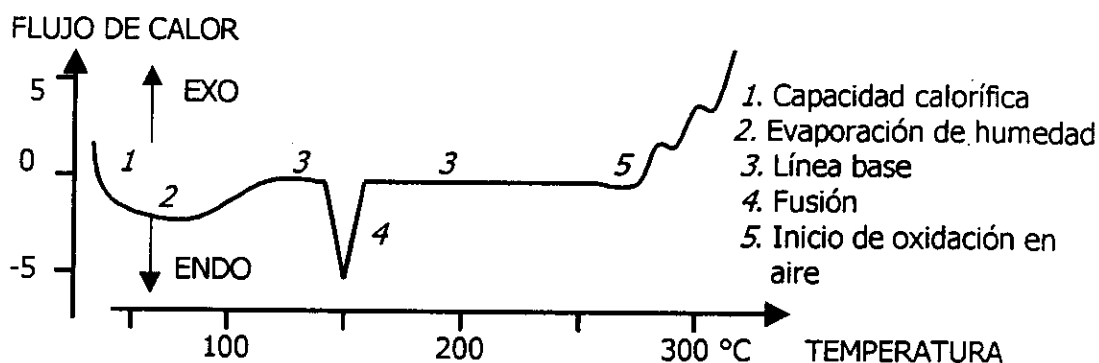


Figura 7. Termograma típico obtenido por CDB para un material cristalino.

El análisis térmico es una herramienta potencialmente útil para predecir e investigar las interacciones fisicoquímicas en el estudio de sólidos farmacéuticos, por lo cual es conveniente establecer algunas consideraciones que permitan sistematizar criterios para evaluar la información obtenida por Calorimetría Diferencial de Barrido.

En principio, debe recordarse que en la industria farmacéutica es de interés particular el análisis de las materias primas solas y sus mezclas, como es el caso de los estudios entre fármaco y excipientes para determinar su compatibilidad. En este caso en primer lugar deben determinarse las características térmicas de cada uno de los excipientes y el fármaco por separado, posteriormente mezclar y establecer si existe o no interacción, para lo cual se puede considerar el recurso termodinámico de entalpía y explicar por este medio su comportamiento, como se describe en los siguientes párrafos.

El mezclado de dos componentes puros A y B puede representarse como



Si se tienen estos materiales A y B puros a la temperatura de la mezcla con entalpías H°_A y H°_B , entonces la entalpía inicial total antes de mezclar está dada por

$$H_{\text{inicial}} = H^{\circ}_A + H^{\circ}_B$$

al mezclarse estos componentes la entalpía de la mezcla puede escribirse como

$$H_f \text{ mezcla} = H_{A_m} + H_{B_m}$$

$$= H_{\text{inicial}} + \Delta H_{\text{mezclado}}$$

donde:

$$H_{A_m}, \text{ y } H_{B_m}$$

representan las entalpías de los materiales A y B en la mezcla (después de mezclar), respectivamente.

El cambio de entalpía debido al mezclado está dado por

$$\Delta H_{\text{mezclado}} = H_f \text{ mezcla} - H_{\text{inicial}}$$

Si no hay interacción entre los materiales A y B, no hay absorción o liberación de energía en el mezclado, por lo que el ΔH de mezclado debe ser cero. La entalpía de la mezcla dependerá solamente de la entalpía de los componentes puros.

Si esta última condición se cumple, se puede concluir que entre los componentes de la mezcla no hay interacción y que estos son químicamente inertes a las condiciones de mezclado. Una representación gráfica de esto puede observarse en la Figura 8 en donde aparece primero la gráfica de entalpía de la mezcla contra temperatura y posteriormente la de los componentes solos.

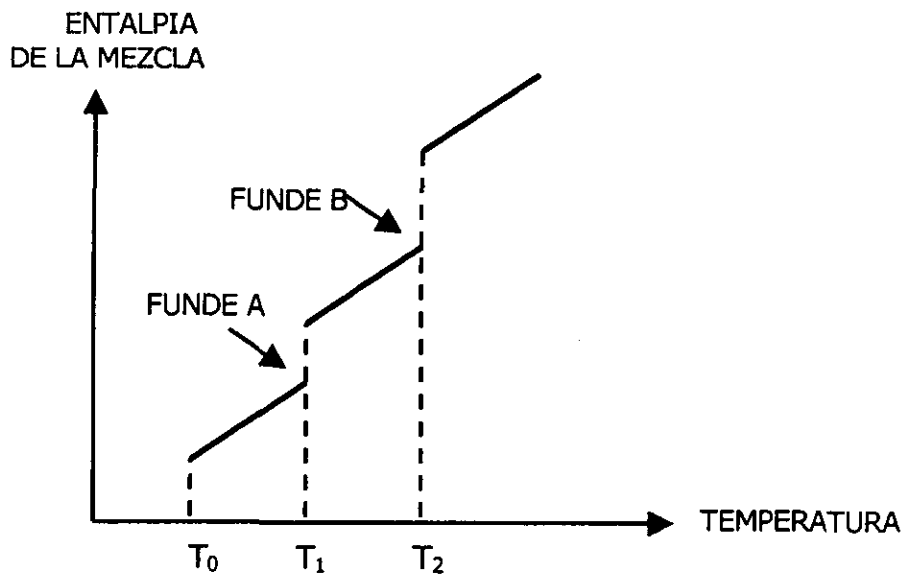
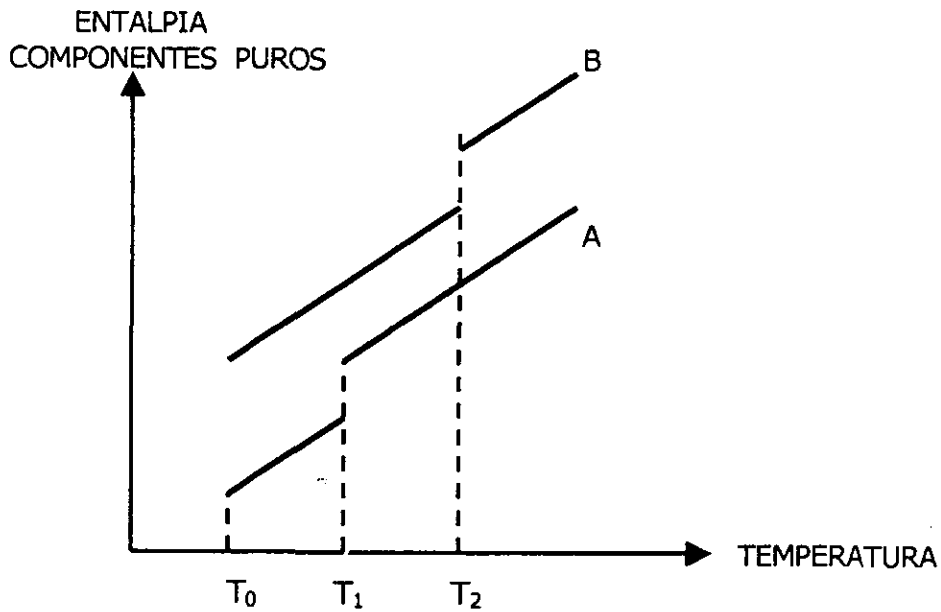


Figura 8. Entalpía de fusión de una mezcla de dos componentes

En la Figura 9, se muestran los termogramas obtenidos por Calorimetría bajo estas mismas condiciones y donde se gráfica el flujo de calor contra temperatura.

El Termograma de la mezcla podrá entonces ser comparado con el correspondiente a cada uno de los componentes.

La evaluación de los resultados obtenidos para la mezcla puede establecerse de forma cuantitativa a través de la temperatura de inicio y la entalpía de transición para cada componente.

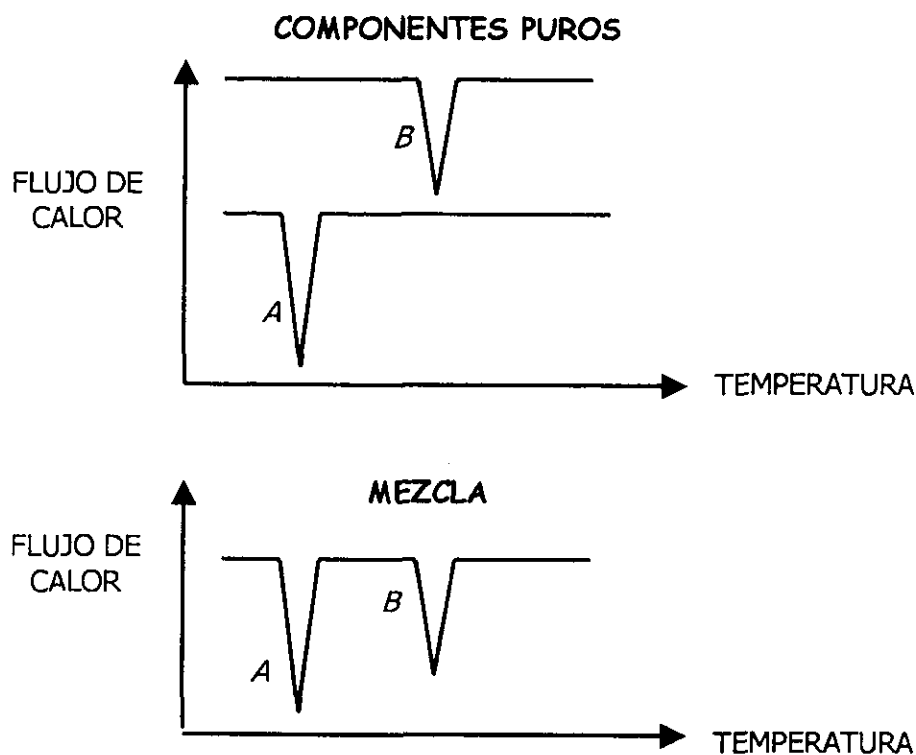


Figura 9. Termogramas obtenidos para entalpía de fusión de dos componentes en una mezcla

Sin embargo, debe recordarse que estos eventos térmicos se observan como una desviación de la línea base, lo cual constituye el punto de referencia para establecer cambios endotérmicos o exotérmicos.

Es recomendable por lo anterior que la línea base tenga una pendiente de cero y una variación despreciable respecto a la señal de interés, de tal manera que permita determinar que los cambios son debidos al material de estudio, y que la energía total transferida a la muestra pueda ser observada como un pico asociado a una endoterma-exoterma, o bien por variaciones en la línea base.

Así pues, si se producen cambios en la línea base, pueden haber ocurrido interacciones de tipo químico, físico o evaporación de material.

Actualmente, en general se realiza la evaluación de los termogramas por corrimiento, tamaño, forma, desaparición o aparición de eventos térmicos. Estos cambios pueden explicarse por la formación de mezclas de composición eutéctica o soluciones sólidas o por reacción química de algunos de los componentes. En este caso se dice que los componentes de las

mezclas son incompatibles y no pueden usarse mezclados. Sin embargo, pueden presentarse dificultades para interpretar las incompatibilidades aparentes que se presentan cuando se disuelve uno de los componentes en otro que funde antes, que presenta descomposición, sublimación o evaporación.

Instrumento para Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB).

El instrumento cuenta con un control de temperatura, un detector, un amplificador de la señal y un registrador de los cuales el detector es la parte central del instrumento.

El detector para el calorímetro utilizado en este trabajo es del tipo denominado "compensación de potencia", en el que cada portamuestras se coloca en un horno independiente, si la muestra sufre algún cambio donde se consume o libere calor, el controlador compensará esto de tal manera que la diferencia de temperatura entre los dos portamuestras sea cero [26]; registrando así una diferencia de calor por unidad de tiempo (potencia) requerida en este proceso. Esto es, cuando se presenta algún cambio endotérmico o exotérmico, el instrumento compensa el flujo de energía a la muestra, para hacer que las temperaturas de ambos hornos sean iguales [24].

La construcción básica cuenta con dos portamuestras uno para la muestra y otro para la referencia, ambos poseen calentamiento independiente, ver Figura 10.

La muestra y la referencia son mantenidas a la misma temperatura, a través de un sistema operado por termómetros de resistencia de platino y dos resistencias de platino que proporcionan calor a cada portamuestras, en este sistema se registra la diferencia de energía suministrada a los portamuestras [26]. Para el flujo de calor se reporta una exactitud y precisión de $\pm 1\%$ y 0.1% respectivamente y para la temperatura de 0.1°C para ambos portamuestras.

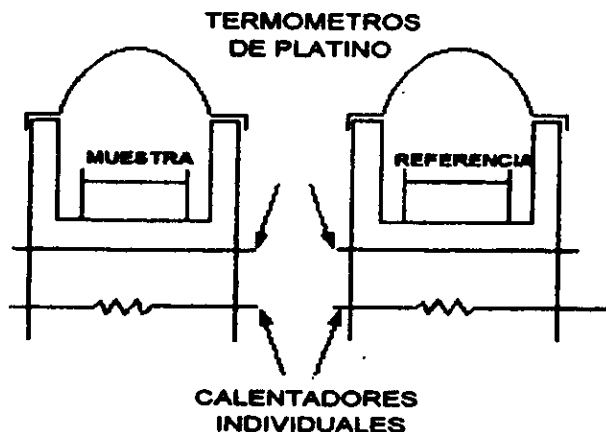


Figura 10. Diagrama esquemático de un portamuestras por compensación de potencia. Sistema típico Perkin Elmer.

Puede usarse una atmósfera de gas inerte. Además, ofrece la ventaja de realizar el análisis de los datos a través de un sistema computarizado.

Se debe poner atención a la temperatura, debido a que en algunos casos la temperatura graficada en la abscisa es la temperatura programada, no la temperatura de la muestra. La temperatura real depende de la resistencia térmica en el horno de la muestra y de la tasa de calentamiento, siendo esta la razón para el así llamado "retraso térmico" del sistema.

Análisis Termogravimétrico (ATG).

Determina el peso de una muestra que es sometida a un programa de temperatura [24]. El análisis se realiza en una atmósfera inerte u oxidativa, de nitrógeno u oxígeno, generalmente.

El análisis termogravimétrico proporciona información sobre el contenido de componentes volátiles tales como disolventes o agua, descomposición y contenido de cenizas o cargas (en polímeros) [42]. En el Termograma en general se representa la masa de la muestra como una función de la temperatura, como se muestra en la Figura 11.

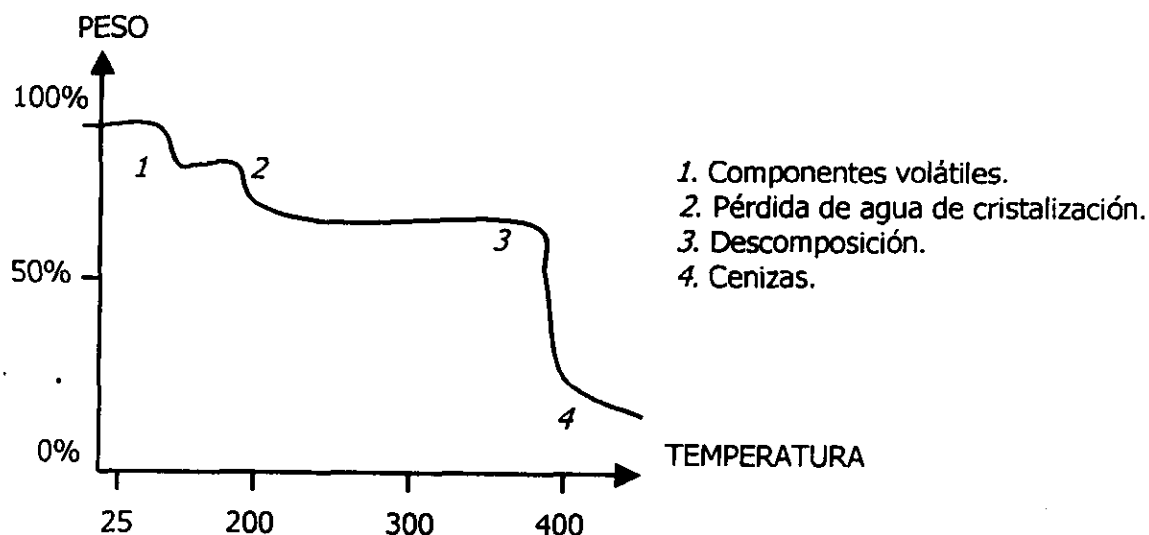


Figura 11. Termograma típico por ATG para una muestra farmacéutica.

