



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

"DESARROLLO Y VALIDACION DE PROCESOS
FARMACEUTICOS: APLICACION DE KOLLIcoat SR30D
EN LA ELABORACION DE TABLETAS DE LIBERACION
PROLONGADA DE TRIMETOPRIM".

INFORME DE SERVICIO SOCIAL - TITULACION
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A :

GRISELDA GAYTAN SOTELO

ASESORES: DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO
D.A.R. JUAN JOSE DIAZ ESQUIVEL.
Q.F.B. ENRIQUE AMADOR GONZALEZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos:

El Informe de Servicio Social: Desarrollo y validación de procesos

Farmacéuticos: "Aplicación de Kollicoat SR 30D en la elaboración de tabletas de liberación prolongada de Trimetoprim".

que presenta la pasante: Griselda Gaytán Sotelo

con número de cuenta: 9306426-6 para obtener el título de:

Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 14 de Enero de 2002

PRESIDENTE

Q.F.B. Maricela Noe Martínez

VOCAL

M. en C. Luisa Martínez Aguilar

SECRETARIO

Dra. Raquel López Arellano

PRIMER SUPLENTE

Q.F.B. Héctor Coss Garduño

SEGUNDO SUPLENTE

M. en C. Eva Ma. Molina Trinidad

Maricela Noe Martínez
L. S. A.
Raquel López Arellano
Héctor Coss Garduño
Eva Ma. Molina Trinidad

Tienes que estar seguro de ti mismo antes de intentar ganar, la batalla de la vida no siempre la gana el hombre más fuerte o el más ligero, sino aquél que cree poder hacerlo

Claude Bernard.

Algunos sueñan con alcanzar grandes logros, otros se mantienen despiertos, se esfuerzan y los hacen posibles.

AGRADECIMIENTOS

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

AL LEM - FARMACIA DE LA FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN

A LOS PROFESORES, DE QUIENES RECIBI LOS
CONOCIMIENTOS PARA MI FORMACIÓN PROFESIONAL

A LOS LABORATORIOS PiSA FARMACEUTICA MEXICANA
S.A de C.V Y A NUTRER S.A de C.V POR LA DONACIÓN DE
LOS EXCIPIENTES Y PRINCIPIOS ACTIVOS

ESPECIALMENTE

A MIS ASESORES Y AMIGOS: DRA. RAQUEL LOPEZ
ARELLANO, D.A.R. JUAN JOSE DIAZ ESQUIVEL, Q.F.B.
ENRIQUE AMADOR GONZALEZ, POR **TODO SU
APOYO**

A ROCIO, KARINA, SANDRA, CRISTINA, ADRIANA Y
LUPITA, POR SU AYUDA Y AMISTAD.

DEDICATORIA

A ANTONIA Y SERGIO

**MI MAMA Y MI PAPA, PORQUE LES DEBO LA VIDA, POR
SU AMOR, APOYO INCONDICIONAL Y POR QUE GRACIAS
A USTEDES HE LOGRADO TERMINAR UNA DE LAS
ETAPAS MAS IMPORTANTES EN MI VIDA.**

Los quiero mucho.

**A MIS HERMANAS ROSY Y SONY, POR COMPARTIR
TODA UNA VIDA Y SER MIS AMIGAS**

A MI CUÑADO Y A MI NENA CINTHYA

**A ESAS PERSONAS INCONDICIONALES QUE ME HAN
REGALADO A TRAVES DEL TIEMPO UNA MEZCLA DE
ALEGRIA, COMPRENSIÓN, COINCIDENCIA E IGUALDAD;
MIS AMIGOS.**

INDICE

GENERAL

INDICE GENERAL

I INDICE GENERAL	I
INDICE DE TABLAS	IV
INDICE DE GRAFICOS	V
INDICE DE CUADROS Y FIGURAS	VI
INTRODUCCIÓN	1
II ANTECEDENTES	3
1. Aglutinantes	3
1.1 Generalidades	3
1.2 Efecto sobre el perfil de disolución y sobre características farmacotécnicas de granulados y comprimidos	6
2. Características de Kollicoat SR 30D®	8
2.1 Descripción	8
2.2 Estructura química	8
2.3 Propiedades fisicoquímicas	9
2.4 Aplicaciones	9
3. Características de Trimetoprim	11
3.1 Descripción	11
3.2 Estructura	12
3.3 Propiedades fisicoquímicas	12
3.4 Propiedades farmacológicas	12
4. Formas de liberación modificada	14
4.1 Liberación controlada	15
4.1 Forma de liberación sostenida	15
4.2 Forma de liberación prolongada	15
4.3 Forma de liberación repetida	16
5. Mecanismos de liberación	16
Liberación discontinua: liberación por disgregación regulada	16
.....	16

5.1.1	Comprimidos de acción repetida	17
5.1.2	Microgránulos	17
5.1.3	Granulados	17
5.2	Liberación continua	18
5.2.1	Difusión por diálisis a través de una membrana permeable	18
5.2.2	Difusión a partir de las matrices inertes insolubles	18
5.2.3	Difusión a partir de una matriz hidrófila	18
5.2.4	Erosión y difusión a partir de matrices hidrófobas	18
5.2.4.1	Resinas intercambiadoras de iones	19
5.2.4.2	Otros complejos poco solubles	19
5.2.5	Preparación líquida de liberación regulada	19
III	OBJETIVOS E HIPÓTESIS	20
1	Objetivo General	20
1.1	Objetivos Particulares	20
2	Hipótesis	20
IV	ESTRATEGIA EXPERIMENTAL	21
1	Materiales y equipo	21
2	Plan secuencial de trabajo	23
3	Métodos	24
3.1	Formula de tabletas de Trimetoprim con diferentes porcentajes de sólidos de Kollicoat SR 30D®	24
3.2	Proceso de elaboración de granulados	24
3.3	Diagrama de flujo para la elaboración de tabletas de Trimetoprim con Kollicoat SR 30D®	25
3.4	Compresión	27
3.5	Evaluaciones granulométricas	27
3.5.1	Tamaño y distribución de tamaño de partícula	27
3.5.2	Reología	28

3.5.2.1 Cinética de consolidación	28
3.5.2.2 Densidad	28
3.5.2.3 Índice de Hausner	29
3.5.2.4 Índice de Carr	29
3.5.2.5 Diferencia de $V_{10} - V_{500}$	30
3.5.2.6 Velocidad de flujo estático	30
3.5.2.7 Angulo de reposo	31
3.6 Evaluaciones a tabletas	32
3.6.1 Variación de la masa	32
3.6.2 Espesor	32
3.6.3 Resistencia a la ruptura	32
3.6.4 Perfil de disolución	32
3.7 Análisis de resultados	33
V RESULTADOS Y DISCUSIÓN	34
1 Distribución y tamaño de partícula	34
2 Propiedades reológicas densidades de los granulados	38
2.1 Angulo de reposo	38
2.2 Velocidad de flujo	39
2.3 Cinética de consolidación	40
2.4 Índice de Hausner	43
2.5 Índice de Carr	44
2.6 Diferencia de $V_{10} - V_{500}$	44
3 Propiedades de Tabletass	45
3.1 Espesor	45
3.2 Resistencia a la ruptura	46
3.3 Disolución	47
VI CONCLUSIONES	52
VII REFERENCIAS	53
VIII ANEXOS	56
Anexo A (Tamaño y distribución de tamaño de partícula)	56
Anexo B (Características reológicas y de densidad)	57

Anexo C (Características de las tabletas)	61
Anexo D (Resultados estadísticos de Startgraphics)	64

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Formulación de los granulados utilizados en el Experimento	24
Tabla 2	Calificación de acuerdo a el Índice de Hausner	29
Tabla 3	Calificación de acuerdo a el Índice de Carr	30
Tabla 4	Diámetro promedio de los granulados con diferentes porcentajes de Kollicoat SR 30D®	35
Tabla 5	Análisis de varianza de la distribución de tamaño de partícula para los gránulos retenidos en el corte de malla 10/20	36
Tabla 6	Resultados promedio de las propiedades reológicas; densidad y diámetro promedio de las partículas	38
Tabla 7	Valores de constantes de la velocidad de consolidación para los granulados	42
Tabla 8	Regresión lineal del porcentaje disuelto y raíz cuadrada del tiempo	49
Tabla 9	Análisis de varianza para el modelo de disolución establecido	50
Tabla 10	Constantes de disolución de las tabletas de Trimetoprim con diferentes porcentajes de Kollicoat SR 30D®	51
Tabla 11	Resultados de la distribución de tamaño e partícula de los diferentes granulados (porcentaje retenido numérico)	56
Tabla 12	Resultados de la distribución de tamaño de partícula de los diferentes granulados (porcentaje acumulado numérico)	56
Tabla 13	Porcentaje de los granulados retenidos en el corte de malla 10/20 .	57
Tabla 14	Resultados de la cinética de consolidación de los tres granulados con diferentes porcentajes de Kollicoat SR 30D®	57
Tabla 15	Resultados de la densidad aparente	58

Tabla 16	Resultados de la densidad compactada	58
Tabla 17	Resultados del Índice de Carr	59
Tabla 18	Resultados del Índice de Hausner	59
Tabla 19	Resultados de la velocidad de Flujo intrínseca	60
Tabla 20	Resultados del ángulo de reposo	60
Tabla 21	Resultados de la variación de peso	61
Tabla 22	Resultados del espesor	61
Tabla 23	Resultados de la resistencia a la ruptura	62
Tabla 24	Resultados de la disolución	62

INDICE DE GRAFICOS

Gráfico 1	Distribución de tamaño de partícula de los diferentes granulados (porcentaje retenido numérico)	34
Gráfico 2	Distribución de tamaño de partícula de los diferentes granulados (porcentaje acumulado numérico)	35
Gráfico 3	Comparación de las medias e intervalos de diferencia mínima significativa (porcentaje retenido en corte de malla 10/20)	37
Gráfico 4	Comparación de las medias e intervalos de diferencia mínima significativa (ángulo de reposo α)	39
Gráfico 5	Comparación de las medias e intervalos de diferencia mínima significativa (velocidad de flujo (g/s))	40
Gráfico 6	Arreglo de las partículas	41
Gráfico 7	Cinética de consolidación de los granulados $[(V - V_{\infty}) / (V_0 - V_{\infty})]^4$ contra Número de asentamientos	42
Gráfico 8	Comparación de las medias e intervalos de diferencia mínima significativa (Índice de Hausner)	43

Gráfico 9	Comparación de las medias e intervalos de diferencia mínima significativa (Índice e Carr)	44
Gráfico 10	Comparación de las medias e intervalos de diferencia mínima significativa (espesor (mm))	45
Gráfico 11	Comparación de las medias e intervalos de diferencia mínima significativa (resistencia a la ruptura (kp))	46
Gráfico 12	Perfiles de disolución de tabletas de Trimetoprim con diferentes porcentajes de Kollicoat SR 30D®.	47
Gráfico 13	Perfiles de disolución ajustados al modelo de la raíz cuadrada de Higuchi	48

INDICE DE CUADROS Y FIGURAS

Cuadro 1	Aglutinantes empleados en granulación húmeda	4
Cuadro 2	Plan secuencial de trabajo	23
Figura 1	Estructura de Kollicoat SR 30D®	8
Figura 2	Estructura de Trimetoprim.	12
Figura 3	I Dosis única normal. II Forma de retardo o 2ª dosis de una forma de acción repetida. III Forma de liberación sostenida. IV Forma de acción prolongada.	16

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Las principales razones para granular polvos en la manufactura de formas farmacéuticas sólidas son las siguientes: mejorar las propiedades de flujo y de ahí la uniformidad de masa de la unidad de dosificación; prevenir la segregación de los ingredientes de la mezcla; mejorar la afinidad con el agua; mejorar las características de compresión; reducir el volumen de granel de polvos poco densos y hacer más conveniente su almacenamiento, transporte y mejorar la apariencia del producto.⁽¹⁾

La granulación húmeda ocurre por la agitación de una mezcla de polvos en presencia de un líquido, generalmente una solución acuosa de aglutinante, o agua si el aglutinante ha sido premezclado con el polvo. La formación y el crecimiento del gránulo se realizan por efectos de enlace de líquido móvil formados entre las partículas primarias.⁽²⁾

La calidad de la granulación es dependiente de los materiales usados, técnicas de procesamiento y equipo. El aglutinante es fundamental para la uniformidad de tamaño de partícula del gránulo, y la adecuada dureza de éste, facilidad de compresión y calidad general de la tableta. La granulación húmeda es necesaria para producir tabletas uniformemente coloreadas, tabletas conteniendo fármacos potentes de bajo nivel de dosificación con mínima variación intertableta, tabletas masticables y granulaciones especiales para la liberación modificada⁽³⁾

En el caso de los aglutinantes, a pesar de que no existe una relación directa entre la viscosidad y la velocidad de disolución, se ha mostrado que la viscosidad provocada por los aglutinantes, disminuye la disolución, si se agregan en concentraciones crecientes.⁽⁴⁾

El campo principal de aplicación de **Kollicoat SR 30D®** es el de la fabricación de fármacos de liberación prolongada. Recubriendo granulados y cristales.⁽⁵⁾ Esto permitió el inicio del desarrollo de tabletas de liberación prolongada a través de la compresión de un granulado elaborado utilizando Kollicoat SR 30D® como aglutinante, siendo esta una aplicación diferente se esperaba que al variar la concentración de Kollicoat SR 30D® en los granulados, fuera posible modular la liberación de Trimetoprim.

La importancia del estudio de liberación prolongada de fármacos consiste en que son sistemas cuyas características de duración y lugar de liberación se eligen de manera que satisfagan objetivos específicos o de conveniencia que no son esperados con las formas convencionales.⁽⁶⁾

En el presente estudio se elaboraron granulados de Trimetoprim con diferentes concentraciones de Kollicoat SR 30D® (2.5%, 5%, 10%). Las evaluaciones realizadas a los granulados fueron: velocidad de flujo intrínseca, ángulo de reposo, cinética de consolidación, densidad, Índice de Carr e Índice de Hausner, y distribución de tamaño de partícula. Para el caso de las tabletas elaboradas a partir de los granulados, se evaluaron las siguientes características: resistencia a la ruptura, masa, espesor y disolución. Además se elaboraron tabletas de Trimetoprim sin presencia de Kollicoat SR 30D®, con la finalidad de tener parámetros de referencia para las pruebas de disolución.

Este trabajo consta de tres partes principales: la primera es una visión general teórica acerca de los temas que se necesitan conocer para poder entender completamente el objetivo del trabajo, la segunda parte describe de que manera se trabajo para lograr obtener los granulados, las tabletas y al mismo tiempo la evaluaciones efectuada así como la manera de realizarlas; finalmente en la tercera parte se analizan los resultados obtenidos buscando la explicación del comportamiento de los datos, haciendo uso de herramientas estadísticas y por medio de estos se establecen conclusiones, en base a los objetivos planteados al inicio del estudio.

ANTECEDENTES

ANTECEDENTES

1. AGLUTINANTES

1.1 Generalidades

La apariencia, elegancia u obtención de una tableta está relacionada directamente con la granulación. La calidad de la granulación es dependiente de los materiales usados, técnicas de procesamiento y equipo. De estas variables, ninguna es más crítica que el aglutinante usado para formar la granulación. El aglutinante es fundamental para la uniformidad de tamaño de partícula del gránulo y la adecuada dureza de éste, facilidad de compresión y calidad general de la tableta. ⁽³⁾

Los aglutinantes son excipientes de la formulación cuya finalidad es mejorar las propiedades de compresibilidad, provocan la unión de las partículas en la mezcla. ⁽⁷⁾ Los aglutinantes generalmente son azúcares o materiales poliméricos. Los últimos caen en dos clases:

- 1) Polímeros naturales como almidones y goma, incluyendo acacia y tragacanto, y
- 2) Polímeros sintéticos como la polivinilpirrolidona y la metilcelulosa.

