



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN**

**Desarrollo de un Manual Para el Análisis De Diseños
Experimentales Aplicados a Estudios de Disolución de Formas
Farmacéuticas Sólidas**

T E S I S:
**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

P R E S E N T A:
NORMA ALEJANDRA POLVO RODRÍGUEZ

ASESOR: Dra. Raquel López Arellano
COASESOR: D.A.R. Juan José Díaz Esquivel



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUELLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán.
EXÁMENES PROFESIONALES

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos a comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Desarrollo de un manual para el análisis de diseños experimentales aplicados a estudios de disolución de formas farmacéuticas sólidas

Que presenta la pasante: Norma Alejandra Polvo Rodríguez
Con número de cuenta: 303119441 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 ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 19 de Marzo de 2014.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	DAR. Juan José Díaz Esquivel	
VOCAL	DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez	
SECRETARIO	Dr. José Juan Escobar Chávez	
1er. SUPLENTE	Dr. Roberto Díaz Torres	
2do. SUPLENTE	M.I. Claudia Mariano Hernández	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

DEDICATORIAS

Quiero dedicar este trabajo principalmente a **Dios** por darme la fuerza y fortaleza para realizar este logro, un logro más en la vida que él me da. También se lo dedico a las personitas más importantes en mi vida:

A mi mamá **María Luisa Rodríguez** por que fue quien más creyó en mí, después de que todos me voltearán la espalda, fue quien deposito toda su confianza y luchó a la par mía para poder ver este logro realizado

A mi padre **Rodolfo Polvo** por su apoyo económico y por sus duras palabras que me hicieron reaccionar cuando más lo necesitaba.

A mis hermanos **Marco Polvo Rodríguez** y **Elí Polvo Rodríguez** quienes fueron y son mi ejemplo a seguir siempre.

A mi sobrina **MaryFer Mejía Polvo** porque aunque en aquel tiempo eras solo un bebé me diste la fortaleza para seguir adelante cuando ya me había rendido y ahora eres quien me da el amor más puro y grande y darte el mejor ejemplo es una de mis metas en la vida.

A **Abraham Solano Carrasco** por que más que mi novio eres mi mejor amigo desde hace ya más de 8 años, por tu amor y cariño sincero, por todas las porras que siempre me hechas y por creer siempre en mí, amor sabes que eres parte de este logro y parte de mi vida.

Todos ustedes son los pilares de mi vida, pues son quienes me sostienen y me dan la fuerza necesaria para seguir adelante creciendo como persona y como profesionista, este trabajo es tan mío como suyo.

A **Axell Pineda, Eduardo Sánchez, Francisco Tapía, Salvador Vega, Laura Cárdenas, Karen Chispa, Claudia Martínez y Lupita Méndez** todos ustedes más que compañeros de la FESC son mis amigos y fueron mis cómplices en estos 5 años de la carrera, estuvieron conmigo en las buenas, en las malas y en las peores, me brindaron su apoyo total para poder seguir adelante en esta labor de ser Q.F.B, chicos quiero que sepan que estoy muy orgullosa de cada uno de ustedes, que alegría contar con personitas como ustedes en mi vida y haber podido compartir cada día, materias, reportes, desveladas, exámenes, fiestas, bromas y calificaciones a su lado.

A **Karen Guerra** la dedicatoria va un poquito a parte porque más allá de apoyarme en la escuela y formar también parte de mis amigos y cómplices me apoyaste y hasta la fecha lo haces para crecer profesionalmente y sobre todo sé que cuento contigo y sé que puedo confiarte cada uno de mis secretos, por todo Amiga gracias.

Mil gracias a todos, este trabajo es de ustedes.

AGRADECIMIENTOS

A mi alma mater la Universidad Nacional Autónoma de México en especial a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por darme la oportunidad de entrar a sus aulas a llenarme de conocimiento, por permitirme conocer a todos mis Profesores y amigos, por las experiencias vividas que son de gran aportación para mi vida personal y profesional, por brindarme la oportunidad de alcanzar esta meta y ser a quien debo mi formación y desarrollo.