Instrumento para Análisis Termogravimétrico (ATG).

La termobalanza es un instrumento que permite registrar de manera continua el peso de la muestra como una función de la temperatura. La muestra puede ser calentada o enfriada a una tasa elegida previamente o mantenida isotérmicamente [26].

La instrumentación es típicamente una balanza, un horno y un sistema de temperatura del horno y un registrador

3. MODELO PROPUESTO.

Debido a que dentro de las formas farmacéuticas, los sólidos ocupan el mayor porcentaje, la investigación y desarrollo ha sido muy amplia y un aspecto de interés lo ha constituido el mejorar la tecnología aplicada a esta área, desde la creación de nuevos excipientes hasta las modificaciones en el proceso productivo, entre los que se encuentran el cambio de granulación vía húmeda a granulación vía seca, la formación de complejos de inclusión con ciclodextrinas, liposomas y microacarreadores, entre otros.

Sin embargo, en ninguno de los casos anteriores se ha considerado que todos los materiales de las formulaciones interactúan de forma dinámica y por lo tanto son "mezclas multicomponentes", que deben evaluarse como tal.

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es proponer un modelo que permita determinar constantes de interacción en sistemas multicomponentes, a través de la evaluación de la disolución selectiva, con lo que se puedan seleccionar niveles de efectividad entre excipientes y entre los excipientes y el principio activo.

Este modelo puede clasificarse dentro de aquellos que incluyen el estudio combinado de la superficie y del interior de las partículas, de tal forma que se considera la energía total del sistema que es la partícula y se retoman conceptos de la termodinámica clásica como se describe en los siguientes párrafos.

Aunque el término de solubilidad ha sido usado para líquidos se puede aplicar también a sólidos. En ambos casos el soluto no puede disolverse ilimitadamente, al alcanzar cierta concentración, determinada por la presión y la temperatura, el soluto deja de disolverse. Cuando la solución está en equilibrio con el soluto en fase sólida, se dice que la solución está saturada y la concentración máxima del soluto en el solvente se denomina solubilidad.

La disolución de un sólido en un líquido se puede conceptualizar como dos procesos que ocurren uno a continuación del otro: 1) paso del sólido a fase líquida (fusión) y 2) mezcla de dos líquidos (difusión mutua de uno en el otro) [28].

Para sistemas sólido-sólido se presenta una situación análoga a la formación de soluciones en sistemas líquido-líquido donde hay difusión de una fase a la otra.

Existen modelos termodinámicos que describen el aumento de la temperatura de ebullición y la disminución de la temperatura de fusión como una función de la concentración de las especies disueltas en la fase que se presenta en mayor proporción (propiedades coligativas), los cuales pueden ser usados para cuantificar la cantidad de material disuelto.

En los siguientes párrafos se hace el planteamiento del modelo usado en este trabajo y se retoman precisamente estos conceptos para su desarrollo. Se empieza la presentación del modelo de disolución de un primer componente en otro, a continuación se analizan dos situaciones (a) un tercer componente soluble en la solución inicial y (b) la dispersión de un tercer componente insoluble en la solución inicial.

3.1 Disolución de "B" en "A".

MODELO DISOLUCION DE "B" EN "A"

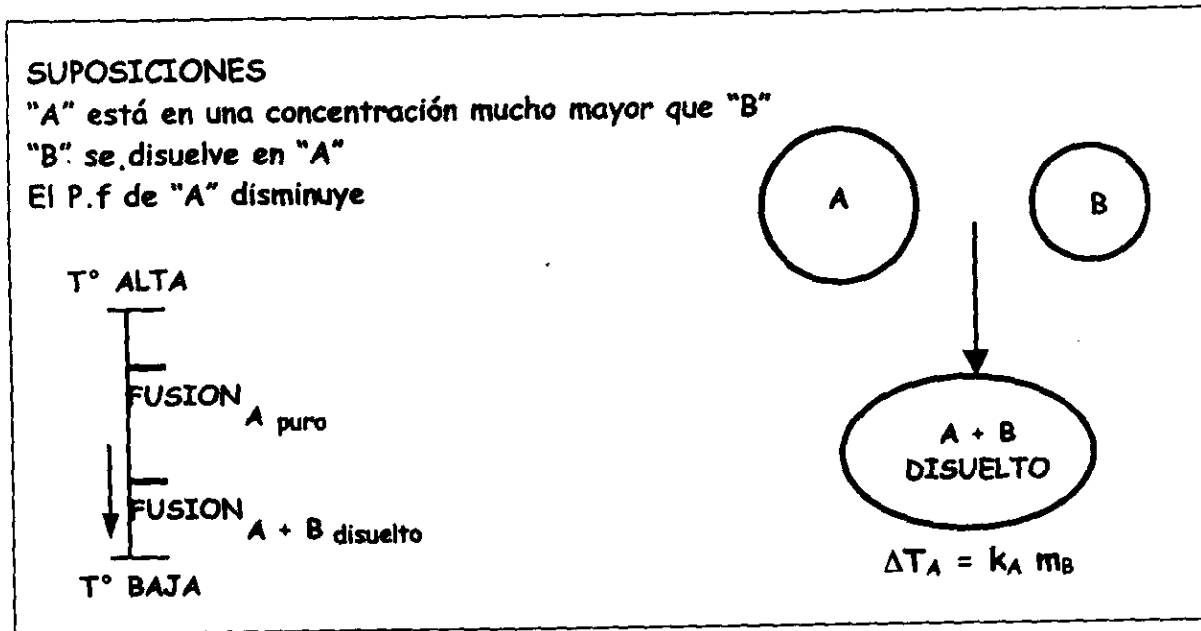


Figura 12. Disolución de "B" en "A".

En este caso la cantidad del componente "A" es mucho mayor que la del componente "B", a tal grado que no pueden distinguirse las partículas de "B".

El componente "A" puro funde a una temperatura mayor que cuando se incorpora el componente "B", por lo que este último abate el punto de fusión de "A" puro, ver figura 12.

Por lo tanto el abatimiento del punto de fusión de "A" esta dado por

$$\Delta T_A = k_A m_B$$

Donde:

ΔT_A = El cambio de temperatura del componente "A" que esta en mayor proporción.

k_A = Constante crioscópica de "A".

m_B = Concentración de "B", que es el componente que se disuelve.

3.2 Primer caso. Disolución de "C" en una solución de "B" en "A".

Primer Caso

INCORPORACION DE "C" EN UNA SOLUCION DE "A" Y "B" DISOLUCION

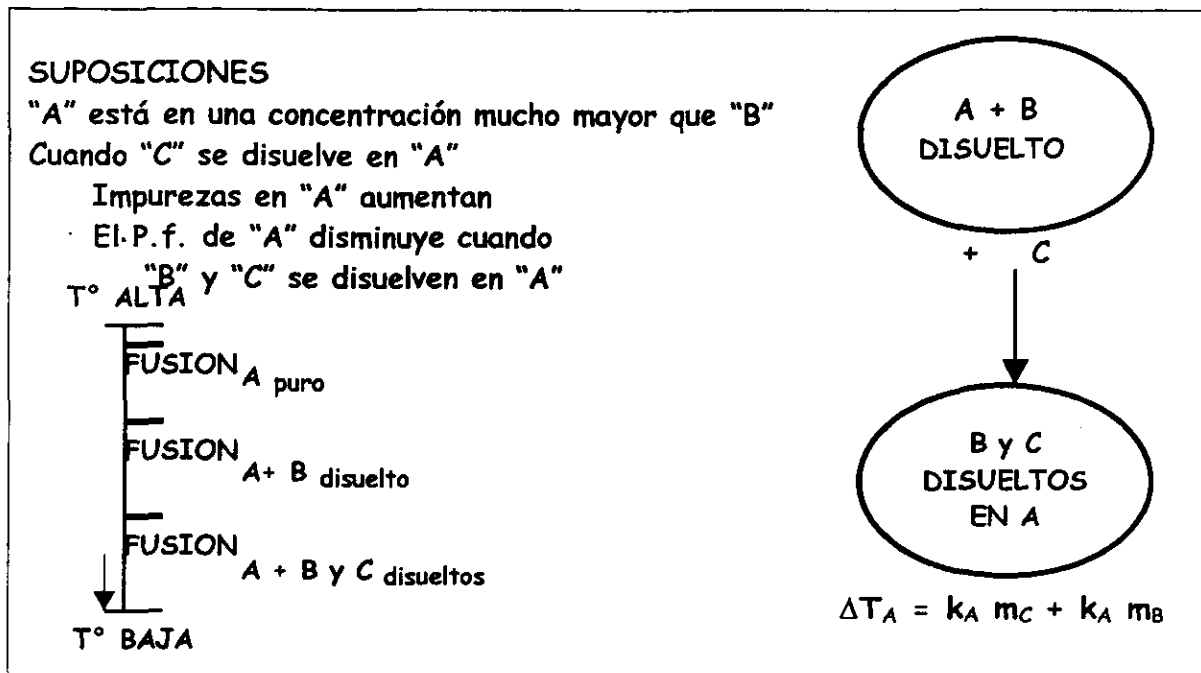


Figura 13. Incorporación de "C" en una solución de "A" y "B" (disolución).

Para este primer caso tenemos un sistema original "A+B disuelto", al cual se incorpora un tercer componente "C", este último también se disuelve en "A" por lo que "B" y "C" se encuentran disueltos en "A" y no es posible distinguir "B" ni "C" de "A".

De lo anterior si "C" se disuelve también en "A", como se disolvió "B", entonces las impurezas en "A" aumentan, por lo tanto el punto de fusión de "A" disminuye aún más, como se observa en la Figura 13. Por lo tanto el abatimiento del punto de fusión de "A" esta dado por

$$\Delta T_A = k_A m_C + k_A m_B$$

Donde:

ΔT_A = El cambio de temperatura del componente "A" que está en mayor proporción.

k_A = constante crioscópica de "A", los componentes "B" y "C" se disuelven en este componente.

m_B y m_C = Concentración de "B" y "C", disueltos en "A".

3.3 Segundo Caso. Dispersión de "D" en una solución de "B" en "A".

Segundo Caso

INCORPORACION DE "D" EN UNA SOLUCION DE "A" Y "B" DISPERSION

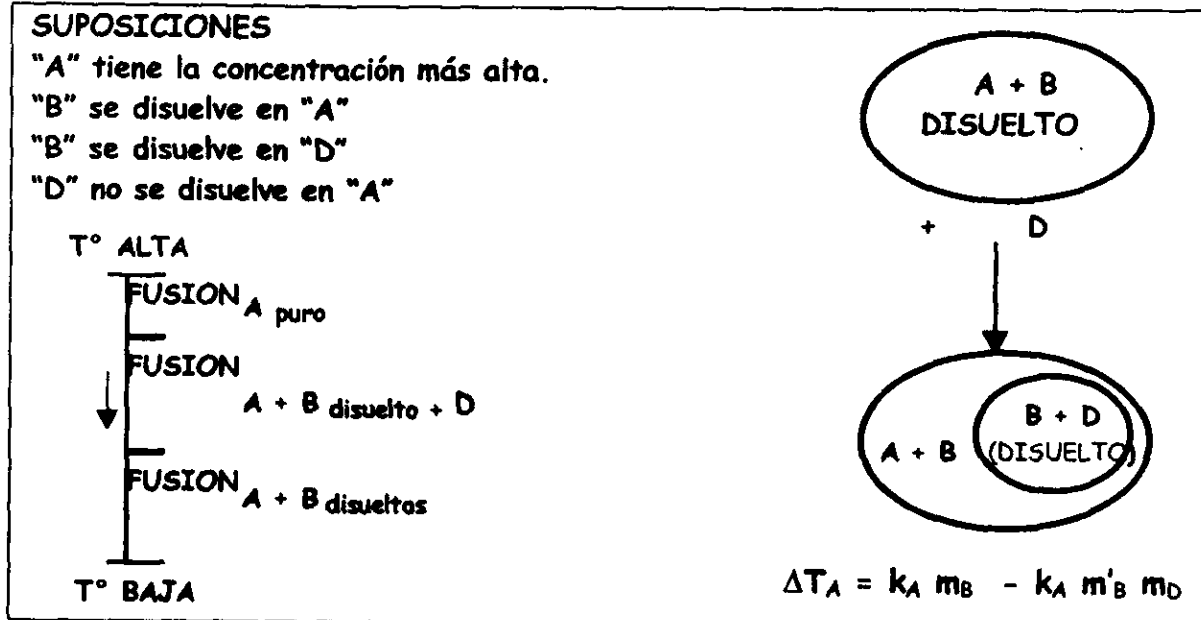


Figura 14. Incorporación de "D" en una solución de "A" y "B" (dispersión).

Para este segundo caso tenemos un sistema original en el que "B" esta disuelto en "A" al incorporar "D", parte de "B" se disuelve en "D", por lo que se reduce la concentración de impureza "B" en "A", en este momento "A" es más puro, por lo tanto su punto de fusión aumenta pues disminuyen las impurezas, ver figura 14.

Por lo tanto el abatimiento del punto de fusión de "A" esta dado por

$$\Delta T_A = k_A m_B - k_A m'_B m_D$$

Donde:

ΔT_A = El cambio de temperatura del componente "A" que esta en mayor proporción.

k_A = Constante crioscópica para "A"

m_B = Concentración total de "B" el componente "A".

m_D = Concentración de "D" en "A"

m'_B = Concentración de "B" en "D"

Para el componente "D" se tiene

$$\Delta T_D = K_D m'_B$$

donde ΔT_D = cambio de temperatura del componente "D" que esta en mayor proporción

K_D = Constante crioscópica para "D"

Aplicando estos modelos a un sistema de mezclas es posible determinar qué componentes están disueltos en el sistema y cuáles están dispersos como se presenta más adelante.

4. MATERIALES Y PROCEDIMIENTOS.

En este capítulo se describen los sistemas de estudio utilizados para este trabajo, que comprenden tres formulaciones para tabletas con diferente principio activo y los procedimientos utilizados para su estudio.

4.1 Sistemas de estudio y Equipo.

Se trabajó con tres sistemas para formular tabletas, cada formulación con un principio activo diferente (Astemizol, Cisaprida y Famotidina). Se consideró a todos los materiales para la elaboración de las mezclas completas, las cuales incluyeron, el principio activo, celulosa microcristalina (diluyente y desintegrante), lactosa "spray-dried" (diluyente, aglutinante y lubricante), croscarmelosa sádica (desintegrante), dióxido de silicio coloidal (deslizante), estearato de magnesio (lubricante y antiadherente) y finalmente el color amarillo # 6.

En el Apéndice A se presentan las especificaciones de las materias primas.

Equipo.

Balanza microanalítica Perkin Elmer Modelo AD-4-Autobalance Rango 1 g ± 0.001 mg Exactitud 0.001 mg	Precisión 0.001 mg
Balanza analítica Mettler Modelo MT4 Rango, 100 g Exactitud 0.001 mg	Precisión 0.001 mg
Calorímetro Diferencial de Barrido CDB Perkin Elmer Modelo CDB 4 Exactitud 0.01 mW, 0.1°C	Precisión 0.01 mW, 0.1°C
Portamuestras de aluminio para no volátiles de 0.04 ml Perkin Elmer y encapsulador	
Programa para diseño de experimentos "Design Ease" Versión 2.01, año 1991 Stat - Ease Incorporated Licencia No.2EO365 para Celanese Mexicana S.A.	
Balanza Termogravimétrica Perkin Elmer Modelo AT Exactitud 0.001 mg	Precisión 0.001 mg

Además, de los materiales utilizados para la preparación de las mezclas se incluyó un mortero con pistilo.

4.2 Estrategia Experimental.

La planificación del trabajo experimental incluyó la caracterización térmica de los excipientes y principios activos, la selección de las mezclas multicomponentes por un diseño estadístico y su preparación y análisis por CDB, en la Figura 15 se esquematiza el procedimiento general para el análisis por CDB y ATG.