Los aglutinantes de los dos tipos pueden ser adicionados secos a la mezcla de polvos y la mezcla humectada con agua, alcohol ó mezclas de alcohol-agua; el aglutinante puede ser adicionado en forma de pasta o en solución en el solvente adecuado. Este último método, usando la solución del aglutinante, requiere menos cantidad de aglutinante para producir la misma dureza en comparación que si se adiciona en seco. En algunos casos, no es posible obtener gránulos de suficiente dureza usando el método seco ⁽⁸⁾.

Una lista de aglutinantes empleados en granulaciones húmedas se muestra en el cuadro(1)

Cuadro 1. Aglutinantes empleados en granulaciones húmedas ⁽⁸⁾

AGLUTINANTE	CANTIDADES UTILIZADAS
Almidón	5 – 10 % w/v Pasta acuosa
Almidón Pregelatinizado	5 – 10 % Adicionar seco al polvo
Gelatina	2 – 10 % Solución acuosa o 2% en pasta de almidón
Polivinilpirrolidona	5 – 20 % Solución acuosa o alcohólica
Metilcelulosa (Varios grados de viscosidad)	2 – 10 % Solución acuosa.
Carboximetilcelulosa sódica (baja viscosidad)	2 – 10 % Solución acuosa
Etilcelulosa (Varios grados de viscosidad)	5 – 10% Solución alcohólica o hidroalcohólica
Poliacrilamidas (Polymer JR)	2 – 8 % Solución acuosa
Alcoholes polivinílicos	5 – 20 % solución acuosa

En la elaboración de comprimidos farmacéuticos existen algunos principios activos cuya naturaleza fisicoquímica es inadecuada para alcanzar el grado de cohesión necesario para fabricar una tableta, por lo que se hace necesario el uso de aglutinantes que como se mencionó anteriormente son sustancias que se añaden para incrementar la adhesividad de los materiales con los que se trabaja. La teoría del uso de un aglutinante se explica básicamente como la consolidación de dos o más materiales por una sustancia que se adsorbe fuertemente en cada superficie, provocando que estas superficies se unan en un solo conglomerado. Las características de los aglutinantes son las siguientes:

- Se pueden añadir en forma de polvo seco o en pasta.
- Debe poseer una fuerza cohesiva además de ser capaz de ejercer fuerte adhesión a los materiales que se desean enlazar.

Los aglutinantes tienen propiedades que les dan la habilidad de auxiliar en la compactación de comprimidos, estos son:

- a) Bajo modulo elástico, que mejora la compresibilidad de la mezcla
- b) Si son cristalinos, poseen una forma simétrica de tal modo que al fluir podrán adquirir cualquier orientación al azar, con unos planos de deslizamiento orientados también al azar dentro de la cavidad de la matriz,

o bien poseen planos de deslizamiento multidireccionales dentro del cristal individual.

- c) Estos materiales también exhiben un alto carácter cohesivo por si mismos, reforzando por tanto la matriz del comprimido.⁽⁹⁾

La característica general de las soluciones aglutinantes será su alta tensión superficial, y por tanto, se utilizaran macromoléculas hidrodispersables, capaces de formar geles fluidos de alta tensión superficial del líquido. Al secarse debe quedar, en lugar de la película líquida, una de la macromolécula, fina, firme y elástica. Si la película final resulta escasa, irregular o parcelada, la granulación será defectuosa, y se producirá la fragmentación al comprimir. Si la cantidad añadida es excesiva y la película muy gruesa, el gránulo resultante será duro en extremo, de forjado dificultoso y de disolución muy prolongada.

Los factores que gobiernan la adhesión entre las partículas son:

- Naturaleza y concentración del aglutinante
- Grado de humectación de las partículas individuales
- Distribución del aglutinante a través de la masa.

La granulación con solución aglutinante tiene tres etapas:

- Formación del núcleo
- Etapa de transición
- Etapa de crecimiento

La adición de la solución así como la agitación con que se hace tal adición, consolidan los gránulos y los hace solitarios por atracción capilar; quedan así formados los núcleos.

A la formación del núcleo sigue la etapa de transición, los núcleos aumentaran de tamaño por dos mecanismos: una partícula aislada se une, por unión pendular al primer núcleo inicial, o bien dos núcleos (o más) por la agitación chocan y se funden en un gránulo más grueso. Al fin de esta etapa se tiene un lecho de muchos gránulos humectados de tamaños muy disímiles.

A esta altura de la adición de granulante y de agitación, la masa tiene aspecto mojado, y si se mira más de cerca se verá que lo que realmente está humectado es el centro y la superficie. Pero la adición de granulante por medio de

pequeñas porciones y la remoción constante de la masa provocan la etapa de crecimiento, en que intervienen tres mecanismos.

- Los gránulos más grandes se fracturan en unidades menores, pero abiertas, captando las partículas más pequeñas y forman así nuevas unidades gruesas.
- Gránulos pequeños o discretos se unen para dar unidades mayores.
- Partículas de polvo no atrapadas previamente son captadas por gránulos pequeños, los que a su vez, como queda dicho, se pueden unir para dar lugar a estructuras mayores.⁽¹⁰⁾

1.2 Efecto sobre el perfil de disolución y sobre características farmacotécnicas de granulados y comprimidos⁽⁴⁾

- Factores tecnológicos que influyen en la liberación y disolución de un principio activo a partir de un comprimido convencional.

La granulación húmeda es un proceso de manufactura de comprimidos que necesita distintas operaciones que pueden interferir sobre la liberación y disolución del principio activo:

1. La humectación del polvo necesita la incorporación de un líquido, si se agrega demasiado líquido, se puede obtener un gránulo duro que disminuirá la velocidad de disolución.
2. Es importante la estandarización de tiempo de mezclado, ya que este modifica la velocidad de disolución.
3. La naturaleza de líquido, su volumen y su concentración condicionarán la porosidad y dureza del gránulo. Si la mezcla a granular contiene gran cantidad de sustancias hidrosolubles, se recomienda la humectación con agua o una solución de agua y azúcar.
4. El aglutinante recubrirá el gránulo con una película que frenará ligeramente la difusión del principio activo a partir del gránulo. Esto provocará una disminución de la disolución, que se verá más afectada cuánto más grande sea la concentración del aglutinante (en caso que se utilice un aglutinante diferente al

- agua.) Es posible encontrar la concentración de aglutinante que es capaz de facilitar la humectación de partículas hidrófobas.
5. El secado del gránulo puede provocar la recristalización de los principios activos en forma de hidratos, lo que provocará una disminución en la velocidad de disolución. Es por tanto, recomendable secar a una humedad constante, y si es posible, trabajar en una atmósfera controlada si se desea asegurar la reproducibilidad de la velocidad de disolución.
 6. La granulometría final del gránulo influirá sobre la porosidad del comprimido, sobre todo si es relativamente duro. A mayor tamaño del gránulo, mayor será la porosidad del comprimido. Si el principio activo es hidrófobo y su concentración en el comprimido es la proporción mayor, el gránulo se disgregará con mayor dificultad, por lo que, en ese caso, lo mejor será obtener gránulos pequeños a fin de facilitar la disolución.

- Factores de formulación que influyen en la liberación y disolución de un principio activo a partir de un comprimido⁽¹¹⁾

La influencia de los excipientes en la velocidad de liberación será mayor, si la dosis de fármaco es menor a la cantidad de excipientes contenidos en el comprimido, y cuanto menos absorbible es el fármaco por sí mismo.

Por otro lado las interacciones de los excipientes con el principio activo pueden llevar a la formación de complejos, los cuales pueden ser más o menos hidrosolubles que el principio activo, lo cual también afectará la disolución de este.

En el caso de los aglutinantes, a pesar de que no existe una relación directa entre la viscosidad y la velocidad de disolución, se ha mostrado que la viscosidad provocada por los aglutinantes, disminuye la disolución, si se agregan en concentraciones crecientes. Los aglutinantes que menos afectan la velocidad de disolución son la Polivinilpirrolidona (PVP) y el almidón de maíz en agua.

Si el principio activo es hidrófobo, el uso de una solución acuosa de un agente viscoso para la granulación húmeda, puede aumentar su velocidad de disolución. Esto se debe a que el aglutinante envuelve las partículas del fármaco con una película hidrófila, con lo cual se facilita su humectación y disolución.

2. CARACTERÍSTICAS DE KOLLIKOAT SR 30D®⁽⁵⁾

2.1 Descripción

El Kollicoat SR 30D® es una dispersión a base de acetato de polivinilo estabilizada con polivinilpirrolidona y lauril sulfato de sodio. El Kollicoat SR 30D® no presenta grupos con carga o ionizable. Por esta razón, la dispersión es apropiada para la fabricación de fármacos de liberación prolongada, la que se lleva a efecto liberándose los principios activos independientemente del pH. El Kollicoat SR 30D® se puede emplear también para enmascarar el sabor.

NOMBRE GENERICO

Dispersión de acetato de polivinilo

FORMA COMERCIAL:

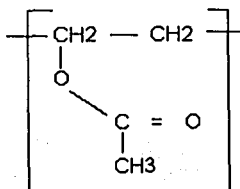
El Kollicoat SR 30D® es una dispersión acuosa con un contenido en sólidos del 30%. El producto, de baja viscosidad, despide un débil olor característico y tiene un aspecto de color lechoso a ligeramente amarillo.

DESCRIPCIÓN:

La dispersión está compuesta por aproximadamente 27% de acetato de polivinilo, 2.7% de polivinilpirrolidona K 30, y 0.3% de lauril sulfato de sodio.

2.2 Estructura química⁽⁵⁾

Fig. 1 KOLLIKOAT SR 30D®



2.3 Propiedades fisicoquímicas⁽⁵⁾

- PH: 3.5 – 5.5
- Densidad relativa: 1.042 – 1.065
- Viscosidad: <100 mPa.s
- Contenido en coágulos: <0.5%
- Contenido en sólidos: 28.5 – 31.5%
- Cenizas de sulfato: < 0.5%
- Metales pesados: < 20 ppm
- Monómeros: < 100 ppm

SOLUBILIDAD

El Kollicoat SR 30D es miscible con agua en cualquier proporción, conservando su aspecto blanco lechoso. Mezclando el producto con etanol o isopropilalcohol en proporción 1:5, se obtiene una solución algo turbia y ligeramente viscosa. Al adicionar disolventes orgánicos se precipita primeramente el polímero, el cual, sin embargo, se disuelve de nuevo al proseguir incorporando tales disolventes. El Kollicoat SR 30D no es soluble en soluciones alcalinas diluidas o ácidas. El aspecto blanco lechoso de la dispersión permanece.

2.4 Aplicaciones⁽⁵⁾

* *RECUBRIMIENTO DE FÁRMACOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA*

El campo principal de aplicación de Kollicoat SR 30D es el de la fabricación de medicamentos de liberación prolongada. Recubriendo comprimidos, granulados y cristales, con este producto se obtiene un efecto muy eficaz de liberación prolongada.

* *RECUBRIMIENTOS PROTECTORES*

Aplicándolo en pequeña cantidad o bien junto con aditivos hidrófilos, el Kollicoat SR 30D proporciona una buena protección contra el olor o sabor desagradables.

También se puede utilizar para el aislamiento de principios activos para evitar interacciones entre ellos, como por ejemplo como sub-cubierta

*** MATRICES DE ACCION PROLONGADA**

Las tabletas tipo matriz pueden ser producidas mediante la granulación de principios activos, por ejemplo en lecho fluido seguido de la compresión.

INDICACIONES SOBRE SU EMPLEO

La dispersión es notablemente resistente a las influencias externas. Sin embargo, podría formar coágulos bajo la acción de los factores siguientes, lo cual excluiría su uso posterior:

- La adición de pigmentos finamente dispersos
- Elevados gradientes de cizallamiento al agitar o en la molienda
- La adición de emulsiones, estabilizantes o humectantes
- Cambios de pH
- Disolventes orgánicos
- Formación de espuma

La temperatura mínima de formación de película (MFT) de los componentes poliméricos es de 18°C; dicha temperatura se puede disminuir agregando plastificantes.

En principio, la dispersión se puede preparar también sin plastificante; ahora bien, este último facilita la formación de película y mejora la flexibilidad de la misma. Como plastificantes o abrillantador son adecuados los productos siguientes:

- 1,2-propilenglicol
- Citrato de trietilo
- Polietilenglicoles
- Triacetina

La cantidad recomendada de plastificante es del 1 al 10%, calculada sobre la sustancia seca de polímero. El 1,2-propilenglicol ofrece ventajas para la elaboración de la dispersión.

Las películas de Kollicoat SR 30D sin plastificante son, en estado seco, relativamente ásperas; sin embargo, muy flexibles (alargamiento a la rotura mayor del 100%) en estado húmedo.

Una pequeña adición de plastificante aumenta también la flexibilidad del polímero en estado seco. Así, con el 5% de trietilcitrateo o 10% de propilenglicol se alcanza alargamientos a la ruptura de superiores al 250%. Ello impide que se produzca por ejemplo grietas en los recubrimientos a causa de un fuerte hinchamiento del núcleo.

La permeabilidad de las películas, no hidrosolubles pero sí hinchables, se puede variar:

- Según el espesor de la capa del recubrimiento
- El uso de las formas del poro (Kollidon VA 64®, Kollidon 30®, HPMC, Avicel PH 105®). La cantidad a aplicar depende del perfil de liberación que desee.

3. CARACTERÍSTICAS DE TRIMETOPRIM^(12,13,14,15)

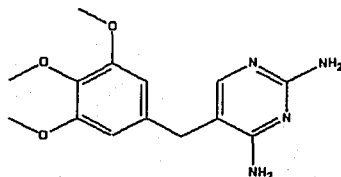
3.1 Descripción

Polvo cristalino blanco a ligeramente amarillo pálido; es ligeramente soluble en agua y alcohol, es soluble en metanol, cloroformo y alcohol bencílico, muy poco soluble en éter etílico y tetracloruro de carbono.

3.2 Estructura

La estructura es 2,4-diamino-5-(3'-4'-5'-trimetoxibencil)pirimidina.

Fig. 2 TRIMETOPRIM



3.3 Formula condensada

$C_{14} H_{18} N_4 O_3$

3.4 Peso molecular

290.32

3.5 Propiedades fisicoquímicas

Constante de disociación ácida: pKa 6.6 a 25°C

Apariencia y solubilidad: se encuentra como polvo cristalino blanco ligeramente amarillo, pálido, de sabor amargo, punto de fusión 199-203°C; es ligeramente soluble en agua y alcohol, es soluble en metanol, cloroformo y alcohol bencílico, muy poco soluble en éter etílico y tetracloruro de carbono.⁽¹²⁾

3.6 Propiedades farmacológicas

Es un derivado sintético de la diaminopiridina que interfiere en el metabolismo de los folatos, con lo que evita la síntesis de ácidos nucleicos. Se utiliza generalmente combinado con sulfonamidas, particularmente con sulfametoxazol.

Mecanismo de acción: El Trimetoprim inhibe a la dihidrofolato reductasa bacteriana, que convierte al ácido dihidrofolico en ácido tetrahidrofólico. Este último es utilizado para la síntesis bacteriana de las purinas y del ADN. El Trimetoprim inhibe en una forma selectiva a la enzima bacteriana con una concentración 50.000 a 100.000 veces más baja que a la enzima humana. Este representa una alta especificidad contra los microorganismos patógenos.