Un agradecimiento especial a la Dra. Raquel López Arellano y al Profesor Juan José Díaz Esquivel que como asesores de esta tesis me orientaron, apoyaron y corrigieron a lo largo de mi trabajo como tesista con un interés y entrega como el que tienen pocos Profesores, gracias por tantas horas de dedicación a mi trabajo y a mi persona.

A mis sinodales Dr. José Juan Escobar, D.A.R Juan José Díaz, DESS Rodolfo Cruz, Dr. Roberto Díaz y M.I Claudia Mariano por todo el apoyo y valioso tiempo dedicado para leer y dar las correcciones necesarias a este trabajo.

Al Laboratorio de Ensayos de Desarrollo Farmacéutico (LEDEFAR), el lugar en donde me termine de forjar como profesionista, gracias por permitirme formar parte de un gran equipo de trabajo, por todas las enseñanzas y conocimiento adquirido.

A la maestra Adriana Morales Hipólito por todas las cosas que me enseñó y por la paciencia que tuvo conmigo. A Gaby quien también me apoyo mucho durante este proceso, también por tus enseñanzas gracias Gaby.

A todas las personitas que estuvieron conmigo apoyándome en este proceso tendiéndome la mano, pero sobre todo creyendo en mí y apoyándome en cada paso que daba:

“Gracias totales”

ÍNDICE

Lista de figuras.....	V
Lista de tablas.....	X
Lista de gráficos.....	XIV
Introducción.....	1
Objetivos.....	3
Capítulo 1: Disolución de Formas Farmacéuticas Sólidas	4
1.1 Concepto e importancia de disolución	5
1.2 Especificaciones de disolución para las formas farmacéuticas sólidas.	5
1.3 Prueba de disolución.	6
1.3.1 Desarrollo de la prueba de disolución.	7
1.4 Perfiles de disolución	8
1.5 Modelo cinético de disolución: <i>Peppas</i>	9
1.6 Factores que afectan la respuesta de disolución	10
Capítulo 2: Fundamentos de los Diseños Experimentales	12
2.1 Concepto e importancia de los diseños experimentales.	13
2.2 Aplicaciones de los diseños experimentales.	14
2.3 Definiciones y Principios básicos.	15
2.3.1 Definiciones básicas.	15
2.3.2 Principios básicos.	19
2.4 Etapas De Los Diseños Experimentales.	19
2.5 Codificación de factores.	23
2.6 Construcción de la matriz experimental.	24
2.7 Factores de ruido: ¿¿ cómo controlarlos??	24
2.8 Clasificación de los diseños experimentales y criterios para su selección.	25
Capítulo 3: Diseño Factorial 3^k	27
3.1 ¿Qué es y que estudia un diseño factorial?.....	28
3.2 Concepto y cálculo de efecto principal	28
3.3 Concepto y cálculo de efecto de interacción	29
3.4 Diseños Factoriales 3 ^k	30