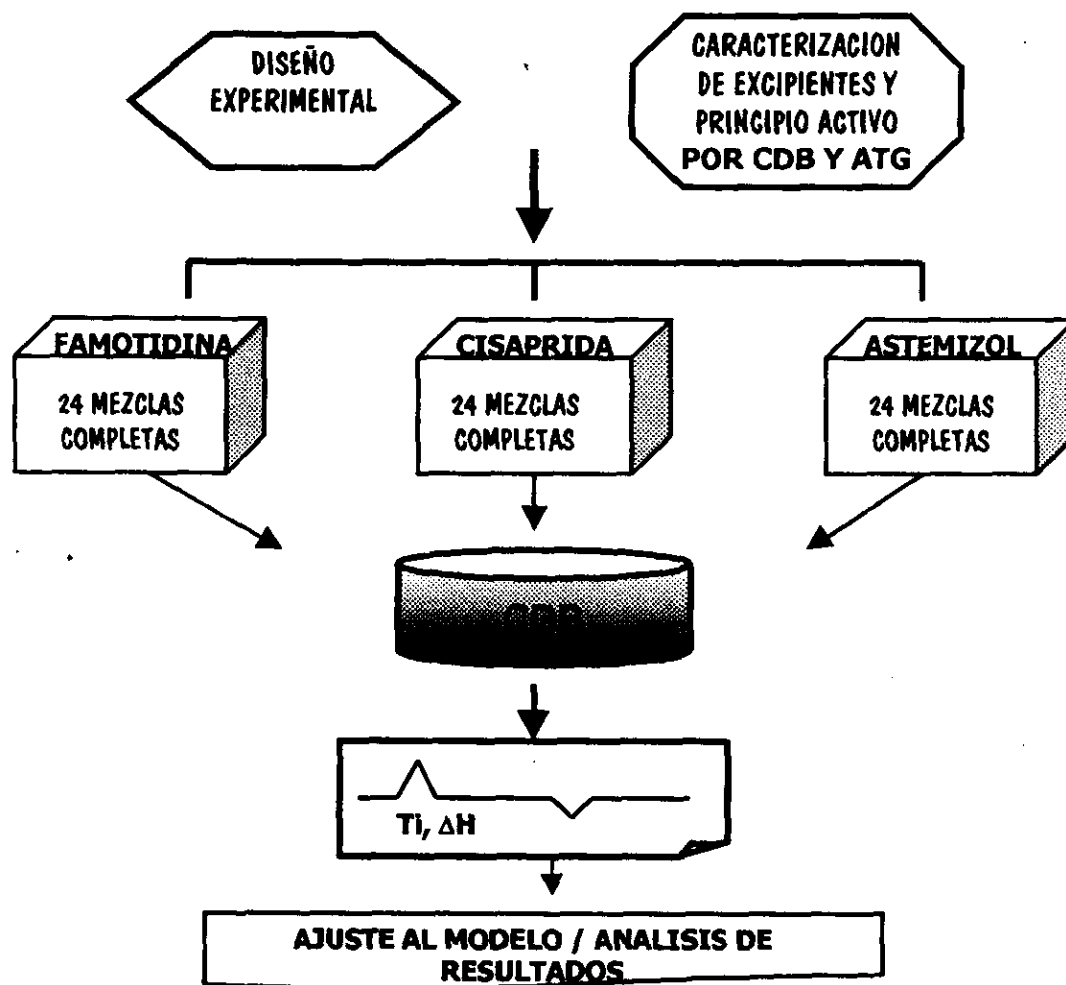


Figura 15. Procedimiento esquematizado para el análisis por CDB y ATG.

Factores y niveles de estudio

El diseño experimental que se adoptó fue un factorial fraccionado para 7 factores a 2 niveles, que comprende 16 experiencias mostradas en la Tabla 3, cinco de ellas con réplica que se eligieron arbitrariamente y un punto medio para determinar curvatura, éste último se estableció al obtener la media entre la concentración porcentual del nivel alto y el nivel bajo, ver Tabla 2. Debido a que el objetivo de este trabajo no es el diseño experimental, no se profundizará en este procedimiento. el lector puede consultar a Montgomery [66].

FACTORES	NIVEL ALTO	NIVEL BAJO
F1 Principio activo.	20%	5%
F2 Celulosa microcristalina	60%	5%
F3 Lactosa "spray-dried"	50%	20%
F4 Croscarmelosa sódica	5%	0.5%
F5 Dióxido de silicio coloidal	0.5%	0.1%
F6 Estearato de magnesio	3%	0.2%
F7 Color amarillo #6	0.1%	0.05%

Tabla 2. Factores y Niveles porcentuales trabajados.

Variables de respuesta.

Dado que las respuestas estuvieron generadas por las transiciones térmicas asociadas a los factores en estudio, las variables de respuesta consideradas son

Temperatura de inicio de la transición, T_i .

Entalpía de transición (energía por unidad de masa), ΔH .

Se escogieron estas dos respuestas debido a que puede no haber correlación entre ellas.

Se utilizó el programa para diseño de experimentos "Design Ease" para elegir y ordenar la matriz de tratamientos que se presenta en la Tabla 3, realizar el análisis de varianza y realizar el ajuste al modelo elegido por regresión múltiple. Con este programa las experiencias son totalmente aleatorias, de tal forma que cuando las variables a estudiar o sus niveles son numerosos, los planes factoriales completos pueden ser modificados por técnicas como el fraccionamiento, para alcanzar un número mínimo de experiencias y la mayor información posible.

El estudio de la influencia de dichos factores y sus interacciones sobre las respuestas, se asoció a un análisis de regresión múltiple y una prueba de Fisher, para generar un modelo que describa la relación entre estas variables.

CORRIDA NUMERO	FACTORES CONTROLADOS						
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
1	+	+	+	+	-	+	-
2	+	+	+	-	+	-	+
3	+	+	-	+	-	+	+
4	+	-	+	-	+	+	-
5	+	+	-	+	+	-	-
6	+	-	+	+	-	-	+
7	-	+	+	-	-	+	-
8	+	+	-	-	+	-	-
9	+	-	-	+	-	-	-
10	-	-	+	-	-	-	+
11	-	+	-	-	-	+	+
12	+	-	-	-	+	+	+
13	-	-	-	+	+	+	+
14	-	-	+	+	+	+	-
15	-	+	+	+	+	-	+
16	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 3. Matriz de experimentación.

4.3 Procedimiento Experimental para Análisis por CDB.

Previo al trabajo experimental se realizó la optimización de la línea base y la calibración del flujo de calor y de la temperatura. Se trabajó con una atmósfera de Nitrógeno de ultra alta pureza en el CDB con un flujo de 50 ml/min, proveniente de un cilindro a presión.

En todos los casos la tasa de calentamiento utilizada fue de 10°C/min, la cual se encontró adecuada, después de realizar un estudio a diferentes tasas con los principios activos y se determinó un tamaño de muestra adecuado entre 2.5 y 3.5 mg.

Preparación y Caracterización de materias primas

El estudio de cada una de las materias primas por separado se realizó con el fin de conocer su comportamiento térmico individual.

- A. En un portamuestras para no volátiles se pesaron muestras de 2.5 a 3.5 mg, de cada uno de los materiales tal como se recibieron.
- B. Se realizó un calentamiento de la muestra, desde 30°C hasta 300°C, usando una tasa de calentamiento de 10°C/min.

Preparación y Caracterización de mezclas.

La composición de las mezclas se hizo de acuerdo al diseño experimental propuesto. Las mezclas físicas se prepararon en un mortero por lotes de 10 g cada uno.

Para sistematizar el mezclado por molienda, se realizó un mezclado "geométrico", que comprende el orden de incorporación de los materiales y el número de trituraciones aplicadas a cada uno durante el mezclado. Se utilizó el procedimiento de preparación de las mezclas como se describe en los siguientes párrafos.

Primero se mezclaron el principio activo y el color, los cuales se trituraron en forma circular 10 veces, otras 10 de la parte más amplia al centro del mortero y finalmente 5 veces en forma circular. El mismo procedimiento se siguió después de incorporar cada uno de los siguientes materiales, avicel celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lactosa, dióxido de silicio coloidal y finalmente el estearato de magnesio el cual se trituro con la mezcla en forma circular 5 veces.

Una vez preparadas las mezclas, se pesaron muestras de 2.5 a 3.5 mg en portamuestras de aluminio para no volátiles, que se utilizaron para la caracterización de las muestras.

Las muestras se analizaron por medio de un calentamiento de 30°C a 300°C, con una tasa de calentamiento de 10°C/min.

4.4 Procedimiento Experimental para Análisis por ATG.

Esta técnica se utilizó para corroborar las transiciones observadas en las materias primas y para determinar la descomposición o pérdida de peso de la muestra respecto a la temperatura.

La calibración del equipo se realizó de forma automática. El procedimiento con el que se trabajó fue:

- A. Se colocó en el portamuestras entre 7 y 13 mg de muestra.
- B. El rango de temperatura con el que se trabajó fue de 30 a 300°C. La tasa de calentamiento fue de 10°C/min, en atmósfera de nitrógeno de ultra alta pureza con un flujo de 150 ml/min, proveniente de un cilindro a presión.
- C. La evaluación se realizó a través de un programa que considera la pérdida de peso de la muestra como una función de la temperatura, que coincide con las transiciones térmicas observadas por CDB.

5. RESULTADOS Y ANALISIS.

En este capítulo se proporciona la información obtenida por CDB y ATG para los tres principios activos (Famotidina, Cisaprida y Astemizol), excipientes y mezclas completas (sistemas de estudio).

Se presenta en primer lugar el análisis de los principios activos, después los excipientes y finalmente el análisis de las mezclas completas correspondientes a cada sistema.

Principios Activos y Excipientes.

Famotidina

En el análisis por CDB se observan tres eventos térmicos, una primera endoterma en 162.89°C con un ΔH de 79.73 cal/g, una segunda endoterma en 167.93°C con un ΔH de 17.06 cal/g y una exoterma que inicia en 190°C, por el análisis termogravimétrico se observa que la primera endoterma corresponde a fusión, la segunda a descomposición y la tercera exoterma también a descomposición, por la pérdida de masa como se muestra en la Figura 16.

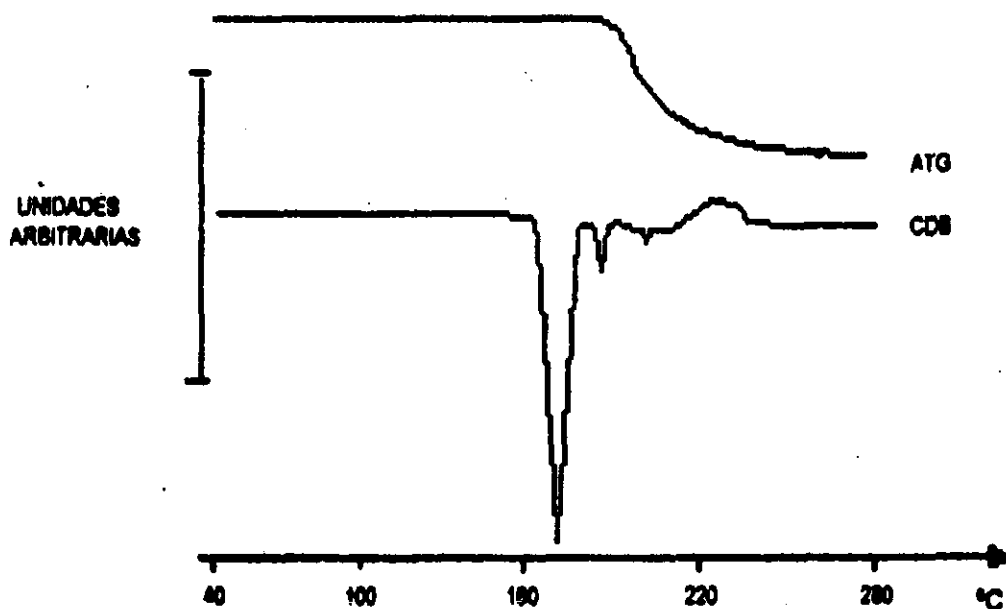


Figura 16. Análisis de Famotidina por CDB y ATG.

Cisaprida.

En el análisis por CDB de la Cisaprida se observan dos endotermas, la primera en 89.39°C con un ΔH de 50.69 cal/g y la otra a 131.57 °C con un ΔH de 21.74 cal/g. Por el análisis termogravimétrico el primer evento se asignó como descomposición del material debido a la pérdida de masa y el segundo evento se debe a fusión debido a que no hay pérdida de masa como se observa en la Figura 17.

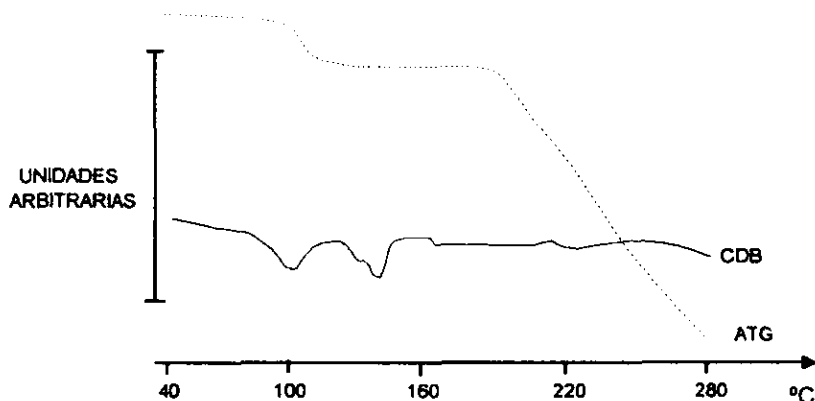


Figura 17. Análisis de Cisaprida por CDB y ATG.

Astemizol.

En el análisis por CDB del Astemizol se observaron dos eventos térmicos, la primera exoterma a 114.6 °C con un ΔH de 72.97 cal/g. El primer evento corresponde a un rearrreglo en el material pues no se observó pérdida de peso en el análisis termogravimétrico y una fusión por definición no puede ser exotérmica, por otra parte la endoterma corresponde a fusión pues en el análisis termogravimétrico no se observa pérdida de material como se observa en la Figura 18.

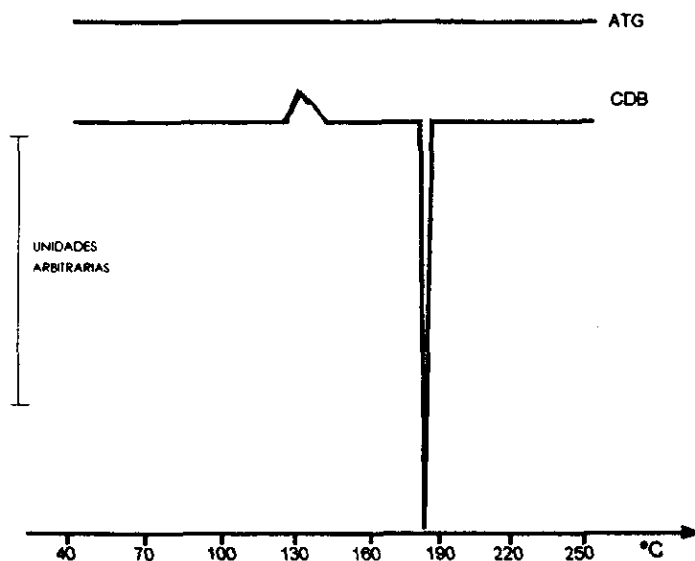


Figura 18. Análisis de Astemizol por CDB y ATG.

Excipientes.

En la Figura 19 se presentan los resultados para análisis por CDB y ATG de los excipientes utilizados en las 3 formulaciones.

Solamente la lactosa y el estearato de magnesio presentan transiciones apreciables en el rango de temperatura estudiado.