Farmacocinética: en humanos, se absorbe casi en un 100% por la vía oral. Se llega a la concentración sérica pico de 0.8 a 1 mg/ml de 1 a 4 horas después de una dosis de 100mg. El fármaco se distribuye ampliamente en los tejidos y los líquidos corporales. Se hallan concentraciones particularmente altas en los riñones y en el hígado. Se hallan concentraciones iguales en el suero y dentro de los eritrocitos. Por tanto, las membranas celulares no actúan como barreras que limitan la distribución del fármaco. Se une a las proteínas en un 42 a un 46% y tiene una vida media sérica de 9 a 11 horas. Entre el 60 y el 80% de una dosis se excreta sin modificaciones en la orina. El Trimetoprim es metabolizado en el hígado, pero también puede ser metabolizado en los tejidos periféricos. Los metabolitos óxido o hidroxilo inactivos son depurados a través de los riñones.^(Smith)
Dosis en humanos: 400mg diarios en promedio.⁽¹³⁾

Principales metabolitos: Cinco son los metabolitos que se han encontrado para Trimetoprim 1) 2,4-diamino-5-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibencil)-pirimidina; 2) 2,4-diamino-5(-hidroxi-3,4,5-trimetoxibencil)pirimidina; 3) 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)-pirimidina-1-oxido; 4) 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)-pirimidina-3-óxido; 5) 2,3-diamino-5-(3-hidroxi-4,5-dimetoxibencil)-pirimidina.⁽¹³⁾

El Trimetoprim es un fármaco antibacteriano de tipo sintético usado extensivamente en el tratamiento de una gran variedad de infecciones en el hombre provocadas por: a) cocos grampositivos, b) bacilos gram positivos, c) cocos gramnegativos, d) bacilos gramnegativos, e) protozoarios.

4. FORMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

La mayoría de las moléculas terapéuticamente activas poseen una duración de acción de algunas horas. Esto presenta el inconveniente de obligar al paciente a tomar varias unidades medicamentosas por día a fin de obtener una acción terapéutica continua.⁽¹⁰⁾

Dos problemas que se presentan son:

- a) Mejorar la comodidad del paciente frente al medicamento.
- b) Disminuir el riesgo de olvidar tomar el medicamento, y no completar el tratamiento.

Esto ha llevado a aumentar la duración de acción de un medicamento conteniendo un Principio Activo de acción fugaz, con la posibilidad de una sola toma por día.⁽¹¹⁾

La literatura reporta numerosos términos variados que sirven para describir estas formas de liberación del fármaco.

4.1 La liberación controlada abarca: ⁽⁶⁾

- a) la **liberación prolongada**, sistema que permite una reducción de al menos dos veces la frecuencia de administración en comparación con una forma convencional; esto significa que mediante una modificación fisicoquímica del sistema, se prolonga la cesión de sustancia y por ende su efecto;
- b) los sistemas de **liberación diferida o retardada (*retard*)** incluyen aquellas formas que liberan la sustancia activa en un momento distinto del inmediatamente posterior a la administración. En general, estos sistemas contienen varias dosis de la sustancia, las cuales son cedidas por emisiones intermitentes (programadas) y repetidas.⁽⁶⁾

Es común encontrar en la literatura el término de **liberación sostenida** como un concepto genérico de los sistemas que proporcionan un efecto extendido en el tiempo; desde este punto de vista, dicho término puede abarcar un gran número de sistemas capaces de prolongar la liberación, pero en los que no se puede hablar de un control de la liberación ni de la ubicación. De hecho, el término

liberación sostenida puede ser muy ambiguo para propósitos de definir la manera en que el sistema extiende el efecto.⁽⁶⁾

Otros conceptos comúnmente encontrados son el *depot*, que se refiere a la localización en una región desde donde la sustancia es lentamente absorbida, y el sistema con liberación específica, que alude a aquellos sistemas que tienen por objeto localizar la sustancia activa en un sitio o receptor particular, en donde ejerza directamente su efecto.⁽⁶⁾

Nelson los clasifica según tres tipos:

4.2 Forma de liberación sostenida⁽¹⁷⁾

Forma farmacéutica que libera inicialmente una cantidad suficiente de fármaco biodisponible para alcanzar la respuesta farmacológicamente deseada, tan rápidamente como lo permitan las propiedades del fármaco que condicionan su absorción y que permite el mantenimiento de la actividad al nivel inicial durante un número de horas deseado, superior a la duración de la actividad resultante de la administración de una dosis única, normal.

Una preparación de liberación sostenida debe ser formulada de tal manera que la velocidad de liberación del fármaco, después del establecimiento de la concentración inicial, sea igual a la velocidad de eliminación o de inactivación.

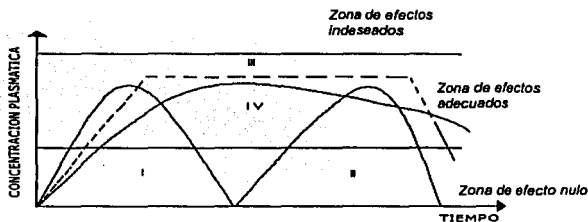
4.1 Forma de liberación prolongada⁽¹⁷⁾

Las formas de acción prolongada han sido definidas como formulaciones en la que el fármaco es inicialmente biodisponible en cantidad, sea suficiente o en exceso (pero peligroso), respecto a la cantidad necesaria para producir la respuesta terapéutica deseada; por otro lado, estas formas liberan el fármaco a una velocidad tal que provoca un aumento apreciable de la duración de la acción en relación con una dosis única normal.

4.3 Forma de liberación repetida⁽¹⁷⁾

Son preparaciones que proveen una dosis única normal de fármaco, y que además, está diseñada para liberar otra dosis simple, en un determinado momento después de la administración.

Fig: 3 I Dosis única normal. II Forma de retardo o 2ª dosis de una forma de acción repetida. III forma de liberación sostenida. IV Forma de acción prolongada.^(17, 8)



5. MECANISMOS DE LIBERACIÓN⁽¹⁷⁾

5.1 Liberación discontinua: liberación por disgregación regulada

Las formas de liberación discontinuas se obtienen por recubrimiento de los distintos soportes del fármaco, tales como: (comprimidos, granulados, microgranulados, polvos y micelas). En estas formas, la liberación es paralela a la destrucción del recubrimiento o del gránulo (hidrólisis o disolución). Por tanto, los factores que influyen sobre la liberación son:

- En los recubrimientos sensibles a las enzimas la destrucción del recubrimiento depende de las variaciones individuales de los sistemas enzimáticos.
- La liberación a partir de los polímeros entero solubles está condicionada por la velocidad del vaciado gástrico y las variaciones individuales de pH.
- Independientemente del tipo de agente de recubrimiento, influye el espesor del mismo.
- Método de granulación y el tamaño de los gránulos.

5.1.1 Comprimidos de acción repetida⁽¹⁷⁾

La forma más simple de estas formas farmacéuticas es el comprimido de acción repetida: un núcleo, rodeado de un recubrimiento gastroresistente, enterosoluble, se incluye, al recubrimiento y a la doble compresión, en un comprimido en el que la capa externa contiene una dosis idéntica de fármaco. En el aparato digestivo, esta capa externa se disgrega rápidamente, dejando libre una dosis inicial de fármaco para obtener un efecto inmediato. Al cabo de cierto tiempo, como consecuencia de la disolución del recubrimiento del núcleo en el intestino, se disgrega y libera una nueva dosis de fármaco.

5.1.2 Microgránulos

En estas formulaciones de liberación discontinua generalmente se asocian varias fracciones recubiertas del fármaco, capaces de liberarlos a intervalos regulares y definidos. La liberación se programa teniendo en cuenta las propiedades fisiológicas del sistema gastrointestinal, tales como: pH, secreciones, actividad enzimática, tiempo de tránsito. Se utilizan diferentes procedimientos de recubrimiento que condicionan la liberación mediante uno de los factores mencionados anteriormente. Estos consisten en aplicar, sobre una o varias fracciones del fármaco, recubrimientos con tiempos de desintegración o velocidades de disolución crecientes; o sea, de espesor creciente puesto que generalmente el periodo de desintegración varía linealmente con el espesor del recubrimiento.

5.1.3 Granulados

El gránulo de liberación regulada se obtiene mediante una granulación clásica con un excipiente de retardo. El fármaco se puede disolver o dispersar en una mezcla de grasas y de ceras, triturando y granulando la masa a continuación. Estos granulados se pueden mezclar con un granulado clásico y ser encapsulados normalmente. Así mismo, la mezcla se puede comprimir junto con gránulos de acción rápida. El gránulo de liberación regulada puede constituir también una de

las capas de un comprimido de multicapas o el núcleo de un comprimido recubierto con la fase de acción rápida.

5.2 Liberación continua⁽¹⁷⁾

El mecanismo básico es principalmente la difusión.

5.2.1 Difusión por diálisis a través de una membrana permeable

Se obtiene aplicando sobre los comprimidos y sobre todos los microgránulos, un recubrimiento denominado "barrera", constituido por una película de recubrimiento insoluble en condiciones fisiológicas, pero que realiza la función de membrana permeable. Esta película deja difundir progresivamente el fármaco hacia el medio exterior por un proceso de diálisis. La liberación depende de la permeabilidad de la membrana.

5.2.2 Difusión a partir de las matrices inertes insolubles

En este tipo de forma, el principio activo pulverulento está comprimido, mediante distintas técnicas, después del recubrimiento, granulación, mezcla etc; con uno o varios excipientes insolubles o materias plásticas inertes e insolubles o agentes de recubrimiento insolubles.

5.2.3 Difusión a partir de una matriz hidrófila

Las matrices hidrófilas se obtienen por compresión de una mezcla de un fármaco relativamente soluble, con un polímero o una goma hidrófila no digerible, agente cuya viscosidad se hidrata y se hincha al ponerse en contacto con los líquidos digestivos. Se forma una especie de membrana gelificada a través de la que difunde progresivamente el fármaco.

5.2.4 Erosión y difusión a partir de matrices hidrófobas

Este tipo de matrices, llamadas también matrices "cerosas" el principio activo se suspende en una materia lipídica, en la que queda aprisionado "incrustado" los materiales utilizados pueden ser: mezcla de ceras, alcoholes

grasos, ácidos grasos y sus ésteres, aceites hidrogenados o glicéridos sintéticos. A continuación esta suspensión se granula y se comprime.

5.2.4.1 Resinas intercambiadoras de iones:

La utilización de resinas intercambiadoras de iones para prolongar el efecto de los fármacos se basa en la lentitud de desplazamiento de éstos a partir de complejos insolubles que forman con resinas. Los principios activos se fijan sobre resinas aniónicas o catiónicas, en general copolímeros de estireno substituidos por funciones básicas o funciones ácidas.

5.2.4.2 Otros complejos poco solubles

Se han propuesto diversos complejos de fármacos básicos, aminados, con macromoléculas ácidas.

5.2.5 Preparación líquida de liberación regulada

Las partículas y microgránulos de liberación lenta se ponen en suspensión en un vehículo acuoso en lugar de comprimirse o repartirse en cápsulas.

**OBJETIVOS
E
HIPÓTESIS**

III OBJETIVOS E HIPOTESIS

1 - OBJETIVO GENERAL

Obtener tabletas de Trimetoprim a través de la compresión de un granulado elaborado utilizando un agente filmógeno (Kollicoat SR 30D®) como aglutinante, para prolongar la liberación del principio activo.

1.1- OBJETIVOS PARTICULARES

- 1.1.1. Elaborar granulados con diferentes concentraciones de Kollicoat SR 30D (2.5%, 5.0% y 10%).
- 1.1.2. Evaluar el comportamiento reológico y granulométrico.
- 1.1.3 Comprimir granulado para obtener tabletas.
- 1.1.4. Evaluar las características de comprimidos (dureza, desintegración, peso apariencia, dimensiones.) y llevar a cabo pruebas de disolución.
- 1.1.5. Determinar si variando la concentración de Kollicoat SR 30D es posible modular la liberación de Trimetoprim.

2 HIPÓTESIS

El uso de un agente filmógeno (Kollicoat SR 30D) como aglutinante, permitirá obtener gránulos que por compresión darán como resultado tabletas de liberación prolongada de Trimetoprim.

ESTRATEGIA
EXPERIMENTAL

II ESTRATEGIA EXPERIMENTAL

1.1 MATERIALES Y EQUIPOS

Reactivos

- ❖ Trimetoprim USP HELM de México, No. Lote 2910008
- ❖ Kollicoat SR 30D® de BASF, No. Lote 0847
- ❖ Estearato de magnesio PiSA Agropecuaria, No. Lote OKP1142
- ❖ Talco, PiSA Agropecuaria, No. Lote OKP1180
- ❖ Propilenglicol, Droguería Cosmopolitana
- ❖ Ácido clorhídrico 0.01N, JT. Baker; No. Lote R5-A01
- ❖ Agua destilada purificada con el equipo Millipore RiOS

Materiales

- ❖ Celdas de cuarzo de 1cm de espesor
- ❖ Vaso de precipitados de 2lt, 250ml y 10ml
- ❖ Bolsas de polietileno para 1000g identificadas
- ❖ Cucharones de plástico
- ❖ Probeta graduada de 100ml
- ❖ Matraz aforado de 10ml
- ❖ Pipeta volumétrica de 1ml
- ❖ Charolas de acero inoxidable
- ❖ Malla No. 8 de acero inoxidable
- ❖ Malla No. 20 de acero inoxidable
- ❖ Cilindro hueco de acero inoxidable con tapón de hule con un dispositivo formado por un soporte universal una pinza de nuez una barra de metal cilíndrica y un transportador.
- ❖ Juego de tamices de pruebas físicas de acero inoxidable (Abertura de tamices: 2000, 841, 595, 420, 297, 250, 210, 177, 149 μm)
- ❖ Disco para Flodex® de metal que tienen un orificio en el centro de diámetro de 10mm.

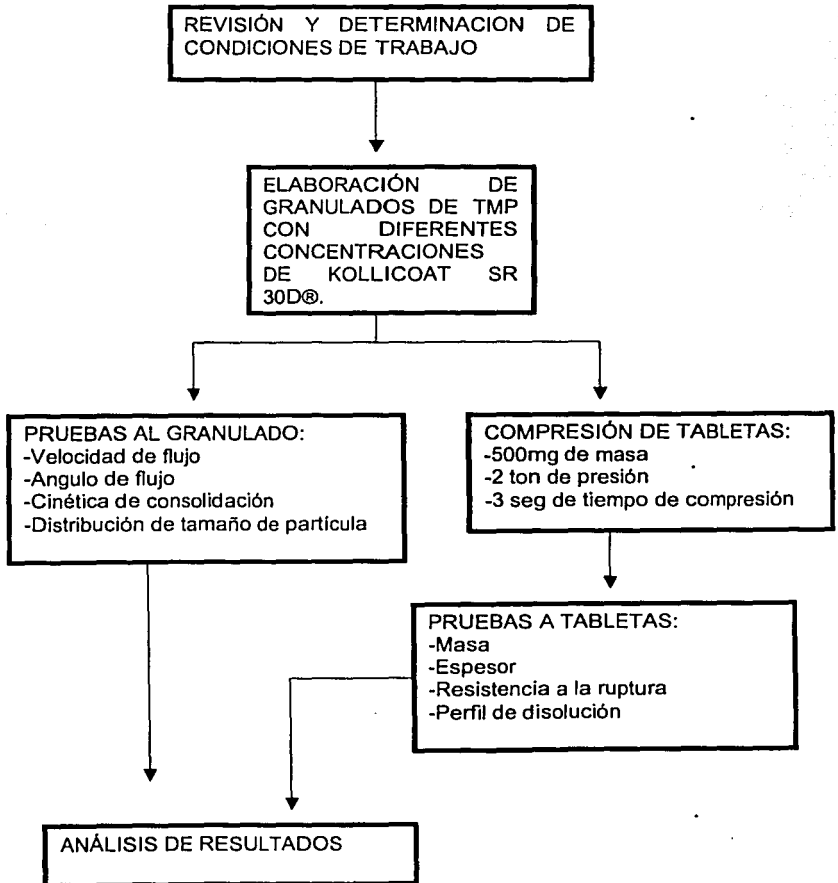
- ❖ Matriz y Punzón de acero inoxidable 7/10 (dimensiones de la matriz 10.08mm de diámetro y 22.03mm de longitud; dimensiones del punzón 10.06mm de diámetro)

Equipos e Instrumentos

- ❖ Balanza analítica OHAUS Plus®, modelo AP250D y modelo PG503-5;
Balanza granataria OHAUS Mettler Toledo®
- ❖ Sistema de purificación de agua Millipore RfOs®
- ❖ Mezclador de listones Erweka® -Apparatebau –GMBH
- ❖ Granulador oscilante Erweka®
- ❖ Horno de lecho estático Veco®.
- ❖ Mezclador de cilindro
- ❖ Compactador marca Vankel®, modelo 50-1000 con probeta de vidrio de 100ml.
- ❖ Analizador térmico Mettler Toledo® modelo HR73
- ❖ Flodex ® modelo 21-100-004 y disco de metal de 10mm
- ❖ Cronómetro
- ❖ Prensa Carver® Modelo C
- ❖ Vernier, calibrador DIGIMATIC, Mitutoyo®
- ❖ Disolutor Vankel® VK 7000
- ❖ Espectrofotómetro UV-Visible CARY 1E, Varian®.