3.4.1 Ejemplo integrador: “Gránulos Flotantes De Clorhidrato De Ranitidina-Gelucire 43/01: formulación y optimización utilizando un diseño factorial 3^2 .”	31
3.4.1.1 Objetivo y planteamiento del problema	31
3.4.1.2 Descripción del proceso	32
3.4.1.3 Factores de estudio	32
3.4.1.4 Variables de respuesta	33
3.4.1.5 Plan experimental.	33
3.4.1.6 Matriz experimental.	33
3.4.1.7 Herramientas para el análisis	34
3.4.1.8 Guía de uso para construir y analizar un diseño Factorial completo 3^2	34
3.4.1.9 Análisis estadístico.	42
3.4.1.10 Discusión	68
3.4.1.11 Conclusiones.....	69
Capítulo 4: Diseños Plackett-Burman	71
4.1 Diseños factoriales fraccionados	72
4.2 Diseños Plackett-Burman: ¿Cuándo y cómo usarlos?	73
4.2.1 Ejemplo integrador: “Matrices hidrófilas: Aplicación de un diseño Placket-Burman para modelar el efecto de las mezclas POLYOX-Carbopol en la liberación del fármaco.”	73
4.2.1.1 Objetivo y planteamiento del problema	74
4.2.1.2 Descripción del proceso	75
4.2.1.3 Factores de estudio	75
4.2.1.4 Variables de respuesta	76
4.2.1.5 Plan experimental.	76
4.2.1.6 Matriz experimental.	76
4.2.1.7 Herramientas para el análisis	77
4.2.1.8 Guía de uso para construir y analizar un diseño Factorial completo 3^2	77
4.2.1.9 Análisis estadístico.	85
4.2.1.10 Discusión	121
4.2.1.11 Conclusiones.....	124
Capítulo 5: Metodología superficie-respuesta de segundo orden “Diseños Compuesto Central y Box-Benhken	125
5.1 Introducción a la Metodología Superficie-Respuesta	126
5.2 Aspectos de la metodología Superficie-Respuesta	127
5.3 Modelo de segundo orden	128



5.4 Técnicas de optimización	129
5.4.1 Determinación del punto estacionario	130
5.5 Diseños Compuesto Central.....	131
5.5.1 Ejemplo integrador: “Formulación y Optimización de comprimidos mucoadhesivos de liberación controlada de Atelonol usando la metodología de superficie de respuesta.”	131
5.5.1.1 Objetivo y planteamiento del problema	132
5.5.1.2 Descripción del proceso	133
5.5.1.3 Factores de estudio	133
5.5.1.4 Variables de respuesta	134
5.5.1.5 Plan experimental.	134
5.5.1.6 Matriz experimental.	134
5.5.1.7 Herramientas para el análisis	135
5.5.1.8 Guía de uso para construir y analizar un diseño Compuesto Central utilizando el procedimiento de Modelos Lineales Generalizados.....	135
5.5.1.9 Análisis estadístico.....	144
5.5.1.10 Discusión	175
5.5.1.11 Conclusiones.....	176
5.6 Diseños Box-Benhken	179
5.6.1 Ejemplo integrador: “Metodología de superficie de respuesta para obtener comprimidos de liberación controlada de Naproxeno con Eudragit L100-55”	179
5.6.1.1 Objetivo y planteamiento del problema	180
5.6.1.2 Descripción del proceso	180
5.6.1.3 Factores de estudio	181
5.6.1.4 Variables de respuesta	181
5.6.1.5 Plan experimental.	181
5.6.1.6 Matriz experimental.	181
5.6.1.7 Herramientas para el análisis	182
5.6.1.8 Guía de uso para construir y analizar un diseño Box-Benhken	182
5.6.1.9 Análisis estadístico.....	190
5.6.1.10 Discusión	222
5.6.1.11 Conclusiones.....	224
Capítulo 6: Diseños de mezclas y Simplex-Lattice	226
6.1 Introducción a los diseños de mezclas	227
6.1.1 Consideraciones de los diseños de mezclas	227



6.2 Ajuste del modelo para los diseños de mezclas	228
6.3 Diseños de mezclas “Simplex Centroide”	229
6.3.1 Ejemplo integrador: “Optimización de la formulación de tabletas hidrofílicas de Diclofenaco de sodio utilizando un diseño de mezclas.”	230
6.3.1.1 Objetivo y planteamiento del problema	231
6.3.1.2 Descripción del proceso	231
6.3.1.3 Factores de estudio	232
6.3.1.4 Variables de respuesta	232
6.3.1.5 Plan experimental.	232
6.3.1.6 Matriz experimental.	232
6.3.1.7 Herramientas para el análisis	233
6.3.1.8 Guía de uso para construir y analizar un diseño Box-Benhken	233
6.3.1.9 Análisis estadístico.	241
6.3.1.10 Discusión	265
6.3.1.11 Conclusiones.....	268
Discusión.....	269
Conclusiones.....	273
Referencias.....	274