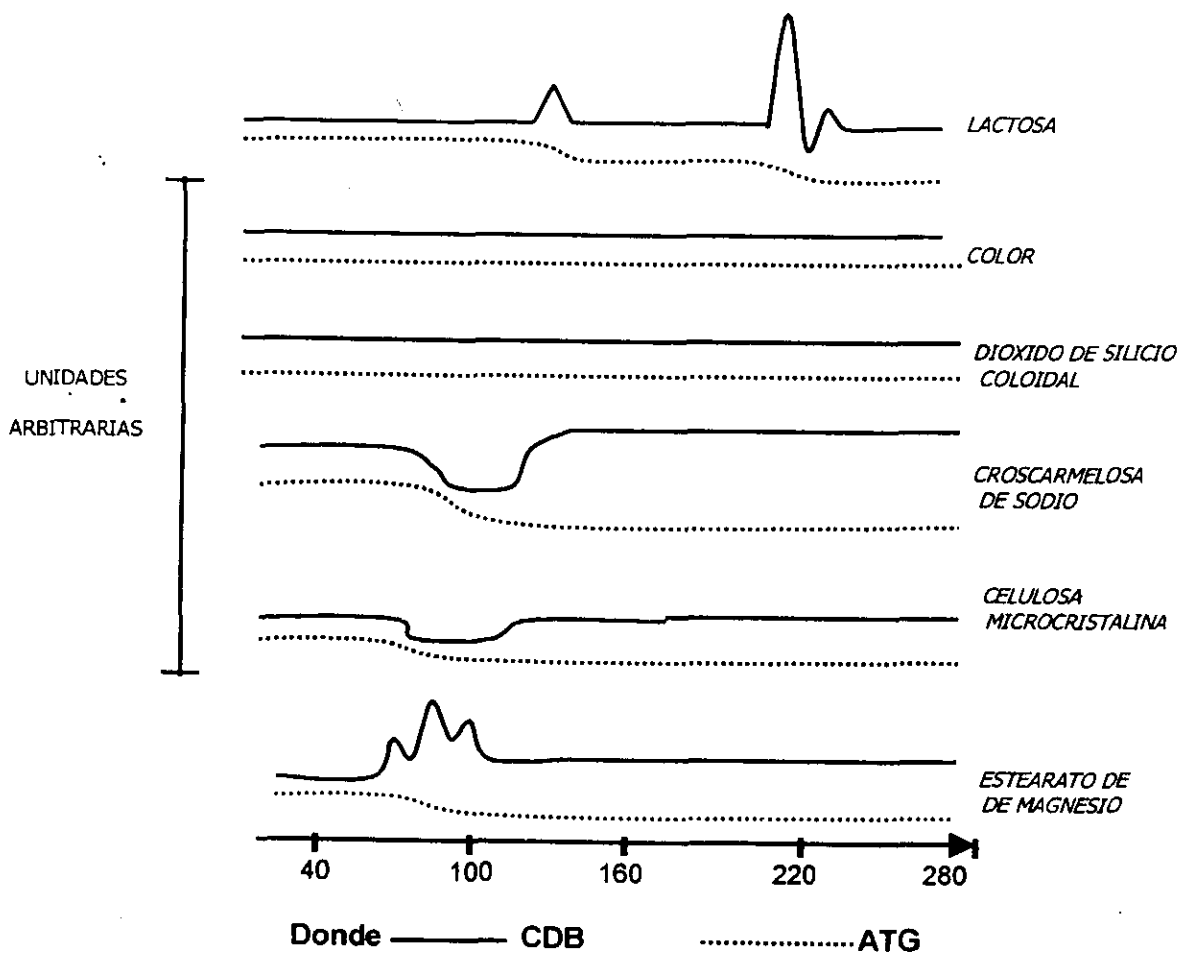


Figura 19. Análisis de Excipientes por CDB y ATG.

El color y el dióxido de silicio coloidal no presentaron ninguna transición térmica, en tanto la croscarmelosa de sodio y la celulosa microcristalina presentaron un evento térmico asociado a pérdida de agua y de los dos materiales el más hidratado es el primero, este hecho se verificó por un cambio en la pendiente en el análisis termogravimétrico.

Por otra parte el estearato de magnesio presentó una endoterma con una temperatura de inicio de 73.4°C y un ΔH de 4.0 cal/g, por termogravimetría, se concluye que la transición se debe a descomposición, pues en ese rango de temperatura se observa una pérdida de peso.

La lactosa spray dried presentó dos endotermas una en 132.3 °C con un ΔH de 21.5 cal/g y la segunda en 214.8 °C con un ΔH de 33.3 cal/g, por termogravimetría se observa que la transición que aparece a baja temperatura se debe a descomposición, pues hay pérdida de peso en ese rango de temperatura, lo que no sucede en la segunda transición, por lo que se concluye que esta última corresponde a un rearrreglo interno que no es fusión.

Respecto a las mezclas completas, en las siguientes páginas se presentan en tres grupos (de acuerdo al principio activo), primero el termograma de las mezclas esperadas y después los termogramas de las mezclas completas (nivel alto y nivel bajo), los datos numéricos se proporcionan en el Apéndice B.

Famotidina

En la Figura 20 se presenta el termograma esperado para las mezclas completas con el principio activo Famotidina. Debido a que el dióxido de silicio coloidal y el color no exhiben eventos térmicos no se espera transición térmica asociada a ellos.

Para la croscarmelosa de sodio y la celulosa microcristalina puede presentarse el evento asociado a evaporación de agua.

La primera transición del estearato de magnesio y la lactosa pueden aparecer en el mismo rango de temperatura alrededor de 100°C, la segunda transición debida al principio activo alrededor de los 160°C y un tercer evento final debido a la lactosa, alrededor de los 220°C. Para el análisis se uso la segunda transición que es la que aparece alrededor de 160 °C

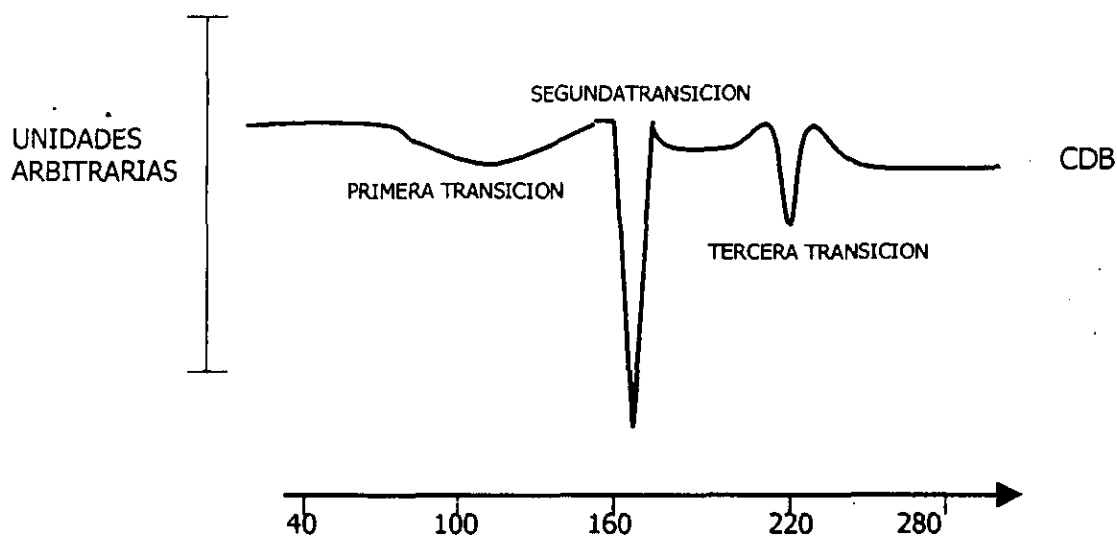


Figura 20. Termograma esperado para las mezclas completas con Famotidina.

Mezclas completas con el principio activo Famotidina.

Los termogramas obtenidos por CDB de las mezclas analizadas se presentan en grupos de ocho, distribuidos en las Figuras 21 y 22, la primera corresponde al nivel bajo del principio activo y la segunda corresponde al nivel alto, en ambos casos de acuerdo al diseño de experimentos.

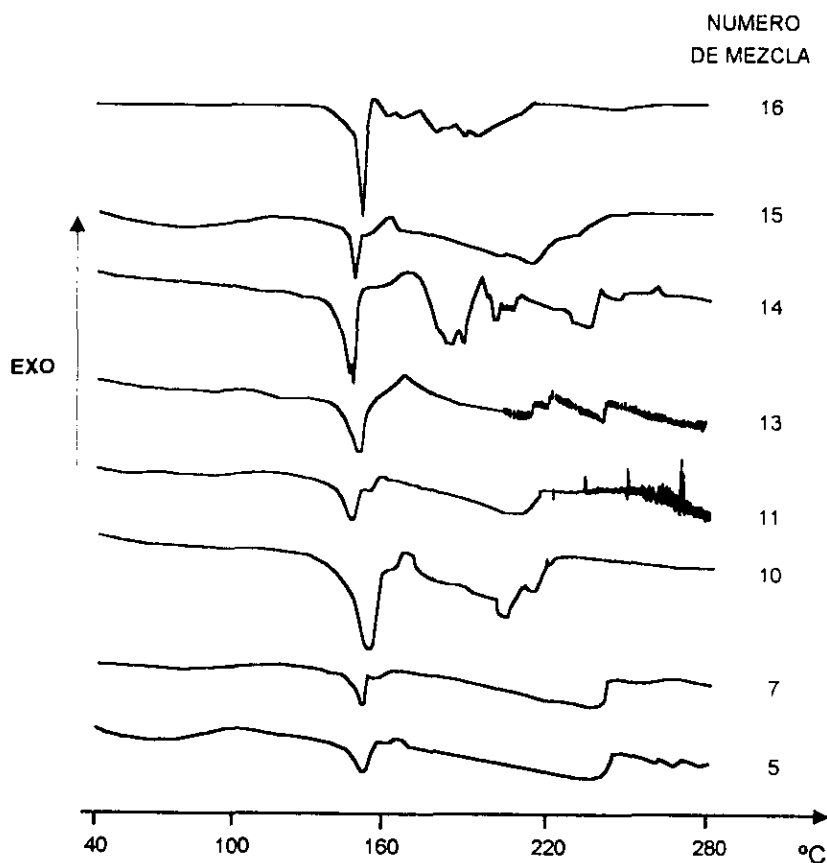


Figura 21. Termogramas de las mezclas nivel bajo del principio activo Famotidina.

En las mezclas estudiadas, la endoterma dos se asignó a fusión del principio activo después de hacer un análisis comparativo de los termogramas para la materia prima correspondiente y las mezclas, este es el evento analizado.

La endoterma uno se registro en un rango de temperatura de 50 a 120 °C y no se presentó en todas las mezclas, dicho evento abarca la sobreposición de la endoterma dos del estearato de magnesio y de la endoterma uno de la lactosa, como puede observarse en la Figura 20 (termograma esperado).

Lo anterior indica que hay sobreposición de transiciones que no necesariamente pueden deberse a interacción química, puesto que no se observa la "desaparición" o "aparición" de eventos térmicos. La endoterma tres puede asignarse a la segunda transición de la lactosa.

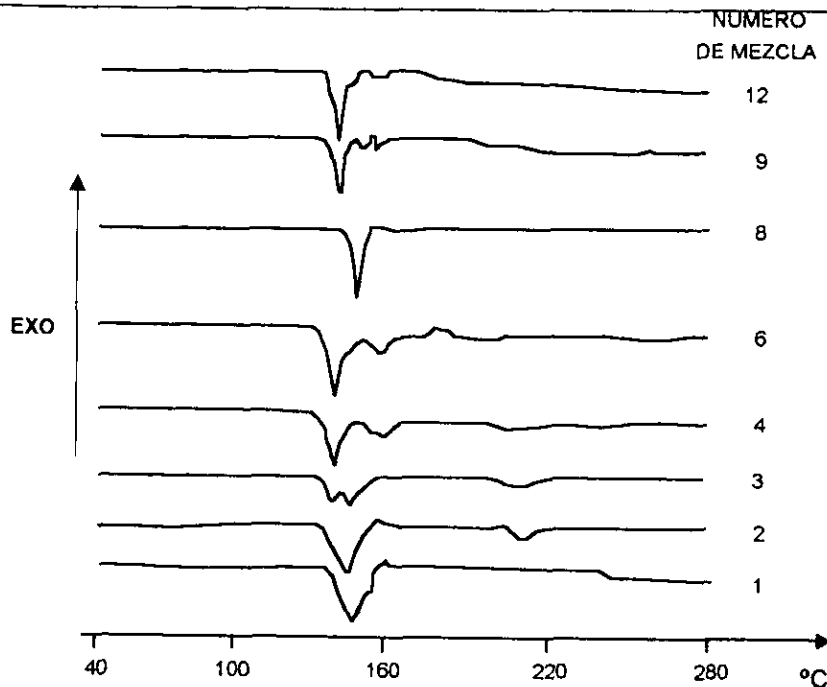


Figura 22. Termogramas de las mezclas nivel alto del principio activo Famotidina.

En la Tabla 4 del Apéndice B de resultados se presentan los resultados del análisis por CDB y análisis de varianza para la temperatura de inicio y el ΔH asociado al principio activo de las mezclas estudiadas.

Los modelos que se proponen en este estudio se basaron en los datos obtenidos de los coeficientes de correlación r² obtenidos para cada transición. De la misma forma al final de cada análisis de varianza aparece una ecuación que describe a que componentes se atribuye el comportamiento del evento en estudio.

La ecuación obtenida por el análisis estadístico para la entalpía de transición de la Famotidina esta dada por la ecuación (1) con una r² de 0.9404.

$$\Delta H \text{ Famotidina} = -120.5133 + 3.3267 * A + 0.8229 * B + 3.1964 * C + 0.1387 * D + 22.8103 * E - 3.6162 * F + 155.9301 * G \dots\dots\dots (1)$$

La contribución principal a la entalpía de esta transición corresponde a la Famotidina, lactosa, aerosil y el color.

La ecuación obtenida por el análisis estadístico para la temperatura de inicio de fusión de la Famotidina esta dada por la ecuación (2) con una r² de 0.9362.

$$T_{i \text{ Famotidina}} = 640.8234 + 1.0717 * A - 5.2147 * B - 5.1864 * C + 3.0485 * D - 77.5639 * E - 2.0613 * F + 222.9294 * G - 0.0464 * A * B - 0.0612 * A * C - 0.4183 * A * D + 4.1330 * A * E - 0.5498 * A * F - 15.8430 * A * G \dots\dots\dots (2)$$

De acuerdo al modelo presentado en el Capítulo 3 de este trabajo, los términos que tienen signos positivos son los que forman solución en el sistema, en tanto los términos con signo negativo son los que forman una dispersión.

Para el caso de la temperatura de inicio asociada al principio activo Famotidina, la contribución más importante está dada por E que está disperso y G que está disuelto.

Para los otros términos los coeficientes son muy pequeños, lo que significa que estos no interactúan de manera significativa con los demás componentes.

Cisaprida

En la Figura 23 se presenta el termograma esperado para las mezclas completas con el principio activo Cisaprida. Ya que el dióxido de silicio coloidal y el color no exhiben eventos térmicos no se espera transición térmica asociada a ellos.

Para la croscarmelosa de sodio y la celulosa microcristalina puede presentarse el evento asociado a la evaporación de agua.

La primera transición del estearato de magnesio y la lactosa pueden aparecer en el mismo rango de temperatura alrededor de 100°C, aparece un evento final debido a la lactosa alrededor de los 220°C, y aparecen varios eventos térmicos asociados al principio activo alrededor de los 75°C y a 110°C que pueden superponerse con el del estearato de magnesio y la lactosa, otro en 130°C y uno final alrededor de 200°C. La segunda transición que se presenta alrededor de 130°C se usó para el análisis estadístico.