2 PLAN SECUENCIAL DE TRABAJO

Cuadro 2. Plan secuencial de trabajo



3 MÉTODOS

3.1 FORMULA DE TABLETAS DE TRIMETOPRIM CON DIFERENTES PORCENTAJES DE SÓLIDOS DE KOLLICOAT SR 30D®

En base a investigación bibliográfica y considerando el objetivo del presente trabajo, se trabajaron tres granulados diferentes cuya diferencia principal fue el porcentaje de sólidos de Kollicoat SR 30D®, las fórmulas se presentan en la siguiente tabla:

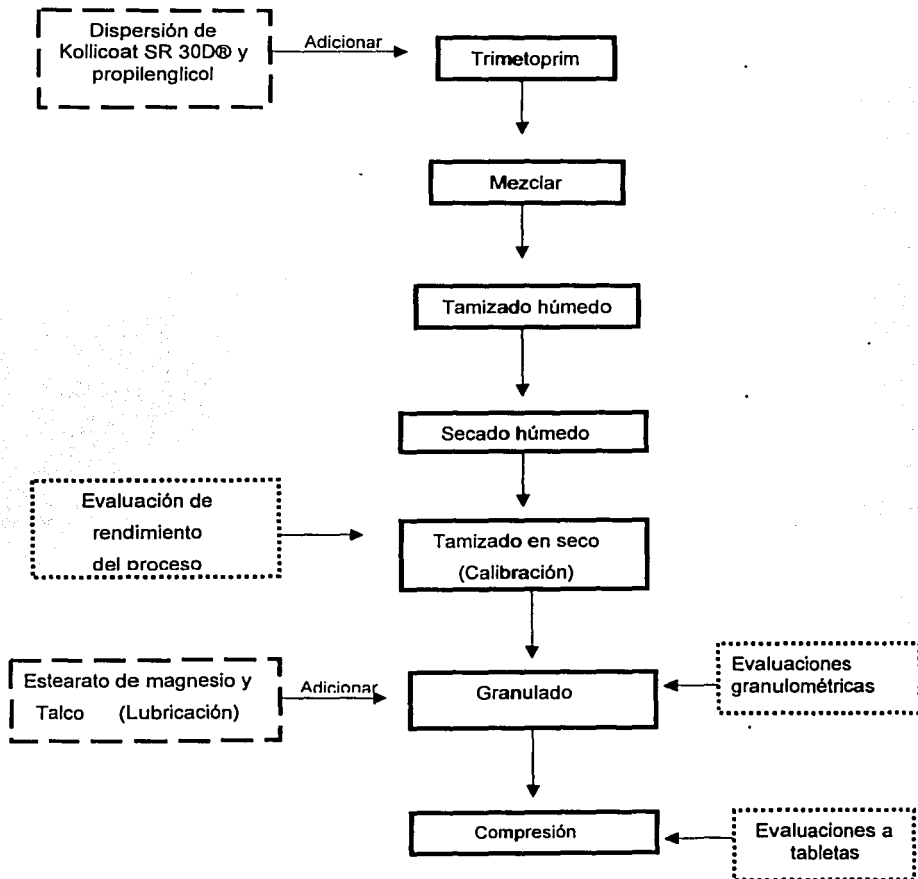
Tabla 1. Formulación de los granulados utilizados en el experimento

Categoría: PA/EV	Componentes de la tableta	10% de sólidos de Kollicoat SR 30D®	5% de sólidos de Kollicoat SR 30D®	2.5% de sólidos de Kollicoat SR 30D®	0.0 % de sólidos de Kollicoat SR 30D®
		(mg) por tableta	(mg) por tableta	(mg) por tableta	(mg) por tableta
PA	- Trimetoprim	500	500	500	500
E	- Kollicoat SR 30D®	187	88	43	0.0
E	- Propilenglicol	5% de la cantidad de Kollicoat SR 30D®	5% de la cantidad de Kollicoat SR 30D®	5% de la cantidad de Kollicoat SR 30D®	0.0
E	- Talco	2.80	2.65	2.59	2.52
E	- Estearato de magnesio	2.80	2.65	2.59	2.52

3.2 PROCESO DE ELABORACIÓN DE GRANULADOS

- Todas las operaciones de fabricación se efectuaron observando siempre las Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica.⁽²⁵⁾

3.3 DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA ELABORACIÓN DE TABLETAS DE TRIMETOPRIM CON KOLLOCOAT SR 30D®



El proceso de elaboración es el mismo para los tres granulados, sólo cambia la proporción de Kollicoat SR 30D® agregado

- Preparación de dispersión de Polivinil acetato

- a). En un vaso de precipitados que contenía Kollicoat SR 30D® se adicionó el propilenglicol.
- b) Se agitó hasta obtener una mezcla homogénea por tres minutos aproximadamente. (Se obtiene una solución lechosa).

Mezclado Húmedo

1. Se adicionó el Trimetoprim en el mezclador de listones.
2. Al mezclador de listones que contiene Trimetoprim, se adicionó la dispersión de Polivinil acetato, se mezcló por 10 minutos a 25 r.p.m.
3. Una vez lograda la homogeneización (fue necesario adicionar agua para completar el mojado del TMP) se retiró el producto del mezclador de listones y se colocó en una charola de acero inoxidable.

Tamizado Húmedo

4. La masa húmeda obtenida se pasó a través de una malla No. 8 de diámetro 2360 μ m en un granulador oscilante a 20 r.p.m. del motor del cabezal y se recibió el producto en una charola de acero inoxidable.

Secado Húmedo

5. Se secó el granulado húmedo en el horno de lecho estático a una temperatura de 35°C, por un tiempo de dos horas aproximadamente.

Calibración del Tamaño de Partícula

6. El granulado seco obtenido se pasó a través de una malla No. 20 de diámetro $840\mu\text{m}$ en el granulador oscilante a 20 r.p.m. y se recibió el producto en una charola de acero inoxidable.

- Evaluación del rendimiento del proceso de granulación

7. Se colocó el granulado en una bolsa de plástico identificadas de acuerdo al porcentaje de Kollicoat SR 30D® en el granulado.

Mezclado (Lubricación)

8. Se adicionó al mezclador de cubo el granulado, el Talco y el Estearato de magnesio y se mezcló durante 3 minutos a 25 r.p.m.

3.4 Compresión

9. Se pesaron con exactitud 200mg del granulado.
10. Se colocó el granulado dentro de la matriz (dimensiones 10.08mm de diámetro y 22.03mm de longitud) del punzón de manera manual.
11. Se procedió a comprimir la mezcla utilizando la prensa marca Carver a 2 toneladas de presión durante 3 segundos.
12. Se eyectó la tableta de la matriz.

3.5 EVALUACIONES GRANULOMÉTRICAS

Se realizaron las pruebas para cada granulado con 10%, 5% y 2.5% de sólidos de Kollicoat SR 30D®.

3.5.1- Tamaño y distribución de Partícula^(19, 20, 26)

La evaluación se realizó en un vibrador modelo RX-86, tipo Sieve Shaker® 4, equipado con un juego de tamices de número 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 y 100; apilados de forma descendente; se colocó en la parte superior 30g del

granulado, se realizó la determinación por triplicado y obteniendo el promedio, la duración de cada evaluación fue de 15 minutos.

3.5.2 REOLOGIA^(19,26)

3.5.2.1- Cinética de consolidación.⁽¹⁹⁾

Esta prueba se realizó en el compactador marca VankeI®, modelo 50-1000 con probeta de vidrio de 100ml . Se realizaron lecturas de volumen a 0, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 250, 350 y 500 golpes. Esta prueba se realizó tres veces para cada granulado.

Estos volúmenes permiten llevar a cabo el cálculo de:

3.5.2.2- Densidad

a) **Densidad aparente:** se determina con la siguiente fórmula

$$\rho_a = \frac{m}{V_{ap}}$$

donde

m = peso del granulado (g)

Vap = Volumen inicial del granulado(ml)

b) **Densidad compactada:** se determina con la siguiente fórmula

$$\rho_c = \frac{m}{V_{comp}}$$

donde

m = peso del granulado (g)

Vcomp = Volumen final del granulado (ml)

3.5.2.3 Índice de Hausner

El índice de Hausner expresa la relación entre la densidad aparente y compactada; se calcula de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$I.H = \frac{\rho_c}{\rho_a}$$

donde:

ρ_c = densidad compactada

ρ_a = densidad aparente

Este índice se emplea para evaluar el flujo y su interpretación es la siguiente: un índice mayor a 1.25 resulta de un polvo con pobre fluidez, conforme el valor se acerca a 1, la fluidez mejora hasta ser excelente.

Tabla 2 Calificación de acuerdo al índice de Hausner⁽⁸⁾

I.H (%)	FLUJO
I.H > 1.25	Pobre fluidez
1.25	Regular
1.18-1.19	Bueno
1.14	Muy bueno
1.1 - 1.09	Excelente

3.5.2.4 Índice de Carr

El índice de Carr se calcula mediante la siguiente fórmula

$$I.C = \frac{\rho_c - \rho_a}{\rho_c} \times 100$$

donde:

ρ_c = densidad compactada

ρ_a = densidad aparente

Este índice de igual manera se emplea para evaluar el flujo y su interpretación es la siguiente

Tabla 3. Calificación de acuerdo al índice de Carr⁽²⁾

5 - 15	Excelente
12 - 16	Bueno
18 - 21	Regular a Pasable
23 - 35	Pobre
33 - 38	Muy pobre
> 40	Sumamente pobre

3.5.2.5 Diferencia de $V_{10} - V_{500}$

$$V_{10} - V_{500}$$

Donde:

V_{10} = Volumen del granulado después de 10golpes

V_{500} = Volumen del granulado después de 500golpes

3.5.2.6 Velocidad de Flujo

En esta prueba se mide la capacidad intrínseca de los granulados para fluir "per se" a través de un orificio de un diámetro determinado, por efecto de la fuerza de gravedad. Esta prueba se determina por medio del equipo flodex®; Se colocó en la parte inferior del recipiente el disco de diámetro 10mm y en el recipiente se colocó el granulado (30g). El material fluyó a través del orificio del disco, con ayuda de un cronómetro se determina el tiempo en que el material es capaz de pasar por el orificio del disco. La velocidad de flujo se obtiene al dividir la cantidad de granulado entre el tiempo de flujo (g/seg). La determinación se realizó por triplicado.

3.5.2.7 Angulo de reposo (α)

Se define como el ángulo entre la horizontal y la pendiente de una pila de material. En esta prueba se colocaron 30g del granulado dentro del cilindro hueco cerrado de la parte inferior con el tapón de hule. El cilindro se retira cuidadosamente, dejando caer el material hacia el rededor dejando una pila del granulado sobre la superficie del tapón de hule. Se midió el ángulo(α) de esta pila con la ayuda de un dispositivo que tiene un transportador, evaluándose en tres puntos diferentes de la pila; esta prueba se realizó por triplicado.

Lantz y Schawartz (19) indican que hay varios factores que modifican el ángulo de reposo como el tamaño de partícula, la forma de la partícula y el contenido de humedad; pero los criterios que normalmente se marcan en literatura son los siguientes:

$\alpha > 60^\circ$ son polvos cohesivos

$\alpha < 25^\circ$ partículas no cohesivas

- Valores altos de α usualmente significan flujo pobre del material y las partículas son usualmente menores de 75 – 100 μ m.
- Valores bajos de α usualmente significan buenas propiedades de flujo y las partículas son usualmente mayores de 250 μ m.

Algunos autores indican que para la mayoría de los polvos farmacéuticos incluyendo a los granulados, el ángulo de reposo debería variar entre 25 y 45, con menores valores de α indicando mejores características. Cartensen (20) indica que ángulos de reposo de 28° - 42° constituyen un buen rango de trabajo para los materiales farmacéuticos.

3.6 EVALUACIONES A TABLETAS^(20,21,22)

3.6.1 *Variación de la masa*

Se realiza para una muestra de 10 tabletas, utilizando la balanza analítica marca OHAUS® Plus, modelo AP250D. (aunque estadísticamente no se trata pues es manual la compresión).

3.6.2 *Espesor*

Esta prueba se realizó para una muestra de 10 tabletas con el vernier calibrador DIGIMATIC, marca Mitutoyo®

3.6.3 *Resistencia a la ruptura*

Esta prueba fue determinada a 10 tabletas empleando compactador, marca Vander Kamp®, Modelo VK 200.

3.6.4 *Perfil de disolución*

Esta prueba se realizó para una muestra de 6 tabletas, en el disolutor marca Vankel® modelo VK 7000.

* CONDICIONES DE LA PRUEBA⁽²³⁾

- Medio de disolución: Ácido Clorhídrico (HCl) 0.01N
- Agitación: 50 rpm
- Temperatura: 37.5°C
- Volumen de medio de disolución 900ml
- Volumen de muestra: 5ml
- Numero de tabletas utilizadas: 6
- Tiempo de muestreo: durante las dos primeras horas cada 30 min y posteriormente cada hora hasta completar 50 horas

3.7 Análisis de Resultados⁽²⁴⁾

La obtención de los modelos matemáticos para las respuestas de evaluaciones a granulados y evaluaciones a tabletas, se llevó a cabo utilizando el programa estadístico computacional STATGRAPHICS® Plus 4.0.

***RESULTADOS
Y
DISCUSION***

V RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos para el presente estudio son los siguientes:

1 DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA.

El tamaño de las partículas de los granulados farmacéuticos es un factor decisivo para la serie total de sus cualidades. Las tablas 11 y 12 resumen los resultados obtenidos y están representados en el gráfico 1y 2. De acuerdo a estos resultados se observa que los tres granulados con diferentes porcentajes de Kollicoat SR 30D® tienen un comportamiento similar pues las curvas de distribución de frecuencias y la curva de distribución acumulada siguen el mismo comportamiento y tienen la misma amplitud, además se observa el mayor porcentaje de partículas retenidas estuvo en el corte de malla 10/20 (apertura promedio de 1420 μ m) esto indica que los tres granulados tienen una tendencia mayor por las partículas gruesas(\approx 1300 μ m) por lo tanto el proceso de calibración en la granulación no genera la formación de partículas finas.