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1 Perfiles de disolución con flujo continuo y acumulativo para formas farmacéuticas sólidas.....	8
2 Modelo general de proceso o sistema	15
3 Factores y niveles que se utilizan en un diseño experimental	16
4 Representación gráfica de las distribuciones de probabilidad	18
5 Gráficos de residuales que se obtienen en el diseño de experimentos.....	19
6 Representación de una matriz experimental para un diseño factorial 3^3	22
7 Diseño de la matriz en Excel para que sea compatible con Statgraphics Centurion XV	24
8 Clasificación de los diseños experimentales en base al objetivo del experimento.....	26
9 Diseños experimentales cuando la variable de respuesta es la disolución	26
10 Ejemplos de efecto lineal y de curvatura	30
11 Pantalla inicial de Statgraphics Centurion XV	34
12 Elección del Diseño Experimental	35
13 Opciones para la creación del diseño factorial 3^2	35
14 Nombramiento de los factores	36
15 Nombramiento de las respuestas	36
16 Selección del diseño factorial 3^k	37
17 Elección de opciones para el diseño factorial 3^k	37
18 Matriz de datos en Statgraphics	38
19 Matriz completa en Statgraphics	38
20 Análisis del diseño experimental.....	39
21 Análisis para las variables de respuesta individuales	39
22 Opciones de tabla para el análisis.....	40
23 Opciones de gráficas para el análisis.. ..	40
24 Reporte de análisis en Statgraphics	41
25 Análisis para las variables de respuesta Q5 y Q10.....	41
26 Guardado del archivo Statgraphics.....	42
27 Opciones de análisis de ventana ANOVA	45
28 Opciones para estimar efectos	45
29 Exclusión de efectos no significativos.....	46



30	Opciones de ventana para cambiar tipo de gráfico	47
31	Elección del gráfico para analizar	47
32	Opciones de ventana para el grafico superficie de respuesta.....	51
33	Elección del tipo de gráfico de respuesta.....	52
34	Pantalla inicial de Statgraphics Centurion XV P-B.....	77
35	Elección del Diseño Experimental P-B.....	78
36	Opciones para la creación del diseño Plackett-Burman.....	78
37	Nombramiento de los factores P-B.....	79
38	Nombramiento de las respuestas P-B	79
39	Selección del diseño Plackett-Burman	80
40	Elección de opciones para el diseño Plackett-Burman.	80
41	Matriz de datos en Statgraphics para diseño Plackett-Burman.	81
42	Matriz completa en Statgraphics para diseño Plackett-Burman	81
43	Análisis del diseño experimental	82
44	Análisis para las variables de respuesta individuales	82
45	Opciones de tabla para el análisis	83
46	Opciones de gráficas para el análisis.	83
47	Reporte de análisis en Statgraphics	84
48	Análisis para las variables de respuesta Y2, Y3 y Y4	84
49	Guardado del archivo Statgraphics	84
50	Efectos principales para Y1 (tiempo de liberación al 50%).....	85
51	Opciones para estimar efectos.....	88
52	Exclusión de efectos no significativos.....	88
53	Opciones de ventana para cambiar tipo de gráfico.....	89
54	Elección del gráfico para analizar	90
55	Opciones de ventana para el gráfico superficie de respuesta	94
56	Elección del tipo de gráfico de respuesta	94
57	Mejor tratamiento y punto óptimo, región experimental y de probabilidad	127
58	Gráficos de superficie de respuesta descrita para un modelo de primer orden y un modelo de segundo orden	128