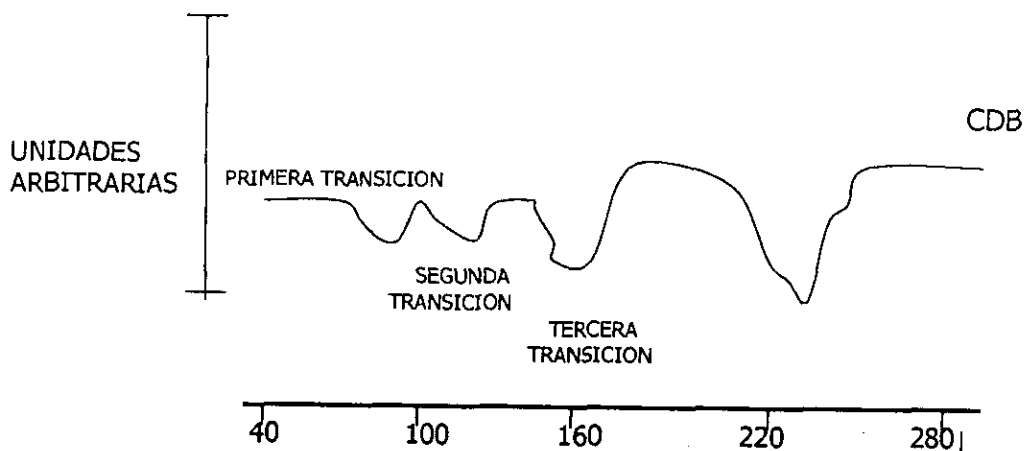


Figura 23. Termograma esperado para mezclas completas con Cisaprida.

Mezclas completas con el principio activo Cisaprida.

Los termogramas obtenidos por CDB de las mezclas analizadas se presentan en grupos de ocho, distribuidos en las Figuras 24 y 25, la primera corresponde al nivel bajo del principio activo (de acuerdo al diseño de experimentos) y la segunda corresponde al nivel alto.

El evento uno se registró en un rango de temperatura de 70 a 90°C y se presentó en todas las mezclas, dicho evento abarca la sobreposición al principio activo de la endoterma dos del estearato de magnesio y de la endoterma uno de la lactosa, como puede observarse en la Figura 23 (termograma esperado).

El evento dos en las mezclas analizadas se debe a la sobreposición de la descomposición del principio activo y el evento dos del estearato de magnesio.

El tercer evento se debe a la sobreposición de la fusión del principio activo y la primera transición de la lactosa. Este evento es el analizado para el principio activo.

La cuarta transición corresponde a descomposición del principio activo y la segunda transición de la lactosa.

Lo anterior indica que hay sobreposición de transiciones que no necesariamente pueden deberse a interacción química, además de que no se observa "desaparición" o "aparición" de eventos térmicos.

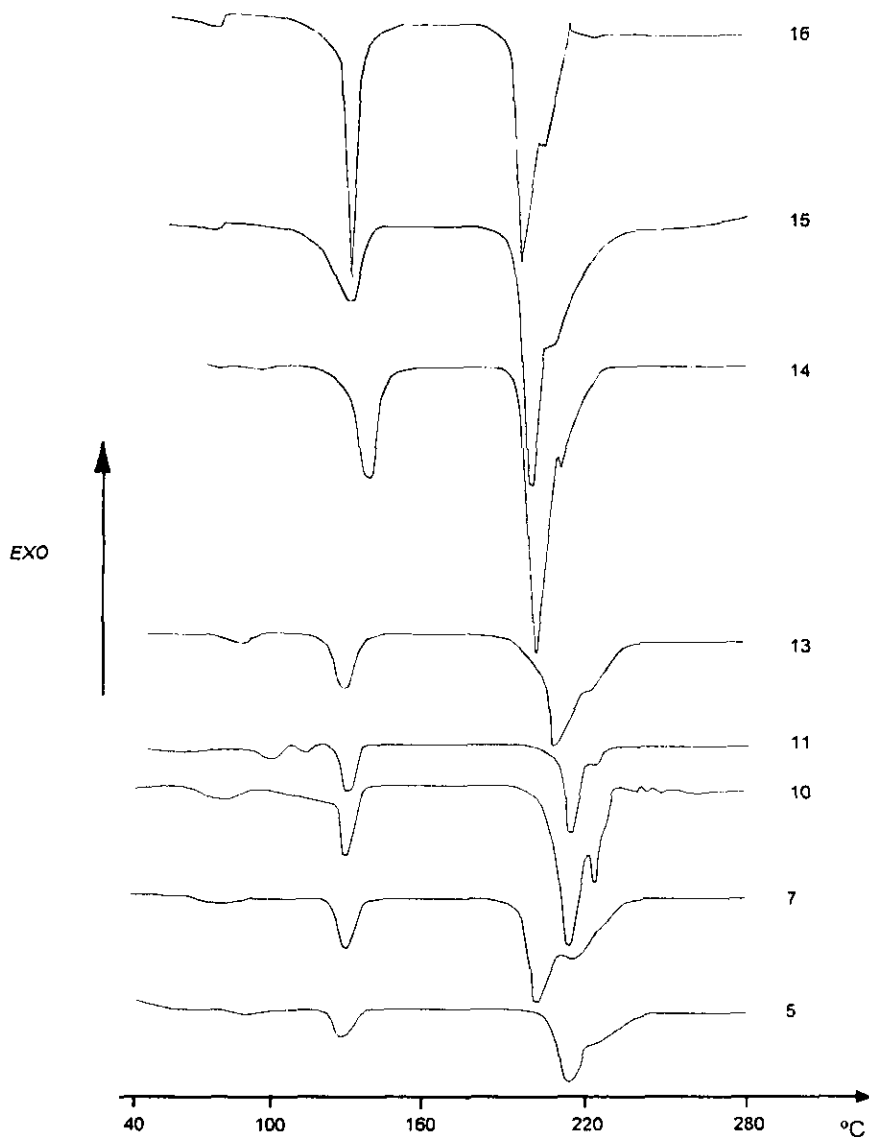


Figura 24. Termogramas de las mezclas nivel bajo del principio activo Cisaprida.

En la Tabla 5 del Apéndice de resultados se presentan los resultados del análisis por CDB y análisis de varianza para la temperatura de inicio y el ΔH asociado al principio activo Cisaprida de las mezclas estudiadas, analizadas en el evento 3.

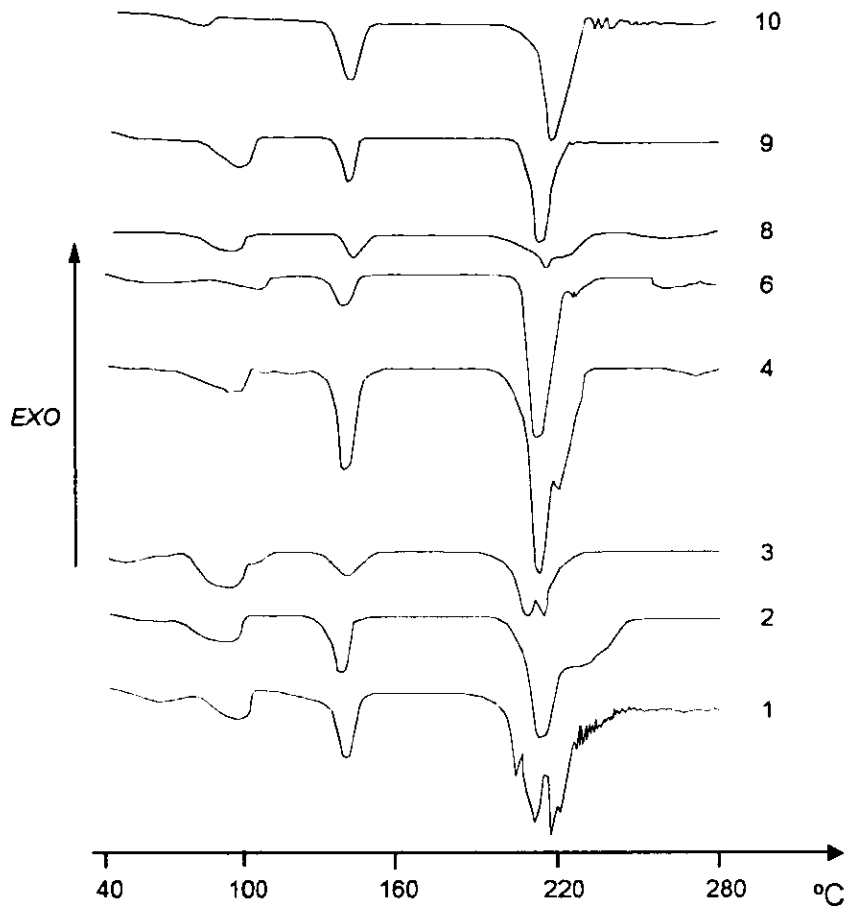


Figura 25. Termogramas de las mezclas nivel alto del principio activo Cisaprida.

Los modelos que se proponen en este estudio se basaron en los datos obtenidos de los coeficientes de correlación r^2 obtenidos para cada transición. De la misma forma al final de cada análisis de varianza aparece una ecuación, que describe a que componentes puede atribuirse el comportamiento del evento en estudio.

La ecuación obtenida por el análisis estadístico para la entalpía de transición de la Cisaprida, esta dada por la ecuación (3) con una r^2 de 0.8711.

$$\begin{aligned}
 \Delta H_{\text{Cisaprida}} = & 676357.28 + 6748.17 * A - 6763.76 * B \\
 & - 6761.98 * C - 6532.33 * D \\
 & - 6540.94 * E - 7186.71 * F \\
 & - 0.17 * A * B - 0.22 * A * C \\
 & - 13.49 * A * D - 23.68 * A * E \\
 & + 25.70 * A * F - 7.62 * B * D \\
 & + 13.31 * B * F + 0.93 * A * B * D \\
 & - 1.61 * A * B * F \dots\dots\dots
 \end{aligned}
 \tag{3}$$

La contribución a la entalpía de esta transición es prácticamente la misma para todos los componentes.

La ecuación obtenida por el análisis estadístico para la temperatura de inicio de fusión de la Cisaprida está dada por la ecuación (4) con una r^2 de 0.6609.

$$\begin{aligned}
 T_{i\text{Cisaprida}} = & 33621.5005 - 336.0831 * A - 334.7037 * B \\
 & - 334.7764 * C - 348.3950 * D \\
 & - 421.5036 * E - 299.0274 * F \\
 & - 0.0175 * A * B + 0.0178 * A * C \\
 & + 0.6540 * A * D + 7.7501 * A * E \\
 & - 2.5243 * A * F + 0.4659 * B * D \\
 & - 0.8642 * B * F - 0.0446 * A * B * D \\
 & + 0.1001 * A * B * F \quad \dots\dots \quad (4)
 \end{aligned}$$

De acuerdo al modelo presentado en el capítulo 3 de este trabajo, los términos que tienen signos positivos son los que forman solución en el sistema, en tanto los términos con signo negativo son los que forman una dispersión.

Para el caso de la temperatura de inicio asociada al principio activo Cisaprida, la contribución más importante esta dada por los componentes puros en los cuales en los cuales se dispersa el principio activo.

Astemizol

Los termogramas obtenidos por CDB de las mezclas analizadas se presentan en grupos de ocho, distribuidos en las Figuras 27 y 28, la primera corresponde al nivel bajo del principio activo y la segunda corresponde al nivel alto, de acuerdo al diseño de experimentos.

La respuesta esperada considerando la suma de los termogramas correspondientes a las materias primas solas se muestra en la Figura 26, muestra las endotermas que son las respuestas de lactosa, estearato de magnesio y el principio activo solamente, ya que los otros materiales no presentaron ningún evento térmico.

Es necesario mencionar que las transiciones térmicas que aparecen entre 70 y 160°C son muy anchas, por lo que se ven como una sola. Por esta razón se espera en general observar solo tres endotermas.

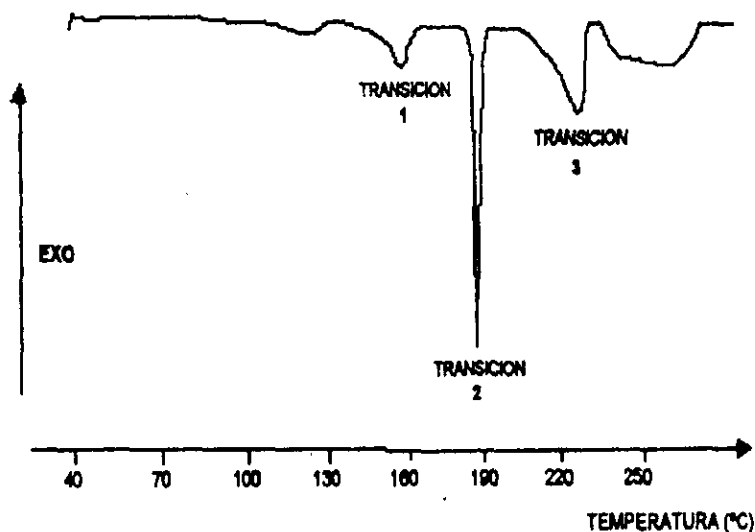


Figura 26. Termograma esperado para mezclas completas con Astemizol.

Mezcla completas con el principio activo Astemizol.

En las mezclas estudiadas la endoterma dos se asignó como principio activo después de hacer un análisis comparativo de los termogramas para la materia prima correspondiente y las mezclas por lo cual es la transición analizada fusión. La endoterma tres se atribuye a la lactosa cuya temperatura de inicio corresponde a la registrada para la endoterma dos de la lactosa.

La endoterma uno de las mezclas estudiadas se registró en un rango de temperatura de inicio de 133°C a 137°C, dicho evento térmico abarca la sobreposición de la endoterma dos del estearato de magnesio y de la endoterma uno de la lactosa, como puede observarse en la Figura 26 del termógrama esperado, razón por la cual no se puede establecer sin lugar a dudas como para los casos anteriores a cual de estos materiales se debe la primera endoterma en las mezclas estudiadas.

Lo anterior indica que hay sobreposición de transiciones que no necesariamente pueden deberse a interacción química, debido a que no se observa que "desaparezcan" o "aparezcan". otros eventos térmicos extras. La endoterma tres puede asignarse sin lugar a dudas a la segunda transición de la lactosa.

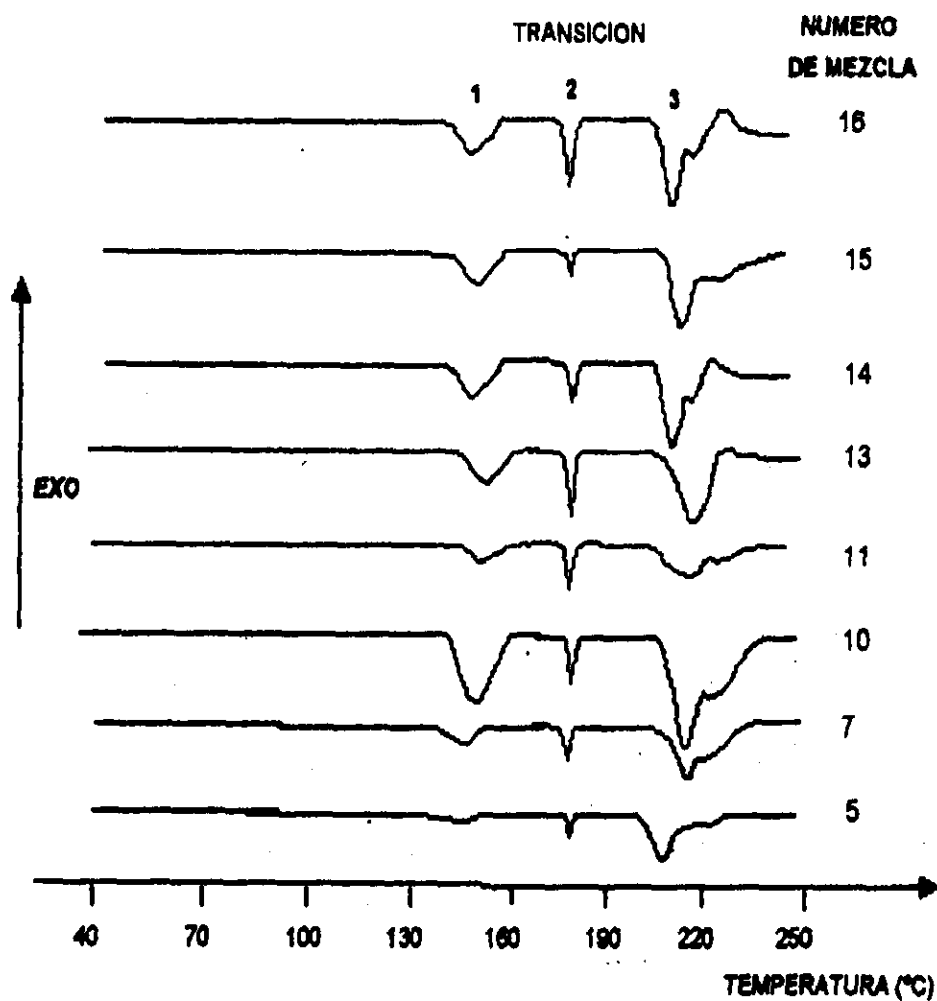


Figura 27. Termogramas de las mezclas nivel bajo del principio activo Astemizol.