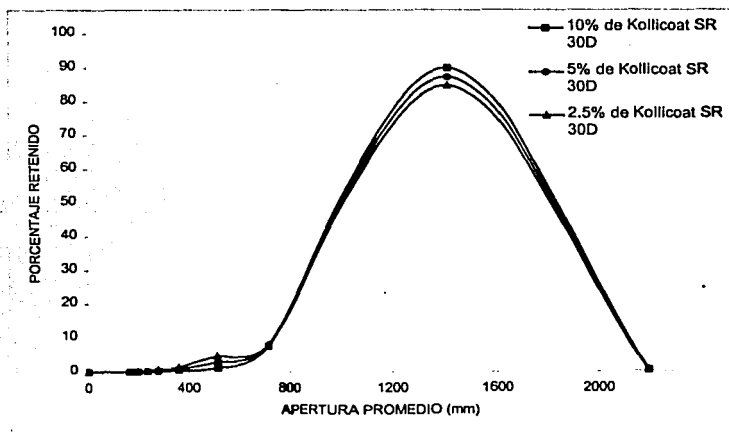


Gráfico 1. Distribución de tamaño de partícula de los diferentes granulados % retenido numérico

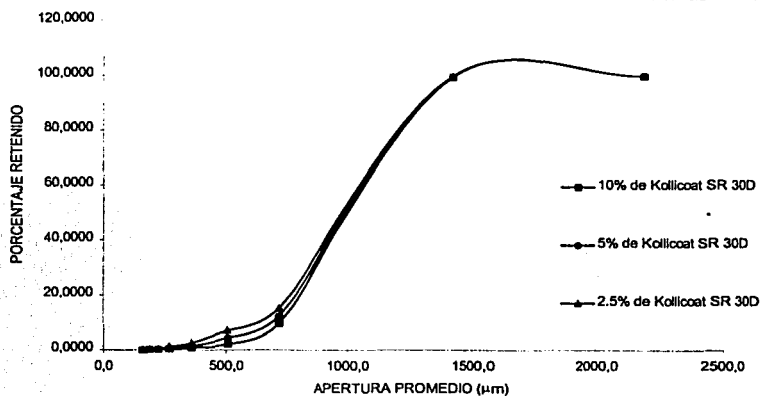


Gráfico 2. Distribución del tamaño de partícula de los diferentes granulados % acumulado numérico.

Tabla 4. Diámetro promedio de los granulados con diferentes porcentajes de Kollicoat SR 30D®

Diámetro Promedio de la partícula (µm) ⁽²⁷⁾	10% de Kollicoat SR 30D		
	1350	1326	1296

Sin embargo en el corte de malla en donde se retiene la mayor cantidad de granulado, existen diferencias las cuales se pueden apreciar al observar el gráfico 1 en donde se observa que incrementa el tamaño de partícula al aumentar la cantidad de Kollicoat SR 30D. Por lo tanto se aíslan los datos del corte de malla 10/20 (apertura promedio 1420µm) y se analizan obteniendo los siguientes resultados:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Examinando los datos mostrados en la tabla 13 los porcentajes de los granulados retenidos en el corte de malla 10/20 (apertura promedio $1420\mu\text{m}$), la tabla 5 (ANOVA) nos indica que al menos un par de medias es diferente por lo tanto existe diferencia significativa entre los diferentes porcentajes de Kollicoat SR 30D® (10%, 5% y 2.5%) adicionado a los granulados de Trimetoprim con respecto del tamaño de partícula en el corte de malla 10/20 apertura promedio $1420\mu\text{m}$, ya que se obtuvo un valor de P menor de 0.05, en un nivel de confianza del 95%. Por consiguiente la distribución de tamaño de partícula se ve afectada ante los cambios efectuados en el porcentaje de sólidos de Kollicoat SR 30D® en el granulado. Lo anterior se puede corroborar observando el grafico 3, el cual nos muestra que las medias del porcentaje de 2.5% y 10% son diferentes pues los intervalos de confianza no se intersectan. Al mismo tiempo se puede comprobar al examinar el diámetro promedio de los granulados (Tabla 4).

Tabla 5. Análisis de Varianza de la Distribución de Tamaño de Partícula para los Gránulos Retenidos en el corte de Malla 10/20 (apertura promedio $1420\mu\text{m}$)

Fuente de Variación	Suma de cuadrados	g.l	Cuadrado medio	F-calculada	Valor de P
Entre Grupos	3.33665	2	1.66832	5.29	0.0474
Dentro de Grupos	1.89288	6	0.315481		
Total	5.22953	8			

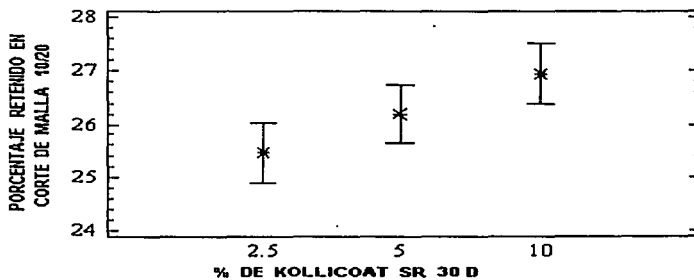


Gráfico 3. Comparación de medias e intervalos de diferencia Mínima significativa.

* Indica diferencia mínima significativa

CONTRASTE	DIFERENCIAS	+/- LÍMITES
2.5 - 5	-0.729333	1.12217
2.5 - 10	*-1.49133	1.12217
5 - 10	-0.762	1.12217

2 PROPIEDADES REOLOGICAS Y DE DENSIDAD DE LOS GRANULADOS

Las propiedades de flujo son importantes durante la manufactura de formas sólidas, ya que de esta depende la uniformidad del contenido.

Tabla 6 Resultados promedios de las propiedades reológicas, densidad y el diámetro promedio de las partículas.

Densidad Aparente (g/cm ³)	0.41 (1.47)*	0.45 (1.57)	0.42 (1.48)
Densidad Compactada (g/cm ³)	0.49 (2.35)	0.56 (2.36)	0.54 (3.32)
Indice de Compresibilidad (%)	16.51 (4.68)	18.81 (8.33)	22.18 (6.37)
Indice de Hausner	1.19 (0.83)	1.23 (2.49)	1.29 (1.61)
Velocidad de Flujo intrínseca (g / s)	4.95 (1.41)	5.31 (6.30)	5.0 (5.25)
Ángulo de Reposo (°)	46.11 (0.82)	45.77 (2.55)	56.66 (4.11)
Diferencia V ₁₀ -V ₅₀₀ (ml)	5.6	4.1	5.8

(* los valores entre paréntesis indican el CV de la prueba)

2.1 Ángulo de reposo

El gráfico 4 y tabla indica que no existe diferencia mínima significativa entre el ángulo de reposo de 5 y 10% de KOLLICOAT SR 30D en los granulados, sin embargo, se observa que el 2.5% si muestra diferencia con relación a los porcentajes mencionados anteriormente. Por lo tanto; si se reporta que constituyen un buen rango de trabajo para materiales farmacéuticos, ángulos de reposo que varían entre 25 y 45°, se puede decir que las granulaciones de 10 y 5% de KOLLICOAT SR 30D poseen propiedades de flujo adecuadas. Con respecto a la granulación del 2.5% KOLLICOAT SR 30D se observa que tiene un ángulo de reposo mayor esto indica que no cuenta con adecuadas propiedades de

flujo ya que se trata de un granulado muy cohesivo que esta constituido posiblemente por partículas que poseen una forma irregular (ver tabla6).

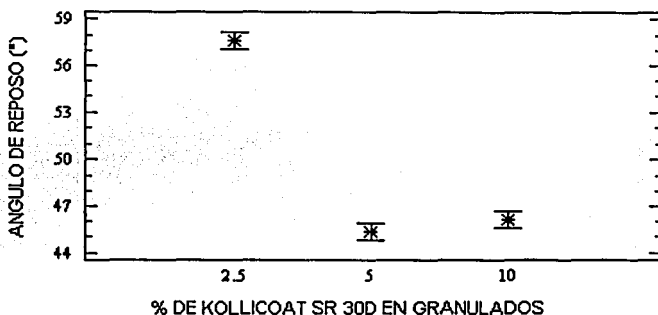


Gráfico 4 Comparación de medias e intervalos de diferencia Mínima significativa.

* Indica diferencia mínima significativa

CONTRASTE	DIFERENCIAS	+/- LÍMITES
2.5 - 5	*10.8867	3.04174
2.5 - 10	*10.5567	3.04174
5 - 10	-0.33	3.04174

2.2 Velocidad de flujo

El gráfico 5 indica que no hay diferencia significativa entre los diferentes porcentajes de Kollicoat SR 30D® (10%, 5% y 2.5%), con respecto de la velocidad de flujo, en un nivel de confianza del 95%. Por lo tanto la velocidad de flujo no se ve afectada ante los cambios efectuados en el porcentaje de sólidos de Kollicoat SR 30D® en los granulados. Generalmente se desea que los materiales de uso farmacéutico tengan un flujo mínimo de 10 g/s, sin embargo los tres granulados mostraron valores bajos ver Tabla(6) lo que indica que los granulados tienen una velocidad óptima, suficiente para que se lleve a cabo un llenado adecuado de matrices de 10mm de diámetro durante un proceso normal de compresión, ya que

este es el diámetro típico de tabletas elaboradas a partir de un granulado similar al trabajado en este trabajo.

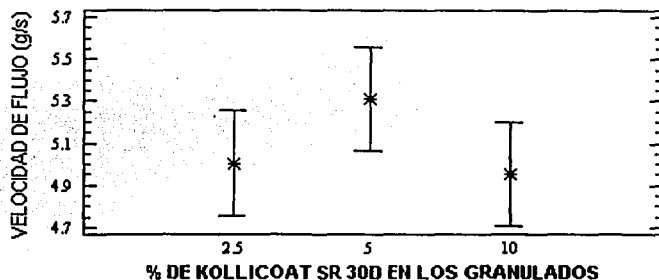


Gráfico 5. Comparación de medias e intervalos de diferencia mínima significativa.

* Indica diferencia mínima significativa

CONTRASTE	DIFERENCIAS	+/- LÍMITES
2.5 - 5	-0.3064	0.4974
2.5 - 10	0.0501	0.4974
5 - 10	0.3565	0.4974

2.3 Cinética de consolidación.

Durante el llenado de la matriz en una tableteadora, las partículas están en continuo movimiento, dentro de la matriz los granulados tienden a acomodarse una partícula junto a otra, esta etapa es conocida como acomodo aparente de partículas. La velocidad y facilidad con que las partículas se acomodan es una determinación importante para determinar si el granulado tenderá a formar tabletas laminadas o fracturadas debido al lento acomodo de partículas que presenta. La manera en que se rearreglan los granulados con diferentes porcentajes de Kollicoat SR 30D® se muestran en el siguiente gráfico(6):

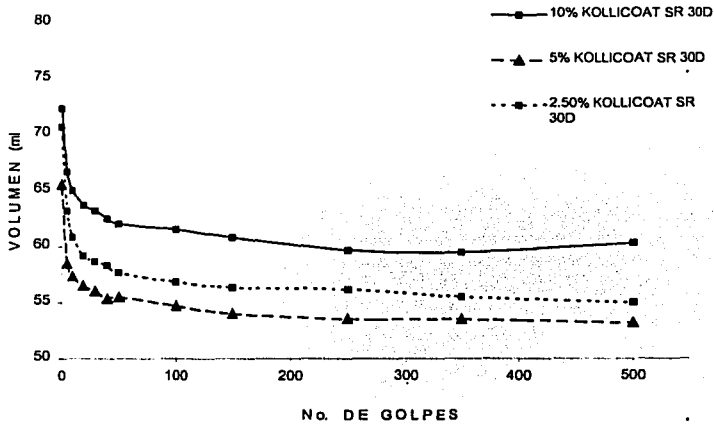


Grafico 6. Arreglo de las partículas

Para obtener la pendiente los datos de cinética de consolidación, se ajustaron estos a una línea recta; aplicando a los datos de volumen la ecuación propuesta por Takiuddin (1977)⁽²⁰⁾:

$$[(V - V_{\infty}) / (V_0 - V_{\infty})]^4 \dots\dots\dots(\text{ec. 1})$$

Donde:

V_0 = volumen inicial del granulado

V = volumen después de n asentamientos

V_{∞} = Volumen final del granulados

En el gráfico 7 se encuentra representado el $[(V - V_{\infty}) / (V_0 - V_{\infty})]^4$ (20) contra el número de golpes, la pendiente representa a la velocidad de consolidación.

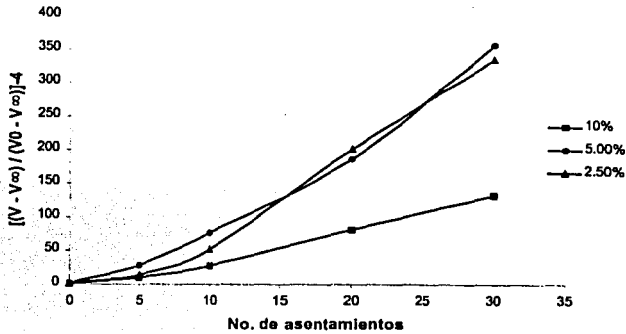


Grafico 7 Cinética de consolidación de granulados.

Las constantes de velocidad de consolidación que se muestran en la tabla 7 se obtuvo a partir de los volúmenes registrados durante la cinética de consolidación, de los datos correspondientes a 0, 5, 10, 20, 30 golpes.

Al analizar las constantes de Velocidad de consolidación de tabla 7, de los diferentes granulados, se observa que el granulado con 10% de Kollicoat SR 30D® se reacomoda con mayor velocidad, seguida del granulado con 5% de Kollicoat SR 30D® y por último el granulado con 2.5% de Kollicoat SR 30D®

Tabla 7. Valores de constantes de velocidad de consolidación para todos los granulados

10	4.5692	98.2109
5	11.8838	97.2454
2.5	11.7683	96.8644

Los siguientes índices son valores empíricos que ayudan a predecir las características de flujo de los granulados de una formulación, para prever posibles fallas durante la manufactura de comprimidos.

2.4 Índice de Hausner

El gráfico 8 indica que no existe diferencia mínima significativa entre el valor de Índice de Hausner de los granulados de 5 y 10% de KOLLICOAT SR 30D, pero se observa que el valor de Índice de Hausner del granulado del 2.5% sí muestra diferencia con relación a los porcentajes mencionados anteriormente. Entonces esto indica que los granulados con 10 y 5% de Kollicoat SR 30D® de acuerdo a los parámetros de la tabla 2, tienen buenas propiedades de flujo, mientras el granulado con 2.5% de Kollicoat SR 30D tiene pobres propiedades de flujo.

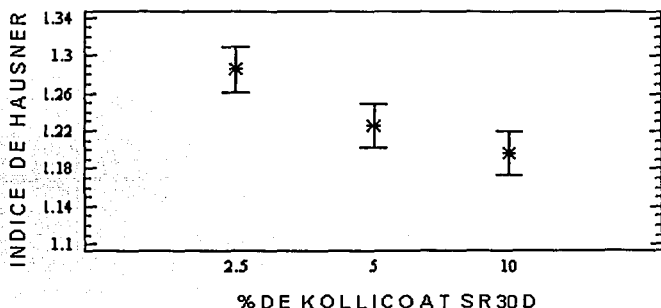


Gráfico 8. Comparación de medias e intervalos de diferencia Mínima significativa.