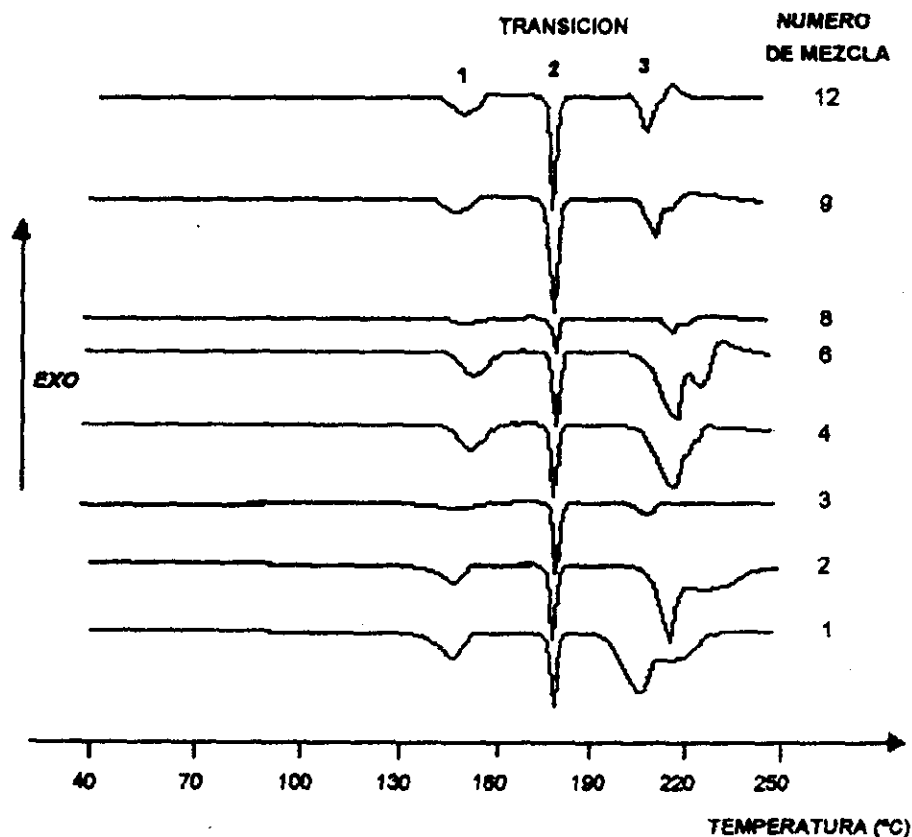


Figura 28. Termogramas de las mezclas nivel alto del principio activo Astemizol.

Los modelos que se proponen en este estudio se basaron en los datos obtenidos de los coeficientes de correlación r^2 obtenidos para cada transición. De la misma forma al final de cada análisis de varianza aparece una ecuación, que describe a que componentes se atribuye el comportamiento del evento en estudio.

La ecuación obtenida por el análisis estadístico para la entalpía de transición está dada por la ecuación (5) con una r^2 de 0.8378.

$$\Delta H_{\text{Astemizol}} = -112.26511 + 2.75628 * A + 1.23298 * B + 1.01073 * C + 0.85782 * D + 12.32087 * E + 1.21680 * F - 26.44868 * G \dots\dots\dots (5)$$

En este caso todos los componentes de la mezcla contribuyen a la entalpía del Astemizol. La ecuación para la temperatura de inicio de fusión del Astemizol esta dada por la ecuación (6) con una r^2 de 0.7925.

$$T_{i\text{Astemizol}} = 170.860018 + 0.075862 * A + 0.034936 * B + 0.019810 * C + 0.017075 * D - 0.653628 * E + 0.034014 * F + 3.596813 * G \dots\dots\dots (6)$$

De acuerdo al modelo presentado en el capítulo 3 de este trabajo, los términos que tienen signos positivos son los que forman solución en el sistema, en tanto los términos con signo negativo son los que forman una dispersión.

Para el caso de la temperatura de inicio asociada al principio activo Astemizol, la contribución más importante esta dada por los componentes solos. No hay ningún componente que se disuelva en alguna solución entre el principio activo y cualquier excipiente. Las contribuciones más importantes son para la dispersión de aerosil y disolución del color.

6. CONCLUSIONES

1. Se encontró una correlación entre la energía de transición (ΔH) asociada a cada una de las endotermas analizadas y la concentración de todos los componentes del sistemas y se puede describir por la relación siguiente

$$\Delta H = C_0 + C_1C \text{ principio activo} + C_2C \text{ celulosa microcristalina} \\ + C_3C \text{ lactosa spray dried} + C_4C \text{ croscamelosa de sodio} \\ + C_5C \text{ dióxido de silicio coloidal} + C_6C \text{ estearato de magnesio} \\ + C_7C \text{ color}$$

La cual indica que la energía asociada a cada una de las transiciones es una función lineal de la concentración de cada uno de los componentes de la mezcla.

De acuerdo al modelo propuesto, se determinaron las siguientes constantes para el modelo con el comportamiento indicado

ENERGIA DE TRANSICION (ΔH)

	Constante	Principio Activo	Avicel	Lactosa	Acdisol	Aerosil	Estearato de magnesio	Color
Famotidina	-120.5133	+3.3267	+0.8229	+3.1964	+0.1387	+22.8103	-3.6162	+155.9301
Cisaprida	+676357.28	-6748.17	-6763.76	-6761.98	-6532.33	-6540.94	-7186.71	00.00
Astemizol	-112.26511	+2.75628	+1.23298	+1.01073	+0.85782	+12.32087	+1.21680	-26.44868

2. Se encontró una correlación entre la temperatura de inicio (T_i) asociada a cada una de las endotermas analizadas y la concentración de todos los componentes del sistema y se puede describir por la relación siguiente

$$T_i = C_0 + C_1C \text{ principio activo} + C_2C \text{ celulosa microcristalina} \\ + C_3C \text{ lactosa spray dried} + C_4C \text{ croscamelosa de sodio} \\ + C_5C \text{ dióxido de silicio coloidal} + C_6C \text{ estearato de magnesio} \\ + C_7C \text{ color}$$

De acuerdo al modelo propuesto, se determinaron las siguientes constantes para el modelo con el comportamiento indicado

TEMPERATURA DE INICIO (T_i)

	Constante	Principio Activo	Avicel	Lactosa	Acdisol	Aerosil	Estearato de magnesio	Color
Famotidina	+640.8234	+1.017	-5.2147	-5.1864	+3.0485	-77.5639	-2.0613	+222.9294
Cisaprida	+33621.5005	-336.0831	-334.7037	-334.7764	-348.3950	-421.5036	-299.0274	00.00
Astemizol	+170.86001	+0.075862	+0.034936	+0.019810	+0.017075	-0.653628	+0.034014	+3.596813

3. Es posible utilizar la Calorimetría Diferencial de Barrido para una caracterización cuantitativa de las transiciones térmicas de mezclas y determinar si cada componente forma una solución o una dispersión con el sistema.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Ábad, E.M., et al., "Study of the inclusion complex of amobarbital with heptakis (2,6-di-*o*-methyl)- β -cyclodextrin", *Bull. Pharm. Sci. Assiut. Univ.*, **14** (1), 74-81, (1991).
- [2] Acarturk, F. y Sencan, A., "Enhancement of the dissolution of spironolactone with chitosan and low-molecular weight gelatin", *Pharma-Sci.*, **3** (5), 369-373, (1993).
- [3] Acarturk, F., et al., "Effect of some natural polymer on the solubility and dissolution characteristics of nifedipine", *Int. J. Pharm.*, **85** (Sep 20), 1-6, (1992).
- [4] Ahmed, M., et al., "Complexation of hidrochlorothiazide and bendrofluazide with β -cyclodextrin in solution and in ground mixtures", *Saudi. Pharm. J.*, **4** (1), 23-28, (1996).
- [5] Al, G., "Interaction of mebeverine hydrochloride and carbopol", *Pharma-Ind.*, **55** (5), 523-527, (1993).
- [6] American Pharmaceutical Association, **Handbook of Pharmaceutical Excipients**, Washington, D.C., and the Pharmaceutical Society of Great Britain, Londres (1986), pág. 53-55, 81-89, 153-162, 173-175, 253-265.
- [7] Anguiano, I. S., "Improvement of clofibrate dissolution by complexation with cyclodextrin", *Int. J. Pharm.*, **135** (Jun 17), 161-166, (1996).
- [8] Anno, E. y Rees, J., "In vitro dissolution of phenytoin sodium in the presence of diluents", *Pharma Sci.* **3** (6), 431-435, (1993).
- [9] Botha, S.A. y Lötter, A.P., "Compatibility study between ketoprofen and tablet excipients using differential scanning calorimetry", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **15** (3), 415-426, (1980).
- [10] Botha, S.A. y Lötter A.P., "Compatibility study between atenolol and tablet excipients using differential scanning calorimetry", *Drug Dev.Ind.Pharm.* **16** (12), 1945-1954, (1990).
- [11] Botha, S.A. y Lötter, A.P., "Compatibility study between naproxen and tablet excipients using differential scanning calorimetry", *Drug Dev.Ind.Pharm.*, **16** (4), 673- 683, (1990).
- [12] Botha, S.A., et al., "DSC Screening for drug-excipient and excipient excipient interactions in polypharmaceuticals intended for the alleviation of the symptoms of colds and flu Part 3" *Drug Dev. Ind. Pharm;* **13** (17), 1197-1215, (1987).
- [13] British Pharmacopoeia, 1988, pág. 445.
- [14] Cartensen, J.T., "Preformulation" en **Modern Pharmaceutics** por Banker S. y Rhodes Ch.T. (Editores), Ed. Marcel Dekker, Nueva York USA (1990), Cap.7
- [15] Cartensen, J.T., "Preformulation" en **Modern Pharmaceutics** por Banker S. Y Rhodes Ch.T. (Editores), Ed. Marcel Dekker, Nueva York USA (1990), Capitulo 7.
- [16] Castellan, G.W, **Fisicoquímica**, Fondo Educativo Interamericano S.A., México D.F, (1974), pág. 14.
- [17] Ciranni, E., et al., "Compatibility study between clenbuterol and tablet excipients using differential scanning calorimetry", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **12** (4), 603-620, (1986).
- [18] Choudhury, S. y Nelson, K. F., "Improvement of oral bioavailability of carbamazepine by inclusion in 2-hidroxypropyl- β -cyclodextrin", *Int. J. Pharm.*, **85** (Sep 20), 175-180, (1992).
- [19] Chron, W.L. y Riegelman, S., "Pharmaceutical applications of solid dispersions", *J. Pharm.Sci.*, **60**, 1281-1303, (1971).
- [20] During, T. y Fassihi, A., "Identification of stabilizing and destabilizing effects of excipient-drug interactions in solid dosage form design", *Int. J. Pharm;* **97** (15), 161-170, (1993).
- [21] Dwivedi, S., Saltari, S., "Ibuprofen racemate and enantiomers: phase diagram solubility and thermodynamic studies", *Int. J. Pharm.*, **87** (Nov 10), 95-104, (1992).
- [22] Esclusa, Díaz M., et. al., "Preparation and evaluation of ketoconazole- β -cyclodextrin multicomponent complex", *Int. J. Pharm.*, **142** (Oct 11), 183-187, (1996).

- [23] Fiesc, F.E. y Hogen,A.T., "Preformulation" en **The theory and practice of Industrial Pharmacy** por Lieberman H.A. y Lachman L. (Editores), 2ª ed., Ed. Lea & Febiger, Philadelphia USA (1986) pág.171-185.
- [24] Ford, J. L. y Timmins, P., **Pharmaceutical Thermal Analysis Techniques and Applications**, Ed. John Wiley & Sons, New York, (1989), Capítulos 1, 2, 3, 4, 6, 9, 10.
- [25] Ford,J.L., "The solid dispersions", *Pharm.Acta Helv.*, **61**, 69-88, (1986).
- [26] Giron, D., "Thermal analysis in pharmaceutical routine analysis", *Acta Pharm. Jugosl.*, **40**, 95-157, (1990).
- [27] Granf, E., et al., "Applications of Differential Scanning Calorimetry to preformulations studies of Dexchlorpherinamine maleate tablets, drugs interactions", *Acta Pharm. Tech.*, **30** (1), 25 - 29, (1985).
- [28] Guerasimov, V., et al., **Curso de química física**, Ed. Mir Moscu, URSS, (1977), pág. 233, 239,240.
- [29] Gurnasinghani, M.L.; et al., "Indomethacin delivery from matrix controlled release indomethacin tablets", *J. Controlled Release*, **8** (Mar), 211- 222, (1989).
- [30] Hegde, D.A., et al., "Application of differential scanning calorimetry (DSC) to preformulation compability studies between chloroquine phosphate and tablet excipients", *Indian Journal of pharmaceutical science*, **58** (2), 71-76, (1996).
- [31] Indrayanto, G., et al., "Compatibility study between famotidine and some excipients using differentially scanning calorimetry", *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **20** (5), 911-920, (1994).
- [32] Iyer, E., "Preformulation compatibility study between metoprolol tartrate and tablet excipients using differential scanning calorimetry DSC". *Indian J. Pharm. Sci.*, **58** (1), 22-24, (1996).
- [33] Iyer, E.K. y Tipnis, H.P., "Preformulation compatibility study between bisoprolol hemifumarate and tablet excipients using differential scanning calorimetry DSC, *Indian Drugs*, **32** (1) 25-28, (1995).
- [34] Iyer, E.K.,Tipnis, H.P., "Preformulation compability study between oxprenolol hydrochloride and tablet excipients using differential scanning calorimetry (DSC), *Indian Drugs*, **32** (Oct), 488-492, (1995).
- [35] Jacobson, H., et al., "Preformulation Testing" en **Pharmaceutical Dosage Forms Tablets** por Lieberman H.A. y Lachman L. (Editores) 2a. ed., vol. 1, Ed. Marcel Dekker, Nueva York USA (1989), Capitulo 1.
- [36] Van Nostrand Reihold Co., **Handbook of fillers ans Reinforcements for Plastics**, Katz, H.S., Milewsky J.V. (Editores), Toronto 1978.
- [37] Keith, J. Y Erb D.M., "Using solution calorimetry to quantitative binary mixtures of three crystalline forms of sulfamethoxazole", *Pharm. Manuf.*, 29-33, (1985).
- [38] Kim, K.H., et al., "Application of Differential Scanning Calorimetry to the study of solid drug dispersion", *J. Pharma. Sci.*, **74** (39), 283-284, (1985).
- [39] Lee, C.H. y Jersey, J.A., "Oxitetracycline tablet formulation: preformulations, stability screennig using differential thermal analysis, *J.Pharm.Pharm*, **29**, 515 - 516, (1977).
- [40] Lin,S. y Perng, R., "Solid-state interaction studies of drugs/polymers, PART. Indometacin/Eudragit E., RL o S resins, *Pharma. Sci.*, **3** (6), 465-471, (1993).
- [41] Mahrouk, E. y Amin, G., "Complexation of khellin with different cyclodextrins", *J. Drug-Res.*, **20** (2), 91-101, (1991).
- [42] Malan, C.E., et al., "Evaluation of compatibility of the tablet excipients with albendazole and closantel using DSC and HPLC", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **23** (6), 533-537, (1997).
- [43] Masson, S., **Fisicoquímica para Farmacia y Biología**, Ediciones Científicas y Técnicas, Salvat , Barcelona (1992), pág. 339.
- [44] Mettler Toledo, **Pharmaceuticals** en *Collected Applications Thermal Analysis*, pág. 4
- [45] Miralles,M.J., et al., "Combinated water soluble carvers for coprecipitates of tolbutamide" *J.Pharm.Sci.*, **71** (3), 302-304, (1982).