* Indica diferencia mínima significativa

CONTRASTE	DIFERENCIAS	+/- LÍMITES
2.5 - 5	*0.0593	0.0469
2.5 - 10	*0.0880	0.0469
5 - 10	0.0287	0.0469

2.5 Índice de Carr

El gráfico 9 indica que no existe diferencia mínima significativa entre el valor de Índice de Compresibilidad de los granulados de 5 y 10% de KOLLICOAT SR 30D, pero se observa que el valor del Índice en el granulado del 2.5%, si muestra diferencia con relación a los porcentajes mencionados anteriormente. Entonces esto permite comprobar que los granulados con 10 y 5% de Kollicoat SR 30D de acuerdo a los parámetros de la tabla 3, tienen buenas propiedades de flujo, entre tanto el granulado con 2.5% de Kollicoat SR 30D presenta propiedades regulares.

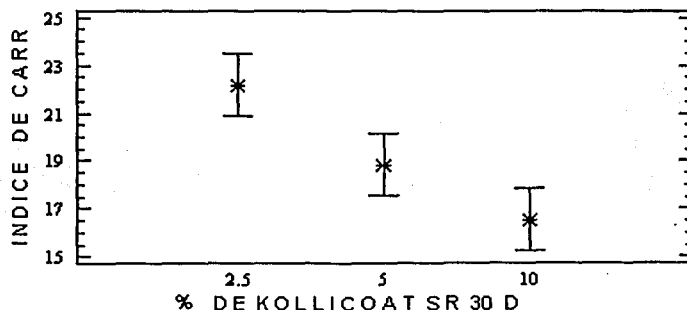


Gráfico 9. Comparación de medias e intervalos de diferencia Mínima significativa.

* Indica diferencia mínima significativa

CONTRASTE	DIFERENCIA	+/- LÍMITES
2.5 - 5	*3.366	2.5916
2.5 - 10	*5.669	2.5916
5 - 10	2.303	2.5916

2.6 DIFERENCIA DE $V_{10} - V_{500}$

Finalmente el valor de la diferencia de $V_{10} - V_{500}$ nos permite saber si el granulado presentará un buen flujo en la tolva de alimentación, esta diferencia debe ser menor de 20ml. Para los tres granulados elaborados con diferentes porcentajes de Kollicoat SR 30D® el valor de esta resultó menor de 20ml, por lo

tanto los granulados son capaces de fluir a través de la tolva de alimentación hacia la matriz de la tableteadora.

3 PROPIEDADES DE TABLETAS

3.1 Espesor

En el gráfico 10, se muestra que el espesor de las tabletas se encuentran dividido en dos grupos el primero contiene a las tabletas de Trimetoprim que contienen el 0 y 10% de Kollicoat SR 30D® y el segundo a las tabletas que contienen el 2.5 y 5% de Kollicoat SR 30D® en el primer grupo se muestra que no existe diferencia mínima significativa entre los valores de espesor y el segundo muestra que no hay diferencia entre 0 y 10% de KOLLICOAT SR 30D, pero se puede observar que si existe diferencia significativa entre el grupo 1 y 2, por lo tanto, el espesor de las tabletas (tabla 22) si se ve afectado ante los cambios efectuados en el porcentaje de sólidos de Kollicoat SR 30D®. Sin embargo las variaciones son mínimas debido a que estas se presentan en un rango de 0.2 mm, los cuales no se aprecian visualmente.

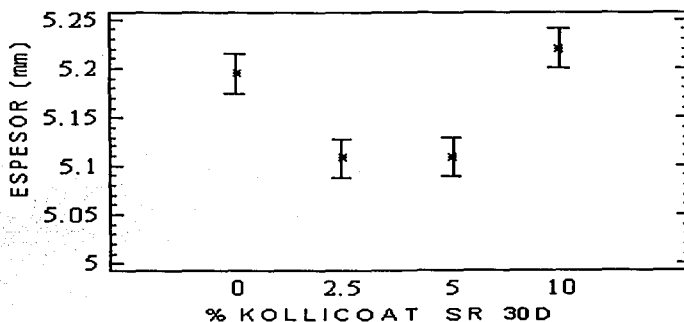


Gráfico 10. Comparación de medias e intervalos de diferencia Mínima significativa

* Indica diferencia mínima significativa

CONTRASTE	DIFERENCIA	+/- LÍMITES
0 - 2.5	*0.087	0.0405
0 - 5	*0.086	0.0405
0 - 10	-0.025	0.0405
2.5 - 5	-0.001	0.0405
2.5 - 10	*-0.112	0.0405
5 - 10	*-0.111	0.0405

3.2 Resistencia a La Ruptura

El gráfico 11 muestra que la resistencia a la ruptura en tabletas de TMP sin la presencia de Kollicoat es menor, con respecto a tabletas que lo contienen. Por lo tanto podemos decir que el uso de Kollicoat provoca el incremento en la resistencia a la ruptura en las tabletas de TMP como lo demuestran los datos con una concentración de 10%. Al mismo tiempo se indica que a medida que se incrementa el porcentaje de Kollicoat la resistencia a la ruptura se ve aumentada, (tabla 23), esto lo podemos atribuir al tamaño que presentan las partículas como lo indican los diámetros promedios (ver tabla 6), formando así gránulos más consistentes y por lo tanto tabletas de mayor resistencia a la ruptura.

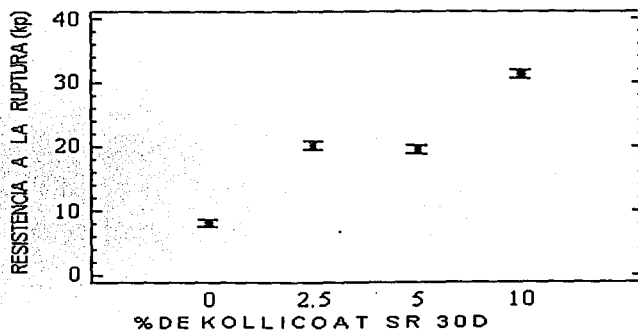


Gráfico 11. Comparación de medias e intervalos de diferencia Mínima significativa

* Indica diferencia mínima significativa

CONTRASTE	DIFERENCIA	+/- LÍMITES
0 - 2.5	*-23.21	1.4029
0 - 5	*-12.03	1.4029
0 - 10	*-11.42	1.4029
2.5 - 5	*11.18	1.4029
2.5 - 10	*11.79	1.4029
5 - 10	0.61	1.4029

3.3 Disolución

Los perfiles de disolución obtenidos para las tabletas de Trimetoprim con diferentes porcentajes de Kollicoat SR 30D® están representados en el siguiente gráfico (12):

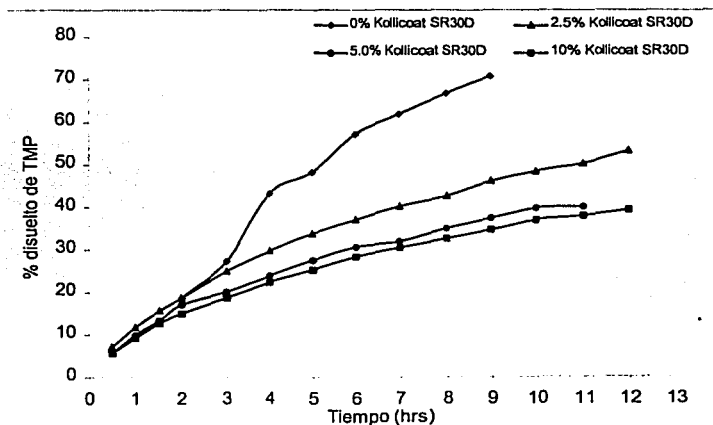


Gráfico 12. Perfiles de disolución de tabletas de Trimetoprim con diferentes porcentajes de Kollicoat SR 30D®

Los perfiles de disolución se ajustaron al siguiente modelo:

- MODELO DE LA RAIZ CUADRADA DE HIGUCHI

$$m_0^{1/2} - m^{1/2} = k \sqrt{t} \dots\dots\dots \text{Ecuación (2)}$$

La ecuación de la raíz cuadrada de Higuchi describe la liberación a partir de sistemas donde el fármaco sólido está disperso en una matriz insoluble, y la velocidad de liberación del fármaco está relacionado a la velocidad de difusión del principio activo.

Los datos de perfil de disolución ajustados al modelo se representan en el siguiente gráfico(13):

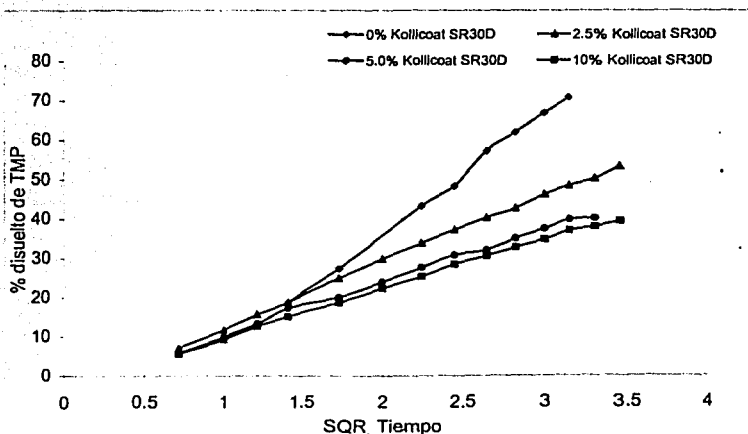


Gráfico 13 Perfiles de disolución ajustados al modelo de la raíz cuadrada de Higuchi.

Para demostrar que los perfiles de disolución de ajustan al modelo de la raíz cuadrada de Higuchi, estadísticamente se deben cumplir algunos parámetros como son:

- Al establecer dos hipótesis, se calcula un estadístico de contraste, y se toma la decisión de aceptar la hipótesis alterna (H_a) y de rechazar la hipótesis nula H_0 .
- Obtener un coeficiente de determinación (R^2) no menor de 95%

Hipótesis

H_0 = El modelo de la raíz cuadrada de Higuchi no describe el comportamiento de disolución de tabletas de TMP con Kollicoat SR 30D

H_a = El modelo de la raíz cuadrada de Higuchi describe el comportamiento de disolución de tabletas de TMP con Kollicoat SR 30D

Resultado obtenido: R^2 . 0.9985

A partir de los datos obtenidos en la prueba de disolución (tabla 24) se estableció un modelo teórico matemático que pretende explicar la disolución desde un punto de vista cuantitativo. El modelo de la raíz cuadrada de HIGUCHI describe a la disolución de tabletas de TMP con Kollicoat SR 30D® (Ecuación 2). Esto se demuestra examinando la tabla 8, en donde se muestra que tiene un valor de P menor de 0.05 lo cual indica que se acepta la hipótesis H_a , y además cuenta con un coeficiente de determinación de 0.9985, este indica que aproximadamente el 99.85% de la variación total de los valores del porcentaje disuelto de TMP es explicada por la regresión.

Tabla 8. Regresión Lineal de % Disuelto y Raíz Cuadrada del Tiempo

FACTOR	SUMA DE CUADRADOS	g.l	CUADRADOS MEDIOS	F-CALCULADA	Valor de P
MODELO	12258.2	7	1751.16	3955.84	0.0000
RESIDUAL	18.1498	41	0.44267		
TOTAL	12276.3				

Todas la F-calculadas están basadas en los residuales medios del cuadrado del error. La tabla de 9 muestra que el valor de P es menor de 0.05, esto indica que existe diferencia significativa entre la raíz cuadrada del tiempo y el Porcentaje de Kollicoat SR 30D® (10%, 5% y 2.5%) con respecto del modelo establecido anteriormente. Por consiguiente modelo de disolución de tabletas de TMP se ve afectada ante los cambios efectuados en la raíz cuadrada del tiempo y el Porcentaje de Kollicoat SR 30D®.

Tabla 9. Análisis de Varianza para el Modelo de Disolución Establecido

Fuente de Variación	Suma de cuadrados	g.l	Cuadrado medio	F-calculada	Valor de P
EFFECTOS PRINCIPALES					
- SQR. HORAS	8019.47	13	616.882	30.39	0.0000
- % KOLLIKOAT	2382.82	3	794.274	39.13	0.0000
RESIDUAL	649.496	32	20.2968		
Total	649.496	48			

Se elaboraron tabletas de TMP sin Kollicoat SR 30D bajo las mismas condiciones (concentración de lubricantes, masa (500mg), fuerza de compresión 2ton de presión y por 3seg de tiempo de compresión), con la finalidad de establecer con que velocidad se disuelve el TMP y poder tomarlo como referencia, para así determinar si el Kollicoat SR 30D® permite modificar la liberación de TMP. Los valores de la tabla 10 fueron obtenidos de las ecuaciones obtenidas en el ajuste del modelo. La pendiente es un indicativo de la velocidad de liberación o sea la constante de disolución. Entonces podemos observar que las tabletas que no contienen Kollicoat SR 30D, liberan entre 15 miligramos de TMP por mililitro por cada hora, más que las tabletas que contienen diferentes porcentajes de Kollicoat SR 30D®, por otro lado se muestra que a medida que se incrementa la cantidad de agente aglutinante disminuye la velocidad de liberación de Trimetoprim.

Tabla 10. Constantes de Disolución de Tableta de TMP con diferentes Porcentajes de Kollicoat SR 30D.

KOLLIKOAT SR30D	pendiente CONSTANTE DE DISOLUCION (mg/ml)hr
10	12.4144
5.0	13.3938
2.5	16.7928
0.0	30.4622

La prueba de liberación se llevó a cabo empleando seis tabletas de TMP con diferentes porcentajes de Kollicoat SR 30D® (0,2,5,5 y 10%). Esta prueba sirvió para estimar la capacidad de las tabletas como sistema para prolongar la liberación.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- De acuerdo a las evaluaciones de distribución de tamaño de partícula, diámetro promedio de los granulados y de resistencia a la ruptura de las tabletas, se establece que a medida que se incrementa el porcentaje de Kollicoat SR 30D® en los granulados se ven aumentadas dichas propiedades.
- El granulado con 2.5% de Kollicoat SR 30D® muestra pobres propiedades de flujo esto se le atribuye al tamaño de partícula y a la forma de los gránulos, sin embargo si es necesario utilizar este porcentaje en la elaboración de tabletas de TMP guiados por sus características de liberación, lo más conveniente es adicionar a la formulación otro tipo de excipiente como un deslizante para mejorar estas propiedades.
- El Kollicoat SR 30D® influye de manera fundamental para la uniformidad de tamaño de partícula del gránulo y la adecuada dureza de éste, para la facilidad de compresión por sus propiedades reológicas y calidad general de las tabletas.
- Siendo el Kollicoat SR 30D® un agente filmógeno; el presente estudio permitió utilizarlo como aglutinante en la formulación, demostrando así que se ve disminuida la velocidad de disolución en las tabletas si se agrega en concentraciones crecientes (2.5, 5.0 y 10%).

REFERENCIAS

REFERENCIA

- (1) Henning Gjelstrup Kristensen, and, Torben Shaefer. "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology". Vol 7. USA. (1993). pp.121-125.
- (2) Luis Estrada. Seminario de Tecnología Farmacéutica. Asociación Farmacéutica Mexicana. 1997
- (3) Sheth Bhogi B., Bandelin Fred J. And Shangraw Raalph F., "Compressed Tablets" en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volumen 1, Ed. Hercert A. Lieberman y Leon Lachman, Marcel Dekker, Inc. New York.
- (4) Narváez Alvarez Mariela. "Elaboración de un sistema computacional multimedia sobre disolución de polvos y tabletas". TESIS. Q.F.B. UNAM. FES-Cuautitlan. 2000. pp. 38-41.
- (5) Informaciones Técnicas. ME 396 s. (EMC). Kollicoat® SR 30 D. BASF Aktiengesellschaft. Septiembre 1999. Alemania. pp. 4-7, 14.
- (6) Ganem R. A, Quintanar G. D. "Tecnología de la Liberación Controlada". Pharmaceutical Thechnology. Marzo-abril. 1999. pp.44-47.
- (7) FMC. " Problem Solver and Reference Manual". 1984
- (8) Sheth Bhogi B., Bandelin Fred J. And Shangraw Raalph F., "Compressed Tablets" en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volumen 1, Ed. Hercert A. Lieberman y Leon Lachman, Marcel Dekker, Inc. New York.

- (18) Lantz Russell J. and Swartz Joseph B.; "Mixing" en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets; Volumen 2, Editado por Lieberman y Lachman; Marcel Dekker; New York.
- (19) Cartensen J.T. "Solid Pharmaceutics: Mechanical properties and Rate Phenomena". Academic Press, New York, 1980. pp. 189-191
- (20) García García E. "Caracterización del Quitosan como excipiente de Compresión Directa". TESIS. Q.F.B. UNAM. FES-Cuautitlan. 1998. pp.26-35, 37-41.
- (21) Sánchez Chacon M., Mendoza Nieto R. "Pharmatose DCL-15® y Cellactose® Nuevas Opciones en Compresión Directa de Tabletas". TESIS. Q.F.B. UNAM. FES-Cuautitlan. 2001. pp. 33-36.
- (22) Jiménez Orozco E. "Estudio del Proceso de Manufactura por Granulación Húmeda de un Antiinflamatorio Hecho en un Sistema de Lecho Fluido". TESIS. Q.F.B. UNAM. FES-Cuautitlan. 1993. pp. 42-50
- (23) USP 23 . NF. 18. USA. 1995. pp.1603
- (24) "Statgraphics® Plus". Standar Edition. Manugistics. Version 4. USA. 1998.
- (25) NOM-059-SSA1-93. <http://www.ssa.gob.mx/nom/059ssa13.html>. Consulta 14 de diciembre del 2001.
- (26) Voigt R. Habil. "Tratado de Tecnología Farmacéutica". 3ª. ed. Editorial Acribia. España. 1982. pp.66-71, 97, 111.
- (27) Parrot E. L. "Pharmaceutical Technology". 3a. ed. Burgess Publishing Company. USA. 1970. pp 1-13.

ANEXOS

ANEXO A.

TAMAÑO Y DISTRIBUCIÓN DE PARTICULA.

Tabla 11. Resultados de distribución de Tamaño de Partícula de los diferentes granulados (% Retenido numérico)

Apertura Promedio μm	10% de Kollicoat SR 30D®	5% de Kollicoat SR 30D®	2.5% de Kollicoat SR 30D®
2190.0	0.5022	0.5076	0.2218
1420.5	89.8397	87.2589	84.7159
718.0	7.4991	7.8522	7.9515
507.5	1.3123	3.0065	4.7372
358.5	0.4278	0.7730	1.2988
273.5	0.2633	0.3921	0.7598
230.0	0.0822	0.1311	0.1952
193.5	0.0500	0.0555	0.0843
163.0	0.0133	0.0167	0.0277
0	0.0111	0.0078	0.0089

Tabla 12 Resultados de distribución de Tamaño de Partícula de los diferentes granulados.(% Acumulado numérico)

Apertura Promedio μm	10% de Kollicoat SR 30D®	5% de Kollicoat SR 30D®	2.5% de Kollicoat SR 30D®
2190.0	100.0010	100.0014	100.0011
1420.5	99.4988	99.4938	99.7793
718.0	9.6591	12.2349	15.0634
507.5	2.1600	4.3827	7.1119
358.5	0.8477	1.3762	2.3747
273.5	0.4199	0.6032	1.0759
230.0	0.1566	0.2111	0.3161
193.5	0.0744	0.0800	0.1209
163.0	0.0244	0.0245	0.0366

Tabla 13 Porcentaje de Granulados Retenidos en el Corte de Malla 10/20 apertura promedio 1420 μ m

Porcentaje de Kollicoat SR 30D®	Porcentaje de Granulados Retenidos en el Corte de Malla 10/20 (1420 μ m)
10.0	26.234
10.0	27.501
10.0	27.118
5.0	25.743
5.0	26.004
5.0	26.820
2.5	25.431
2.5	25.930
2.5	25.018

ANEXO B

REOLOGIA CARACTERÍSTICAS REOLOGICAS Y DE DENSIDAD DE GRANULACIONES

Tabla 14. Resultados de la Cinética de consolidación de los tres granulados con diferentes porcentajes de KOLLICOAT SR 30D®

GOLPES	Cinética de Consolidación (ml)		
	10% de Kollicoat SR 30D®	5% de Kollicoat SR 30D®	2.5% de Kollicoat SR 30D®
0	ml 72.3333	ml 65.5000	ml 70.6667
5	66.6667	58.5000	63.1667
10	65.0000	57.3333	60.8333
20	63.6667	56.5000	59.1667
30	63.1667	56.0000	58.6667
40	62.5000	55.3333	58.3333
50	62.0000	55.5000	57.6667
100	61.5000	54.6667	56.8333
150	60.8333	54.0000	56.3333
250	59.6667	53.5000	56.1667
350	59.5000	53.5000	55.5000
500	59.3333	53.1667	55.0000

Tabla 15. Resultados de Densidad Aparente

PORCENTAJE DE COLAPSO RUBO	DENSIDAD APARENTE g/ml
10.0	0.4202
10.0	0.4186
10.0	0.4089
5.0	0.4656
5.0	0.4580
5.0	0.4512
2.5	0.4196
2.5	0.4317
2.5	0.4226

Tabla 16. Resultados de Densidad Compactada

PORCENTAJE DE COLAPSO RUBO	DENSIDAD APARENTE g/ml
10.0	0.5050
10.0	0.5050
10.0	0.4847
5.0	0.5663
5.0	0.5772
5.0	0.5506
2.5	0.5310
2.5	0.5661
2.5	0.5406

Tabla 17. Resultados de Índice de Carr

PORCENTAJE DE KOLICOAT SI: x100	ÍNDICE DE CARR
10.0	16.79
10.0	17.11
10.0	15.64
5.0	17.78
5.0	20.62
5.0	18.05
2.5	20.98
2.5	23.74
2.5	21.83

Tabla 18 Resultados de Índice de Hausner

PORCENTAJE DE KOLICOAT SI: x100	ÍNDICE DE HAUSNER
10.0	1.20
10.0	1.21
10.0	1.19
5.0	1.20
5.0	1.26
5.0	1.22
2.5	1.27
2.5	1.31
2.5	1.28

Tabla 19. Resultados de Velocidad de Flujo intrínseca

VELOCIDAD DE FLUJO (DE)	PORCENTAJE DE COLICION SENSIBLE
5.0348	10.0
4.9105	10.0
4.9169	10.0
5.6727	5.0
5.0126	5.0
5.2465	5.0
4.7444	2.5
5.2699	2.5
4.9983	2.5

Tabla 20. Resultados de Angulo de Reposo

VELOCIDAD DE FLUJO (DE)	ANGULO DE REPOSO (GR)
10.0	46.33
10.0	46.33
10.0	45.67
5.0	45.67
5.0	44.67
5.0	47.00
2.5	58.33
2.5	54.00
2.5	57.67

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO C

CARACTERÍSTICAS DE TABLETAS

Tabla 21 . Resultados de Variación de Peso

Nº de Tableta	VARIACION DE PESO DE TABLETAS DE T.M.E. CON DIFERENTES FORMAS Y DE D.E. (K) = (G) / (S) < 1000			
	10%	5%	2.50%	0%
1	497.3	497.0	498.9	499.8
2	499.7	498.6	498.8	497.6
3	499.5	497.5	499.7	497.9
4	498.5	499.5	497.7	498.2
5	499.8	498.6	497.3	497.4
6	498.2	497.4	498.5	499.5
7	497.2	499.1	498.8	498.9
8	496.4	498.4	499.6	497.5
9	498.9	498.9	497.5	498.4
10	498.1	499.3	498.9	499.9
media	498.4	498.4	498.6	498.5
CV	0.23	0.2	0.17	0.19

Tabla 22 . Resultados de Espesor

Nº de Tableta	ESPESOR DE TABLETAS DE T.M.E. (K) / DIFERENTES FORMAS Y D.E. (G) / (S) (K) = (G) / (S) < 1000			
	10%	5%	2.50%	0%
1	5.24	5.22	5.11	5.16
2	5.37	5.16	5.10	5.16
3	5.22	5.05	5.10	5.23
4	5.22	5.17	5.07	5.22
5	5.20	5.05	5.09	5.20
6	5.18	5.08	5.15	5.22
7	5.18	5.07	5.10	5.18
8	5.21	5.09	5.08	5.21
9	5.20	5.08	5.12	5.21
10	5.18	5.12	5.16	5.16
media	5.2	5.1	5.1	5.2
CV	1.08	1.12	0.56	0.53

Tabla 23. Resultados de Resistencia Política

Nº de Tableta	RESISTENCIA A LA DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE TIRAJOS DIFERENTES PORCENTAJE DE KOLLE			
	10%	5%	2.50%	0%
1	29.8	17.1	18.3	7.1
2	33.3	21.1	19.4	7.4
3	30.0	18.4	19.6	7.7
4	29.3	20.8	20.4	9.8
5	30.1	18.9	19.3	9.0
6	33.0	20.3	22.6	7.8
7	34.6	22.8	19.3	8.1
8	30.8	16.1	21.9	8.5
9	30.6	19.8	19.4	8.1
10	31.9	20.2	21.4	7.8
media	31.3	19.6	20.2	8.1
CV	5.65	10.12	6.81	9.77

Tabla 24. Resultados de Disolución

Tiempo (min)	Disolución (%)		
	0.5%	1.0%	2.5%
2.0	1.41	18.61	0.0
3.0	1.73	27.31	0.0
5.0	2.24	43.17	0.0
6.0	2.45	48.23	0.0
7.0	2.65	57.17	0.0
8.0	2.83	61.87	0.0
9.0	3.00	66.75	0.0
10.0	3.16	70.75	0.0
0.5	0.71	7.03	2.5
1.0	1.00	11.68	2.5
1.5	1.22	15.53	2.5
2.0	1.41	18.64	2.5
3.0	1.73	24.91	2.5
4.0	2.00	29.75	2.5
5.0	2.24	33.75	2.5
6.0	2.45	37.11	2.5
7.0	2.65	40.22	2.5
8.0	2.83	42.54	2.5

Tabla 24. Resultados de Disolución (CONTINUACIÓN)

TIEMPO (h)	SQR (TIEMPO)	PORCENTAJE (h) (SQR)	PORCENTAJE (h) (SQR)
9.0	3.00	46.04	2.5
10.0	3.16	48.30	2.5
11.0	3.32	50.12	2.5
12.0	3.46	53.22	2.5
0.5	0.71	5.62	5.0
1.0	1.00	9.85	5.0
1.5	1.22	13.23	5.0
2.0	1.41	17.11	5.0
3.0	1.73	20.03	5.0
4.0	2.00	23.92	5.0
5.0	2.24	27.59	5.0
6.0	2.45	30.69	5.0
7.0	2.65	31.99	5.0
8.0	2.83	34.92	5.0
9.0	3.00	37.34	5.0
10.0	3.16	39.68	5.0
11.0	3.32	40.01	5.0
0.5	0.71	5.56	10.0
1.0	1.00	9.23	10.0
1.5	1.22	12.59	10.0
2.0	1.41	14.99	10.0
3.0	1.73	18.64	10.0
4.0	2.00	22.29	10.0
5.0	2.24	25.30	10.0
6.0	2.45	28.38	10.0
7.0	2.65	30.44	10.0
8.0	2.83	32.61	10.0
9.0	3.00	34.62	10.0
10.0	3.16	36.87	10.0
11.0	3.32	37.87	10.0
12.0	3.46	39.28	10.0

ANEXO D

RESULTADOS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

ANÁLISIS DE CORTE DE MALLA 10/20

One-Way ANOVA - porc_rete by kollicoat
ANOVA Table for porc_rete by kollicoat

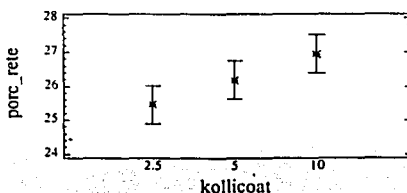
Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Between groups	3.33665	2	1.66832	5.29	0.0474
Within groups	1.89288	6	0.315481		
Total (Corr.)	5.22953	8			

The StatAdvisor

The ANOVA table decomposes the variance of porc_rete into two components: a between-group component and a within-group component. The F-ratio, which in this case equals 5.28819, is a ratio of the between-group estimate to the within-group estimate. Since the P-value of the F-test is less than 0.05, there is a statistically significant difference between the mean porc_rete from one level of kollicoat to another at the 95.0% confidence level. To determine which means are significantly different from which others; select Multiple Range Tests from the list of Tabular Options.

Means and 95.0 Percent LSD Intervals



Multiple Range Tests for porc_rete by kollicoat

Method: 95.0 percent LSD

kollicoat	Count	Mean	Homogeneous Groups
2.5	3	25.4597	X
5	3	26.189	XX
10	3	26.951	X

Contrast	Difference	+/- Limits
2.5 - 5		
2.5 - 10	1.12217	
5 - 10	1.12217	

* denotes a statistically significant difference.

The StatAdvisor

This table applies a multiple comparison procedure to determine which means are significantly different from which others. The bottom half of the output shows the estimated difference between each pair of means. An asterisk has been placed next to 1 pair, indicating that this pair shows a statistically significant difference at the 95.0% confidence level. At the top of the page, 2 homogenous groups are identified using columns of X's. Within each column, the levels containing X's form a group of means within which there are no statistically significant differences. The method currently being used to discriminate among the means is Fisher's least significant difference (LSD) procedure. With this method, there is a 5.0% risk of calling each pair of means significantly different when the actual difference equals 0.

ANGULO DE REPOSO

One-Way ANOVA - angulo_reposo by Kollicoat
 Analysis Summary
 Dependent variable: angulo_reposo
 Factor: Kollicoat
 Number of observations: 9
 Number of levels: 3

ANOVA Table for angulo_reposo by Kollicoat

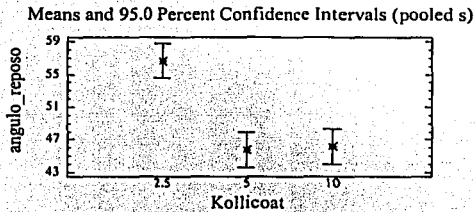
Analysis of Variance					
Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Between groups	230.072	2	115.036	49.63	0.0002
Within groups	13.9075	6	2.31791		
Total (Corr.)	243.979	8			

The StatAdvisor

The ANOVA table decomposes the variance of angulo_reposo into two components: a between-group component and a within-group component. The F-ratio, which in this case equals 49.6291, is a ratio of the between-group estimate to the within-group estimate.

Since the P-value of the F-test is less than 0.05, there is a statistically significant difference between the mean angulo_reposo from one level of Kollicoat to another at the 95.0% confidence level. To determine which means are significantly different from which others, select

Multiple Range Tests from the list of Tabular Options.



Multiple Range Tests for angulo_reposo by Kollicoat

Method: 95.0 percent LSD			
Kollicoat	Count	Mean	Homogeneous Groups
5	3	45.78	X
10	3	46.11	X
2.5	3	56.6667	X

Contrast	Difference	+/- Limits
	*10.8867	3.04174
	*10.5567	3.04174
	-0.33	3.04174

* denotes a statistically significant difference.