- [46] Montgomery, D. C. et al., **Diseño y Análisis de experimentos**, Ed. Grupo Editorial Iberoamericana, México D. F, (1991), pág. 334-336.
- [47] Mortada, L.M., et al., "Interactions of oxiphenbutazone with polivinylpyrrolidone", *Pharmazie*, **73**, 350 – 353, (1990).
- [48] Moyano, J. R., et al., "Study of the dissolution characteristics of oxazepam via complexation with beta cyclodextrin", *Int. J. Pharm.*, **114** (Jan 31), 95-102, (1995).
- [49] Mummaneni, V. y Vasavada, R. C., "Solubilization and dissolution of famotidine from solid glass dispersions of xylitol", *Int. J. Pharm.*, **66** (Dec 1), 71-77, (1990).
- [50] Mura, P., et al., "Interaction between naproxen and chemically modified beta- cyclodextrins in the liquid and solid state", *Eur. J. Pharm. Sci.*, **3** (6), 347-355, (1995).
- [51] Nishijo, J., et al., "Interaction of teophylline with benzylamine in the solid state", *Chem. Pharm. Bull.* **30** (6), 2219 – 2222, (1982).
- [52] Nozawa, Y., et al., "Effects of shear rate in roll mixing on mechanical complex formation of ibuprofen with beta-cyclodextrin", *Pharm. Acta. Helv.*, **69** (3), 135-139, (1994).
- [53] Palmieri, G. F., et al., "Characterization and dissolution studies of PEG 4000/fenofibrate solid dispersions", *STP. Pharma. Sci.*, **6** (3), 188-194, (1996).
- [54] Palmieri, G., et al., "Inclusion of vitamin D2 in beta cyclodextrin: evaluation of different complexation methods", *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **19** (8), 875-885, (1993).
- [55] Saleh, S., et al., "Mode of inclusion complexation of bromazepam with demethyl beta cyclodextrin", *Bull. Pharm. Sci. Assiut. Univ.*, **16**(1), 47-55, (1993).
- [56] Tonder, V., et al., "Compatibility study between doxylamine succinate with other drugs and the excipients using differential scanning calorimetry", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **14** (14), 2125-2133, (1990).
- [57] Torres, L. J., et al., "Glibornuride-beta-cyclodextrin inclusion complex: preparation, structural characterization and in vitro dissolution behavior", *Eur. J. Pharm. and Biopharm.*, **39** (6), 255-259, (1993).
- [58] USP XXIII, 1991, pág. 445, 650, 651.
- [59] Wauwe, J.V., et al., "In vivo Pharmacology of Astemizole", a new type of H1-antihistaminic compound, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **251**, 39-51, (1981).
- [60] White, F.M., *Fluid Mechanics*, Mc Graw Hill Kogakasha, Ltd., México D.F., (1979), pág. 37-38.
- [61] Yagi, N., et al., "Dissolution behavior of probucol from solid dispersion system of probucol-polyvinyl pirrolidone", *Chem. Pharm. Bull.*, **44** (Jan), 241-244, (1996).
- [62] Zhdanov, V. P., **Elementary Physicochemical Processes on Solid Surfaces**, Plenum Press., New York, USA, (1989), pág. 2-3.

APENDICE A
ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DE LAS MATERIAS PRIMAS

MATERIA PRIMA	DESCRIPCION	FUNCION EN LA FORMULA	SOLUBILIDAD	RANGO DE FUSION	ESTABILIDAD Y ALMACENAMIENTO	INCOMPATIBILIDADES	PRECAUCIONES
CELUSOSA MICROCRISTALINA ♦	Polvo cristalino inodoro e insípido	Diluyente, desintegrante, mejora el flujo de los polvos en la tolva	Insoluble en agua. Muy soluble en NaOH (1 en 20)	Temperatura de carbonización 260°C a 270°C	Higroscópico, guardar en recipientes bien cerrados	Estable	No existen restricciones
LACTOSA SPRAY-DRIED ♦	Polvo cristalino, blanco a amarillento, inodoro e insípido, se presenta en tres formas α y β anhidra. La spray dried contiene 10% de amorfos	En tabletas se usa como diluyente, aglutinante y lubricante. La spray dried mejora propiedades de flujo de material en la tolva.	Soluble en amonio y ácido acético. Insoluble en cloroformo y alcohol absoluto.	202°C α -monohidratado, 223°C α -anhidra, 252°C β -anhidra.	Guardar en contenedores bien cerrados para prevenir la absorción de agua y olores. Proteger de humedad y temperatura.	Se presenta una reacción típica de condensación entre la lactosa y los grupo amino (anfetaminas) y aminoácidos.	Las personas con deficiencia de lactosa intestinal son intolerantes a la lactosa y puede provocar diarrea y distensión.
CROSCARME LOSA DE SODIO ♦	Polvo cristalino blanco a blanco amarillento, inodoro e insípido.	Desintegrante	Insoluble en agua.	Descomposición arriba de los 300 °C	Guardar en recipientes bien cerrados.	No se reportan.	No se encontraron reportados.
DIOXIDO DE SILICA COLOIDAL ♦	Polvo amorfo, submicroscópico, ligero, blanco azulado, inodoro.	Lubricante y deslizante	Insoluble en agua. Soluble en soluciones calientes o álcalis. Insoluble en solventes orgánicos.	Descomposición arriba de los 1000° C	Se debe almacenar en recipientes bien cerrados.	Puede tener consecuencias clínicas solo para dietilbestrol.	La inhalación prolongada del polvo puede causar fibrosis pulmonar.
ESTEARATO DE MAGNESIO ♦	Precipitado fino. Baja densidad, polvo untuoso.	Lubricante antiadherente.	Insoluble en agua, alcohol y éter. Soluble en alcohol caliente.	88.5°C	Estable. Almacenar en lugar fresco y seco.	Sustancias ácidas o alcalinas. Debe usarse con precaución con fármacos incompatibles con álcalis.	Polvos encerrados pueden ser explosivos.
COLOR AMARILLO #6 ♦	Polvo color amarillo naranja.	Colorante	Muy soluble en agua a 60°C, en propilenglicol a 25°C.	No funde	Muy estable a la luz.	Compatible con ácido cítrico, soluciones de glucosa y sacarosa	No se encontraron reportados.

♦ [6]

APÉNDICE B
ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS MEZCLAS ESTUDIADAS

FAMOTIDINA

	A	B	C	D	E	F	G	R1	R2	R3	R4
	FAMOTIDINA	AVICEL	LACTOSA	ACDISOL	AEROSIL	EST MG	GOLOR	T11	ΔH1	T12	ΔH2
	%PESO	%PESO	%PESO	%PESO	%PESO	%PESO	%PESO	CELCIUS	J/g	CELCIUS	J/G
1	40.730	10.180	40.730	1.010	1.0180	6.1000	0.2030	142.70	196.97	175.66	14.92
2	25.300	6.320	63.250	0.630	0.6320	3.7900	0.0630	142.40	169.89	171.96	0.19
3	19.750	59.250	19.750	0.490	0.4930	0.1970	0.0490	162.43	27.30
4	14.470	43.430	36.790	3.610	0.0720	2.1700	0.0360	142.80	103.20	167.90	39.70
5	7.290	7.290	72.930	7.290	0.7290	4.3760	0.0720	144.00	155.66	176.80	176.72
6	18.480	55.450	18.480	4.620	0.0920	2.7700	0.0920	145.20	9.57	158.05	13.01
7	14.750	38.360	41.310	3.240	0.3500	1.8800	0.0880	142.90	101.90	188.80	11.42
8	24.800	6.210	62.180	6.210	0.1240	0.2480	0.1240	143.60	183.51	190.80	44.66
9	8.210	8.210	82.100	0.820	0.1640	0.3280	0.1640	142.60	205.20	197.18	237.64
10	4.210	50.560	42.140	0.420	0.0840	0.0250	0.0420	144.30	84.57	195.57	89.21
11	19.750	59.250	19.750	0.490	0.4930	0.1970	0.0490	161.40	29.20
12	14.470	43.430	36.790	3.610	0.0720	2.1700	0.0360	143.50	85.09	29.20
13	25.300	6.320	63.250	0.630	0.6320	3.7900	0.0630	141.80	180.10	175.80	55.90
14	4.130	49.660	41.390	4.130	0.4130	0.1650	0.0820	143.50	78.84	193.10	132.55
15	16.200	16.200	64.820	1.620	0.3240	0.6480	0.1620	138.80	186.30	165.90	99.40
16	39.720	9.930	39.720	9.930	0.1980	0.3970	0.0990	142.90	179.90	167.40	20.30
17	5.630	67.640	22.540	0.560	0.1120	3.3800	0.1120	143.70	52.32	206.52	21.40
18	12.950	12.950	51.810	12.950	1.2900	7.7700	0.2590	141.10	141.40	171.40	53.84
19	15.230	445.69	38.080	0.380	0.3800	0.1520	0.0760	143.70	98.29	202.90	7.20
20	5.500	66.110	22.030	5.500	0.5500	0.2200	0.0550	144.40	54.73	190.80	26.46
21	39.720	9.930	39.720	9.930	0.1980	0.3970	0.0990	143.90	166.30	174.64	18.20

Tabla 4. Resultados del análisis por CDB y ANDEVA para T_i y ΔH asociado al principio activo Famotidina de las mezclas estudiadas

=====
 Modelo escogido para Factorial

=====
 Resultados del Ajuste del modelo factorial

ANDEVA para el Modelo seleccionado

FUENTE	SUMA DE CUADRADOS	DF	F CUADRADA	VALOR	PROB > F
MODELO	56628.22	7	8089.75	24.80	0.0001
RESIDUOS	3587.59	11	326.14		
FALTA DE AJUSTE	3279.00	8	409.87	3.985	0.1415
ERROR PURO	308.59	3	102.86		
CORRELACIÓN TOTAL	60215.80	18			

	MEDIA	R - CUADRADA	
RAÍZ CUADRÁTICA	18.0595		0,9404
MEDIA	128.0916	R - CUADRADA ADYACENTE	0.9025
C.V.	14.10%		

Suma de Cuadrados de Residuos Predichos = 22804.72

VARIABLE	COEFICIENTE ESTIMADO	GL	ERROR ESTÁNDAR	T PURO HO COEFICIENTE=0	PROB > t
INTERCEPCIÓN	-120.5138	1	731.5530		
A	3.3267	1	7.2891	0.4564	0.6570
B	0.8229	1	7.3454	0.1120	0.9128
C	3.1964	1	7.3419	0.4354	0.6717
D	0.1387	1	7.2507	1.91E 02	0,985I
E	22.8103	1	23.2389	0.9816	0.3474
F	-3.6162	1	7.3127	-0.4945	0.6307
G	155.9301	1	93.2389	1.672	0.1226

ECUACIÓN FINAL EN TÉRMINOS DE VARIABLES SIN CODIFICAR:

$$\Delta H1 = -120.5138 + 3.3267 * \text{FAMOTIDINA} + 0.8229 * \text{AVICEL} + 3.1964 * \text{LACTOSA} + 0.1387 * \text{ACDISOL} + 22.8103 * \text{AEROSIL} - 3.6162 * \text{EST MG} + 155.9301 * \text{COLOR}$$

MODELO ESCOGIDO PARA FACTORIAL:

RESULTADOS DEL AJUSTE PARA EL MODELO FACTORIAL

ANDEVA PARA EL MODELO SELECCIONADO

FUENTE	SUMA DE CUADRADOS	GL	MEDIA CUADRADO	F VALOR	PROB > F
MODELO	33.20430	13	2.55418	5.646	0.0336
RESIDUAL	2.26202	5	0.45240		
FALTA DE AJUSTE	1.33702	2	0.66851	2.168	0.2615
ERROR PURO	0.92500	3	0.30833		
CORRELACIÓN TOTAL	35,46632	18			
RAÍZ CUADRADA MEDIA	0.672609		R - CUADRADA	0.9362	
C.V.	143.042105		R - CUADRADA ADYACENTE	0.7704	
	0.47%				

SUMA DE CUADRADOS DE RESIDUOS PREDICHOS = 7844.14505

VARIABLE	COEFICIENTE ESTIMADO	GL	ERROR ESTANDAR	t PURA HO COEFICIENTE=0	PROB >
INTERCEPCIÓN	640.8234	1	94.2415		
A	1.0717	1	0.4162	2.575	0.0497
B	-5.2147	1	0.9900	-5.267	0.0033
C	-5.1864	1	0.9849	-5.266	0.0033
D	3.0485	1	0.7534	4.046	0.0099
E	-77.5639	1	16.0988	-4.818	0.0048
F	-2.0613	1	0.5164	-3.992	0.0104
G	222.9294	1	46.6979	4.774	0.0050
AB	-0.0464	1	0.0086	-5.363	0.0030
AC	-0.0612	1	0.0111	-5.509	0.0027
AD	-0.4183	1	0.0795	-5.261	0.0033
AE	4.1330	1	0.9309	4.440	0.0068
AF	-0.5	1	0.1137	-4.837	0,0047
AG	-15.8430	1	3.1986	-4.953	0.0043

ECUACIÓN FINAL EN TÉRMINOS DE VARIABLES SIN CODIFICAR:

Ti1 =	+640.8234
+	1.0717 * FAMOTIDINA
-	5.2147 * AVICEL
-	5.1864 * LACTOSA
+	3.0485 * ACDISOL
-	77.5639 * AEROSIL
-	2.0613 * EST MG
+	222.9294 * COLOR
-	0.0464 * FAMOTIDINA * AVICEL
-	0.0612 * FAMOTIDINA * LACTOSA
-	0.4183 * FAMOTIDINA * AMISOL
+	4.1330 * FAMOTIDINA * AEROSIL
-	0.5498 * FAMOTIDINA EST MG
-	15.8430 * FAMOTIDINA COLOR

CISAPRIDA

	A	B	C	D	E	F	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8
	CISAPRIDA	AVICEL	LACTOSA	ACDISO L	AEROSIL	EST Mg	Ti1	$\Delta H1$	Ti2	$\Delta H2$	Ti3	$\Delta H3$	Ti4	$\Delta H4$
	% Peso	% Peso	% Peso	% Peso	% Peso	% Peso	CELCIUS	J/g	CELCIUS	J/g	CELCIUS	J/g	CELCIUS	J/g
1	5.638	67.733	22.571	0.561	0.1122	3.3847	96.210	3.180	110.47	1.2100	136.94	19.30	204.32	45.13
2	14.392	43.196	36.592	3.590	0.0716	2.1583	96.210	3.180	" "	" "	143.90	50.40	195.50	103.20
3	14.392	43.196	36.592	3.590	0.0716	2.1583	83.000	13.720	" "	" "	136.83	40.41	203.76	109.98
4	18.500	55.510	18.500	4.625	0.0921	2.7730	82.150	29.550	" "	" "	137.98	16.74	212.34	47.81
5	39.762	9.940	39.762	9.940	0.1982	0.3974	76.660	53.630	" "	" "	138.83	36.55	197.58	101.48
6	16.231	16.231	64.942	1.623	0.3246	0.6492	68.860	15.560	" "	" "	145.41	105.52	200.75	190.27
7	15.243	45.730	38.113	0.381	0.3811	0.1521	79.650	16.660	" "	" "	137.69	37.13	203.73	128.99
8	40.821	10.203	40.821	1.020	1.0203	6.1137	79.650	16.660	101.37	1.3800	137.68	45.30	201.07	95.12
9	24.857	6.224	62.322	6.224	0.1343	0.2486	70.160	27.080	" "	" "	136.45	64.05	201.39	164.16
10	14.392	43.196	36.592	3.590	0.0716	2.1583	84.080	17.450	" "	" "	137.74	36.28	202.66	99.56
11	4.321	51.888	43.247	0.432	0.0862	0.0257	84.400	3.140	" "	" "	138.17	59.45	204.15	68.57
12	25.319	6.325	63.298	0.632	0.6325	3.7929	76.550	22.940	" "	" "	138.12	67.90	202.56	180.57
13	5.638	67.733	22.571	0.561	0.1122	3.3847	86.780	48.060	" "	" "	140.36	47.77	202.47	71.41
14	4.321	51.888	43.247	0.432	0.0862	0.0257	79.920	3.300	" "	" "	137.76	40.31	204.89	113.75
15	5.638	67.733	22.571	0.561	0.1122	3.3847	69.100	14.800	" "	" "	137.80	55.30	202.50	127.60
16	5.505	66.170	22.050	5.505	0.5505	0.2202	89.070	2.210	" "	" "	136.76	19.88	206.72	59.36
17	8.224	8.224	82.237	0.822	0.1643	0.3286	72.570	5.940	" "	" "	137.78	122.21	206.28	257.00
18	40.821	10.203	40.821	1.020	1.0203	6.1137	88.300	7.030	109.63	1.8400	136.85	47.05	199.22	88.29
19	12.986	12.986	51.955	12.986	1.2936	7.7918	75.700	3.400	99.20	1.3000	136.90	21.10	203.40	70.90
20	7.297	7.297	72.999	7.297	0.7297	4.3802	61.500	3.900	" "	" "	135.90	81.40	200.40	199.50
21	19.763	59.290	19.763	0.493	0.4933	0.1971	78.920	26.960	" "	" "	138.64	18.08	201.19	65.77
22	4.135	49.716	41.436	4.135	0.4135	0.1652	71.900	2.000	" "	" "	133.70	55.10	206.10	130.30
23	19.763	59.290	19.763	0.493	0.4933	0.1971	86.300	19.930	" "	" "	139.12	12.79	202.16	20.14
24	24.857	6.224	62.322	6.224	0.1243	0.2486	75.630	7.480	" "	" "	137.10	17.65	200.48	44.33
25	14.766	38.402	41.355	3.244	0.3504	1.8821	71.700	15.800	" "	" "	144.20	48.00	199.90	122.10
26	24.857	6.224	62.322	6.224	0.1243	0.2486	84.260	4.720	" "	" "	136.46	18.92	199.08	52.91

Tabla 5. Resultados del análisis por CDB y ANDEVA para Ti y ΔH asociado al principio activo Cisaprida de las mezclas estudiadas.