The StatAdvisor

This table applies a multiple comparison procedure to determine which means are significantly different from which others. The bottom half of the output shows the estimated difference between each pair of means. An asterisk has been placed next to 2 pairs, indicating that these pairs show statistically significant differences at the 95.0% confidence level. At the top of the page, 2 homogenous groups are identified using columns of X's. Within each column, the levels containing X's form a group of means within which there are no statistically significant differences. The method currently being used to discriminate among the means is Fisher's least significant difference (LSD) procedure. With this method, there is a 5.0% risk of calling each pair of means significantly different when the actual difference equals 0.

VELOCIDAD DE FLUJO

One-Way ANOVA - Vel_flujo by Kollicoat

Analysis Summary

Dependent variable: Vel_flujo

Factor: Kollicoat

Number of observations: 9

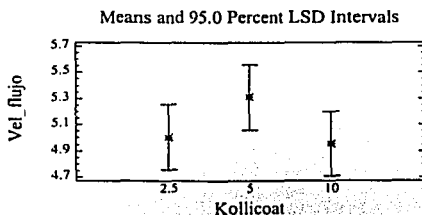
Number of levels: 3

ANOVA Table for Vel_flujo by Kollicoat

Analysis of Variance					
Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Between groups	0.22351	2	0.111755	1.80	0.2437
Within groups	0.371954	6	0.0619923		
Total (Corr.)	0.595464	8			

The StatAdvisor

The ANOVA table decomposes the variance of Vel_flujo into two components: a Between-group component and a within-group component. The F-ratio, which in this case equals 1.80273, is a ratio of the between-group estimate to the within-group estimate. Since the P-value of the F-test is greater than or equal to 0.05, there is not a statistically significant difference between the mean Vel_flujo from one level of Kollicoat to another at the 95.0% confidence level.



Multiple Range Tests for Vel_flujo by Kollicoat

Method: 95.0 percent LSD

Kollicoat Count Mean Homogeneous Groups

10	3	4.95407	X
2.5	3	5.0042	X
5	3	5.3106	X

Contrast Difference +/- Limits

2.5 - 5	-0.3064	0.4974
2.5 - 10	0.497442	0.4974
5 - 10	0.497442	0.4974

* denotes a statistically significant difference.

The StatAdvisor

This table applies a multiple comparison procedure to determine which means are significantly different from which others. The bottom half of the output shows the estimated difference between each pair of means. There are no statistically significant differences between any pair of means at the 95.0% confidence level. At the top of the page, one homogenous group is identified by a column of X's. Within each column, the levels containing X's form a group of means within which there are no statistically significant differences. The method currently being used to discriminate among the means is Fisher's least significant difference (LSD) procedure. With this method, there is a 5.0% risk of calling each pair of means significantly different when the actual difference equals 0.

CINETICA DE CONSOLIDACION

10% DE KOLLICOAR SR 30D®

Simple Regression - Kollicoat_10 vs. Asentamientos

Regression Analysis - Linear model: $Y = a + b \cdot X$

Dependent variable: Kollicoat_10

Independent variable: Asentamientos

Parameter	Standard Estimate	T Error	Statistic	P-Value
Intercept	-8.89801	6.01094	-1.4803	0.2354
Slope	4.56923	0.356057	12.8329	0.0010

Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	12109.2	1	12109.2	164.68	0.0010
Residual	220.592	3	73.5306		
Total (Corr.)	12329.8	4			

Correlation Coefficient = 0.991014
 R-squared = 98.2109 percent
 Standard Error of Est. = 8.575

The StatAdvisor

The output shows the results of fitting a linear model to describe the relationship between Kollicoat_10 and Asentamientos. The equation of the fitted model is

$$\text{Kollicoat}_{10} = -8.89801 + 4.56923 \cdot \text{Asentamientos}$$

Since the P-value in the ANOVA table is less than 0.01, there is a statistically significant relationship between Kollicoat_10 and Asentamientos at the 99% confidence level.

The R-Squared statistic indicates that the model as fitted explains 98.2109% of the variability in Kollicoat_10. The correlation coefficient equals 0.991014, indicating a relatively strong relationship between the variables. The standard error of the estimate shows the standard deviation of the residuals to be 8.575. This value can be used to construct prediction limits for new observations by selecting the Forecasts option from the text menu.

5.0% DE KOLLICOAR SR 30D®

Simple Regression - Kollicoat_5.0 vs. asentamie1

Regression Analysis - Linear model: $Y = a + b \cdot X$

Dependent variable: Kollicoat_5.0
 Independent variable: asentamie1

Parameter	Standard Estimate	T Error	Statistic	P-Value
Intercept	-24.6951	19.4944	-1.26678	0.2946
Slope	11.8838	1.15475	10.2912	0.0020

Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	81909.9	1	81909.9	105.91	0.0020
Residual	2320.19	3	773.398		
Total (Corr.)	84230.1	4			

Correlation Coefficient = 0.986131
 R-squared = 97.2454 percent
 Standard Error of Est. = 27.81

ESTA TESIS NO SALE
 DE LA BIBLIOTECA

The StatAdvisor

The output shows the results of fitting a linear model to describe the relationship between Kollicoat_5.0 and asentamie1. The equation of the fitted model is

$$\text{Kollicoat_5.0} = -24.6951 + 11.8838 \cdot \text{asentamie1}$$

Since the P-value in the ANOVA table is less than 0.01, there is a statistically significant relationship between Kollicoat_5.0 and asentamie1 at the 99% confidence level.

The R-Squared statistic indicates that the model as fitted explains 97.2454% of the variability in Kollicoat_5.0. The correlation coefficient equals 0.986131, indicating a relatively strong relationship between the variables. The standard error of the estimate shows the standard deviation of the residuals to be 27.81. This value can be used to construct prediction limits for new observations by selecting the Forecasts option from the text menu.

2.5% DE KOLLI COAR SR 30D®
Simple Regression - Kollico_2.5 vs. asentam2

Regression Analysis - Linear model: $Y = a + b \cdot X$

Dependent variable: Kollico_2.5

Independent variable: asentam2

Parameter	Standard Estimate	T Error	Statistic	P-Value
Intercept	-32.4696	20.6372	-1.57335	0.2137
Slope	11.7683	1.22244	9.62685	0.0024

Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	80325.6	1	80325.6	92.68	0.0024
Residual	2600.2	3	866.733		
Total (Corr.)	82925.8	4			

Correlation Coefficient = 0.984197

R-squared = 96.8644 percent

Standard Error of Est. = 29.4403

The StatAdvisor

The output shows the results of fitting a linear model to describe the relationship between Kollico_2.5 and asentam2. The equation of the fitted model is

$$\text{Kollico_2.5} = -32.4696 + 11.7683 \cdot \text{asentam2}$$

Since the P-value in the ANOVA table is less than 0.01, there is a statistically significant relationship between Kollico_2.5 and asentam2 at the 99% confidence level.

The R-Squared statistic indicates that the model as fitted explains 96.8644% of the variability in Kollico_2.5. The correlation coefficient equals 0.984197, indicating a relatively strong relationship between the variables. The standard error of the estimate shows the standard deviation of the residuals to be 29.4403. This value can be used to construct prediction limits for new observations by selecting the Forecasts option from the text menu.

INDICE DE HAUSNER

One-Way ANOVA - I.H by KOLLICOAT

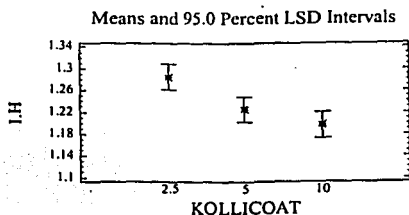
ANOVA Table for I.H by KOLLICOAT

Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Between groups	0.0121038	2	0.00605191	10.98	0.0099
Within groups	0.00330671	6	0.000551119		
Total (Corr.)	0.0154105	8			

The StatAdvisor

The ANOVA table decomposes the variance of I.H into two components: a between-group component and a within-group component. The F-ratio, which in this case equals 10.9811, is a ratio of the between-group estimate to the within-group estimate. Since the P-value of the F-test is less than 0.05, there is a statistically significant difference between the mean I.H from one level of KOLLICOAT to another at the 95.0% confidence level. To determine which means are significantly different from which others, select Multiple Range Tests from the list of Tabular Options.



Multiple Range Tests for I.H by KOLLICOAT

Method: 95.0 percent LSD

KOLLICOAT Count Mean Homogeneous Groups

10	3	1.19723	X
5	3	1.22593	X
2.5	3	1.2853	X

Contrast	Difference	+/- Limits
2.5 - 5	*0.0593667	0.0469
2.5 - 10	0.0880667	0.0469
5 - 10	0.0287	0.0469

* denotes a statistically significant difference.

The StatAdvisor

This table applies a multiple comparison procedure to determine which means are significantly different from which others. The bottom half of the output shows the estimated difference between each pair of means. An asterisk has been placed next to 2 pairs, indicating that these pairs show statistically significant differences at the 95.0% confidence level. At the top of the page, 2 homogenous groups are identified using columns of X's. Within each column, the levels containing X's form a group of means within which there are no statistically significant differences. The method currently being used to discriminate among the means is Fisher's least significant difference (LSD) procedure. With this method, there is a 5.0% risk of calling each pair of means significantly different when the actual difference equals 0.

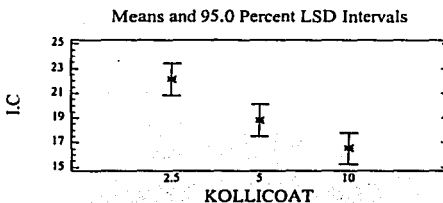
INDICE DE CARR

ANOVA Table for I.C by KOLLICOAT
Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Between groups	48.7851	2	24.3926	14.50	0.0050
Within groups	10.0958	6	1.68263		
Total (Corr.)	58.8809	8			

The StatAdvisor

The ANOVA table decomposes the variance of I.C into two components: a between-group component and a within-group component. The F-ratio, which in this case equals 14.4967, is a ratio of the between-group estimate to the within-group estimate. Since the P-value of the F-test is less than 0.05, there is a statistically significant difference between the mean I.C from one level of KOLLICOAT to another at the 95.0% confidence level. To determine which means are significantly different from which others, select Multiple Range Tests from the list of Tabular Options.



Multiple Range Tests for I.C by KOLLICOAT

Method: 95.0 percent LSD

KOLLICOAT	Count	Mean	Homogeneous Groups
10	3	16.5125	X
5	3	18.8163	X
2.5	3	22.1823	X

Contrast	Difference	+/- Limits
2.5 - 5	*3.366	2.5916
2.5 - 10	*5.66987	2.5916
5 - 10	2.30387	2.5916

* denotes a statistically significant difference.

The StatAdvisor

This table applies a multiple comparison procedure to determine which means are significantly different from which others. The bottom half of the output shows the estimated difference between each pair of means. An asterisk has been placed next to 2 pairs, indicating that these pairs show statistically significant differences at the 95.0% confidence level. At the top of the page, 2 homogenous groups are identified using columns of X's. Within each column, the levels containing X's form a group of means within which there are no statistically significant differences. The method currently being used to discriminate among the means is Fisher's least significant difference (LSD) procedure. With this method, there is a 5.0% risk of calling each pair of means significantly different when the actual difference equals 0.

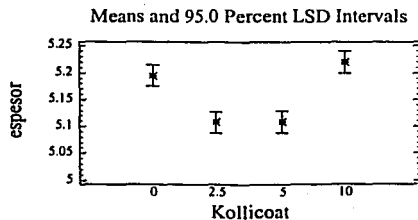
ESPESOR

One-Way ANOVA - espesor by Kollicoat
ANOVA Table for espesor by Kollicoat
Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Between groups	0.10114	3	0.0337133	16.83	0.0000
Within groups	0.0721	36	0.00200278		
Total (Corr.)	0.17324	39			

The StatAdvisor

The ANOVA table decomposes the variance of espesor into two components: a between-group component and a within-group component. The F-ratio, which in this case equals 16.8333, is a ratio of the between-group estimate to the within-group estimate. Since the P-value of the F-test is less than 0.05, there is a statistically significant difference between the mean espesor from one level of Kollicoat to another at the 95.0% confidence level. To determine which means are significantly different from which others, select Multiple Range Tests from the list of Tabular Options.



Multiple Range Tests for espesor by Kollicoat

Method: 95.0 percent LSD

Kollicoat	Count	Mean	Homogeneous Groups
2.5	10	5.108	X
5	10	5.109	X
0	10	5.195	X
10	10	5.22	X

Contrast	Difference	+/- Limits

0 - 2.5	*0.087	0.0405901
0 - 5	*0.086	0.0405901
0 - 10	-0.025	0.0405901
2.5 - 5	-0.001	0.0405901
2.5 - 10	*-0.112	0.0405901
5 - 10	*-0.111	0.0405901

- denotes a statistically significant difference.

The StatAdvisor

This table applies a multiple comparison procedure to determine which means are significantly different from which others. The bottom half of the output shows the estimated difference between each pair of means. An asterisk has been placed next to 4 pairs, indicating that these pairs show statistically significant differences at the 95.0% confidence level. At the top of the page, 2 homogenous groups are identified using columns of X's. Within each column, the levels containing X's form a group of means within which there are no statistically significant differences. The method currently being used to discriminate among the means is Fisher's least significant difference (LSD) procedure. With this method, there is a 5.0% risk of calling each pair of means significantly different when the actual difference equals 0.

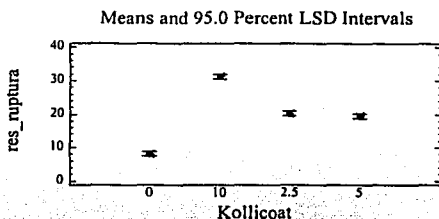
DUREZA

ANOVA Table for res_ruptura by Kollicoat
Analysis of Variance

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Between groups	2695.53	3	898.508	375.53	0.0000
Within groups	86.134	36	2.39261		
Total (Corr.)	2781.66	39			

The StatAdvisor

The ANOVA table decomposes the variance of res_ruptura into two components: a between-group component and a within-group component. The F-ratio, which in this case equals 375.535, is a ratio of the between-group estimate to the within-group estimate. Since the P-value of the F-test is less than 0.05, there is a statistically significant difference between the mean res_ruptura from one level of Kollicoat to another at the 95.0% confidence level. To determine which means are significantly different from which others, select Multiple Range Tests from the list of Tabular Options.



Multiple Range Tests for res_ruptura by Kollicoat

Method: 95.0 percent LSD

Kollicoat	Count	Mean	Homogeneous Groups
0	10	8.13	X
5	10	19.55	X
2.5	10	20.16	X
10	10	31.34	X

Contrast	Difference	+/- Limits
0 - 10	*-23.21	1.40294
0 - 2.5	*-12.03	1.40294
0 - 5	*-11.42	1.40294
10 - 2.5	*11.18	1.40294
10 - 5	*11.79	1.40294
2.5 - 5	0.61	1.40294

* denotes a statistically significant difference.

The StatAdvisor

This table applies a multiple comparison procedure to determine which means are significantly different from which others. The bottom half of the output shows the estimated difference between each pair of means. An asterisk has been placed next to 5 pairs, indicating that these pairs show statistically significant differences at the 95.0% confidence level. At the top of the page, 3 homogenous groups are identified using columns of X's. Within each column, the levels containing X's form a group of means within which there are no statistically significant differences. The method currently being used to discriminate among the means is Fisher's least significant difference (LSD) procedure. With this method, there is a 5.0% risk of calling each pair of means significantly different when the actual difference equals 0.