=====

MODELO ESCOGIDO PARA FACTORIAL:

=====

RESULTADOS DEL AJUSTE PARA EL MODELO FACTORIAL

ANDEVA PARA EL MODELO SELECCIONADO

FUENTE	SUMA DE CUADRADOS	GL	MEDIA CUADRADO	F VALOR	PROB > F
MODELO	16026.78	15	1068.45	4.503	0.0105
RESIDUOS	2372.53	10	237.25		
FALTA DE AJUSTE	642.98	2	321.49	1.487	0.2824
ERROR PURO	1729.55	8	216.19		
CORRELACIÓN TOTAL	18399.31	25			

RAÍZ CUADRADA 15.4030 R - CUADRADA 0.8711
 MEDIA 45.5612 R - CUADRADA ADYACENTE 0.6776
 C.V. 33.81%

SUMA DE CUADRADOS DE RESIDUOS PREDICHOS = 530453.46

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

VARIABLE	COEFICIENTE ESTIMADO	GL	ERROR ESTANDAR	t PURA HO COEFICIENTE=0 PROB > t	
INTERCEPCIÓN	676357.28	1	460196.84		
A	-6748.17	1	4599.13	-1.467	0.1730
B	-6763.76	1	4601.92	-1.470	0.1724
C	-6761.98	1	4602.05	-1.469	0.1725
D	-6532.33	1	4574.46	-1.428	0.1838
E	-6540.94	1	4561.87	-1.434	0.1821
F	-7186.71	1	4677.01	-1.537	0.1554
AB	-0.17	1	0.12	-1.458	0.1756
AC	-0.22	1	0.11	-1.941	0.0809
AD	-13.49	1	11.44	-1.179	0.2655
AE	-23.68	1	32.21	-0.7354	0.4790
AF	25.70	1	24.42	1.053	0.3173
BD	-7.62	1	6.79	-1.122	0.2881
BF	13.31	1	11.58	1.150	0.2771
ABD	0.93	1	0.80	1.171	0.2689
ABF	-1.61	1	1.41	-1.141	0.2805

ECUACIÓN FINAL EN TÉRMINOS DE VARIABLES SIN CODIFICAR:

$$\Delta H_3 = 676357.28 - 6748.17 * CISAP - 6763.76 * AVICEL - 6761.98 * LACTOSA - 6532.33 * ACDISOL - 6540.94 * AEROSIL - 7186.71 * EST MAG - 0.17 * CISAP * AVICEL - 0.22 * CISAP * LACTOSA - 13.49 * CISAP * ACDISOL - 23.68 * CISAP * AEROSIL + 25.70 * CISAP * EST MAG - 7.62 * AVICEL * ACDISOL + 13.31 * AVICEL * EST MAG + 0.93 * CISAP * AVICEL * ACDISOL - 1.61 * CISAP * AVICEL * EST MAG$$

=====

MODELO ESCOGIDO PARA FACTORIAL:

=====

RESULTADOS DEL AJUSTE PARA EL MODELO FACTORIAL

ANDEVA PARA EL MODELO SELECCIONADO					
FUENTE	SUMA DE CUADRADOS	GL	MEDIA CUADRADO	F VALOR	PROB > F
MODELO	112.1271	15	7.4751	1.299	0.3442
RESIDUOS	57.5335	10	5.7534		
FALTA DE AJUSTE	23.8494	2	11.9247	2.832	0.1175
ERROR PURO	33.6841	8	4.2105		
CORRELACIÓN TOTAL	169.6606	25			
RAÍZ CUADRADA MEDIA	2.39861		R CUADRADA	0.6609	
C.V.	138.27192		R - CUADRADA ADYACENTE	0.1522	
	1.73%				

SUMA DE CUADRADOS DE RESIDUOS PREDICHOS = 26515.7751

□

□

VARIABLE	COEFICIENTE ESTIMADO	GL	ERROR ESTANDAR	t PURA HO COEFICIENT=0	PROB >
INTERCEPCIÓN	33621.5005	1	71663.4988		
A	-336.0831	1	716.1923	-0.4693	0.6489
B	-334.7037	1	716.6281	-0.4671	0.6505
C	-334.7764	1	716.6473	-0.4671	0.6504
D	-348.3950	1	712.3515	-0.4891	0.6353
E	-421.5036	1	710.3900	-0.5933	0.5661
F	-299.0274	1	728.3211	-0.4106	0.6900
AB	-0.0175	1	0.0183	-0.9545	0.3624
AC	0.0178	1	0.0176	1.009	0.3369
AD	0.6540	1	1.7812	0.3671	0.7212
AE	7.7501	1	5.0152	1.545	0.1533
AF	-2.5243	1	3.8023	-0.6639	0.5218
BD	0.4659	1	1.0579	0.4405	0.6690
BF	-0.8642	1	1.8026	-0.4794	0.6420
ABD	-0.0446	1	0.1241	-0.3596	0.7266
ABF	0.1001	1	0.2200	0.4552	0.6587

Ecuación FINAL EN TÉRMINOS DE VARIABLES SIN CODIFICAR:

$$\begin{aligned}
 Ti3 = & 33621.5005 \\
 & - 336.0831 * CISAP \\
 & - 334.7037 * AVICEL \\
 & - 334.7764 * LACTOSA \\
 & - 348.3950 * ACDISOL \\
 & - 421.5036 * AEROSIL \\
 & - 299.0274 * EST MAG \\
 & - 0.0175 * CISAP * AVICEL \\
 & + 0.0178 * CISAP * LACTOSA \\
 & + 0.6540 * CISAP * ACDISOL \\
 & + 7.7501 * CISAP * AEROSIL \\
 & - 2.5243 * CISAP * EST MAG \\
 & + 0.4659 * AVICEL * ACDISOL \\
 & - 0.8642 * AVICEL * EST MAG \\
 & - 0.0446 * CISAP * AVICEL * ACDISOL \\
 & + 0.1001 * CISAP * AVICEL * EST MAG
 \end{aligned}$$

ASTEMIZOL

	A	B	C	D	E	F	G	R1	R2	R3	R4	R5	R6
	ASTEMIZOL	AVICEL	LACTOSA	ACDISOL	AEROSIL	EST Mg	COLOR	T11	$\Delta H1$	T12	$\Delta H2$	T13	$\Delta H3$
	% PESO	% PESO	% PESO	% PESO	% PESO	% PESO	% PESO	CELCIUS	J/g t	CELCIUS	J/g t	CELCIUS	J/g
1	5.500	66.110	22.030	5.500	0.5500	0.2200	0.0550	135.30	31.77	173.70	38.300	209.10	313.50
2	15.230	45.690	38.080	0.380	0.3800	0.1520	0.0760	133.00	63.50	174.10	24.490	209.40	209.96
3	5.500	66.110	22.030	5.500	0.5500	0.2200	0.0550	134.60	28.51	173.60	6.740	208.80	86.49
4	25.300	6.320	63.250	0.6320	0.6320	3.7900	0.0630	133.10	101.36	174.20	40.610	201.40	251.16
5	18.480	55.450	18.480	4.620	0.0920	2.7700	0.0920	133.20	25.18	175.30	32.990	201.70	68.53
6	18.480	55.450	18.480	4.620	0.0920	2.7700	0.0920	134.40	16.78	175.30	36.290	201.80	64.56
7	15.230	45.690	38.080	0.380	0.3800	0.1520	0.0760	133.20	83.69	174.80	24.530	210.10	221.80
8	14.470	43.430	36.790	3.610	0.0720	2.1700	0.0360	137.10	50.95	173.60	25.660	201.80	159.34
9	14.750	38.360	41.310	3.240	0.3500	1.8800	0.0880	135.10	60.22	174.30	21.680	202.50	177.43
10	14.750	38.360	41.310	3.240	0.3500	1.8800	0.0880	134.50	58.23	174.20	20.550	202.20	163.99
11	16.200	16.200	64.820	1.620	0.3240	0.6480	0.1620	133.00	110.95	174.10	26.120	203.00	354.78
12	4.130	49.660	41.390	4.130	0.4130	0.1650	0.0820	133.60	62.88	174.20	6.190	211.00	182.41
13	7.290	7.290	72.930	7.290	0.7290	4.3760	.0720	133.50	112.455	173.70	10.380	202.50	290.01
14	7.290	7.290	72.930	7.290	0.7290	4.3760	0.0720	133.60	108.58	173.10	10.290	202.10	270.42
15	12.950	12.950	51.810	12.950	1.2900	7.7700	0.2590	133.20	74.90	173.90	18.960	200.70	213.02
16	12.950	12.950	51.810	12.950	1.2900	7.7700	0.2590	133.20	80.59	173.80	19.250	200.400	192.76
17	40.730	10.180	40.730	1.010	1.0180	6.1000	0.2030	133.10	59.82	175.40	70.710	200.90	138.41
18	40.730	10.180	40.730	1.010	1.0180	6.1000	0.2030	133.30	58.57	175.20	71.510	201.10	134.39
19	5.630	67.640	22.540	0560	0.1120	3.3800	0.1120	133.60	31.10	174.70	9.000	203.80	84.99
20	8.210	8.210	82.100	0.820	0.1640	0.3280	0.1640	133.60	132.38	174.10	12.560	205.40	358.43
21	39.720	9.930	39.720	9.930	0.1980	0.3970	0.0990	133.20	64.64	175.60	68.910	201.80	155.33
22	19.750	59.250	19.750	0.490	0.4930	0.1970	0.0490	134.30	26.50	175.20	33.570	210.30	87.92
23	4.210	50.560	42.140	0.420	0.0840	0.0250	0.0420	134.80	63.13	173.70	5.770	204.40	183.63
24	24.800	6.210	62.180	6.210	0.1240	0.2480	0.1240	133.00	102.28	174.50	8.200	204.30	92.36

Tabla 6. Resultados del análisis por CDB y ANDEVA para T_i y ΔH asociado al principio activo Astemizol de las mezclas estudiadas

=====

MODELO ESCOGIDO PARA FACTORIAL:

 =====

RESULTADOS DEL AJUSTE PARA EL MODELO FACTORIAL

ANDEVA PARA EL MODELO SELECCIONADO

FUENTE	SUMA DE CUADRADOS	GL	MEDIA CUADRADO	F VALOR	PROB > F
MODELO	7599.042	7	1085.577	11.80	0.0001
RESIDUAL	1471.664	16	91.979		
FALTA DE AJÚSTE	967.197	9	107.466	1.491	0.3060
ERROR PURO	504.467	7	72.067		
CORRELACIÓN TOTAL	9070.706	23			
RAÍZ CUADRADA MEDIA	9.59057	R - CUADRADA		0.8378	
C.V.	35.78%	R - CUADRADA ADYACENTE		0.7668	

SUMA DE CUADRADOS DE RESIDUOS PREDICHOS = 4729.632

VARIABLE	COEFICIENTE ESTIMADO	GL	ERROR ESTANDAR	t PURA HO COEFICIENTE=0	PROB > III
INTERCEPTOR	-112.26511	1	394.98934		
A	2.75628	1	3.92729	0.7018	0.4929
B	1.23298	1	3.96327	0.3111	0.7597
C	1.01073	1	3.96804	0.2547	0.8022
D	0.85782	1	3.91259	0.2192	0.8292
E	12.32087	1	9.76282	1.262	0.2250
F	1.21680	1	4.13601	0.2942	0.7724
G	-26.44868	1	47.55904	-0.5561	0.5858

ECUACIÓN FINAL EN TÉRMINOS DE VARIABLES SIN CODIFICAR:

$\Delta H_2 =$

$$\begin{aligned}
 & -112.26511 \\
 & + 2.75628 * A \\
 & + 1.23298 * B \\
 & + 1.01073 * C \\
 & + 0.85782 * D \\
 & + 12.32087 * E \\
 & + 1.21680 * F \\
 & - 26.44868 * G
 \end{aligned}$$

=====

MODELO ESCOGIDO PARA FACTORIAL:

=====

RESULTADOS DEL AJUSTE PARA EL MODELO FACTORIAL

ANDEVA PARA EL MODELO SELECCIONADO

FUENTE	SUMA DE CUADRADOS	GL	MEDIA CUADRADO	F VALOR	PROB > F
MODELO	8.70109	7	1.24301	8.729	0.0002
RESIDUAL	2.27850	16	0.14241		
FALTA DE AJUSTE	1.81850	9	0.20206	3.075	0.0764
ERROR PURO	0.46000	7	0.06571		
CORRELACIÓN TOTA	10.97958	23			
RAÍZ CUADRADA	0.377367		R - CUADRADA	0.7925	
MEDIA	174.3455833		R - CUADRADA ADYACENTE	0.7017	
C.V.	0.22%				

SUMA DE CUADRADOS DE RESIDUOS PREDICHOS = 24.35633

VARIABLE	COEFICIENTE ESTIMADO	GL	ERROR ESTANDAR	t PURA HO COEFICIENTE=0	PROB >
INTERCEPCIÓN	-170.860018	1	15.541940		
A	0.075862	1	0.154530	0.4909	0.6301
B	0.034936	1	0.155946	0.2240	0.8256
C	0.019810	1	0.156134	0.1269	0.9006
D	0.017075	1	0.153952	0.110.9	0.9131
E	-0.653628	1	0.384145	-1.702	0.1082
F	0.0340145	1	0.162743	0.2090	0.8371
G	3.596813	1	1.871341	1.922	0.0726

ECUACIÓN FINAL EN TÉRMINOS DE VARIABLES SIN CODIFICAR:

Ti2=

- 170.860018
- + 0.075862 * ASTEMIZOL
- + 0.034936 * AVICEL
- + 0.019810 * LACTOSA
- + 0.017075 * ACDISOL
- 0.653628 * AEROSIL
- + 0.034014 * EST MG
- + 3.596813 * COLOR