59	Representación del Diseño de Compuesto Central	131
60	Pantalla inicial de Statgraphics Centurion XV	135
61	Elección del Diseño Experimental Compuesto Central.....	136
62	Opciones para la creación del diseño de Compuesto Central	136
63	Nombramiento de los factores	137
64	Nombramiento de las respuestas	137
65	Selección del diseño de Compuesto Central	138
66	Elección de opciones para el diseño Compuesto Central	138
67	Matriz de datos en Statgraphics para el diseño Compuesto Central	139
68	Matriz completa en Statgraphics para el diseño Compuesto Central	139
69	Análisis del diseño experimental Compuesto Central	140
70	Selección de las variables dependientes e independientes para los Modelos Lineales Generalizados	141
71	Especificación del modelo para GLM	141
72	Opciones de tabla para el análisis.....	142
73	Opciones de gráficas para el análisis	142
74	Reporte de análisis en Statgraphics	143
75	Análisis para las variables de respuesta Y2, Y3 y Y4	143
76	Guardado del archivo Statgraphics	144
77	Opciones de ventana para el grafico superficie de respuesta	148
78	Elección de opciones para el gráfico de superficie de respuesta	149
79	Opciones de ventana para cambiar tipo de gráfico de residuos	150
80	Elección del gráfico para analizar	150
81	Representación del diseño Box-Benhken	179
82	Pantalla inicial de Statgraphics Centurion XV.....	182
83	Elección del Diseño Experimental	183
84	Opciones para la creación del diseño Box-Benhken	183
85	Nombramiento de los factores	184
86	Nombramiento de las respuestas	184



87 Selección del diseño Box-Benhken	185
88 Elección de opciones para el diseño Box-Benhken	185
89 Matriz de datos en Statgraphics para el diseño Box-Benhken.....	186
90 Matriz completa en Statgraphics para el diseño Box-Benhken.....	186
91 Análisis del diseño experimental	187
92 Análisis para las variables de respuesta individuales	187
93 Opciones de tabla para el análisis	188
94 Opciones de gráficas para el análisis	188
95 Reporte de análisis en Statgraphics	189
96 Obtención del análisis para las variables de respuesta Y3 y Y5.....	189
97 Guardado del archivo Statgraphics	190
98 Opciones de análisis de ventana ANOVA	193
99 Opciones para estimar efectos	193
100 Exclusión de efectos no significativos	194
101 Opciones de ventana para el gráfico superficie de respuesta	197
102 Elección de opciones para el gráfico de superficie de respuesta	197
103 Tabla de optimización de respuesta para Y1	198
104 Opciones de ventana para establecer el punto óptimo	199
105 Opciones para la optimización de la respuesta Y1.	199
106 Tabla de optimización de respuesta para Y1 fijando el valor óptimo a 30.....	200
107 Opciones de ventana para cambiar tipo de gráfico de residuos	201
108 Elección del gráfico para analizar	201
109 Tabla de optimización de respuesta para Y3.	209
110 Tabla de optimización de respuesta para Y3 fijando el valor óptimo a 70.....	210
111 Tabla de optimización de respuesta para Y5	218
112 Tabla de optimización de respuesta para Y5 fijando el valor óptimo a 99.....	219
113 Representación geométrica de un diseño de experimento de mezclas	228
114 Representación gráfica de un diseño simplex centroide con un punto al centro	229
115 Representación gráfica de un diseño simplex centroide con tres puntos al centro	230



116	Pantalla inicial de Statgraphics Centurion XV	233
117	Elección del Diseño Experimental	234
118	Opciones para la creación del diseño de mezclas	234
119	Nombramiento de los factores	235
120	Nombramiento de las respuestas.....	235
121	Selección del diseño simplex centroide.....	236
122	Elección de opciones para el diseño de mezclas	236
123	Matriz de datos en Statgraphics para el diseño simplex centroide	237
124	Matriz completa en Statgraphics para el diseño simplex centroide.....	237
125	Análisis del diseño experimental simplex centroide.....	238
126	Análisis para las variables de respuesta individuales del diseño de mezclas	238
127	Opciones de tabla para el análisis del diseño de mezclas.....	239
128	Opciones de gráficas para el análisis del diseño de mezclas.	239
129	Reporte de análisis en Statgraphics.....	240
130	Análisis para las variables de respuesta Q50 y Q90	240
131	Guardado del archivo Statgraphics	241
132	Opciones de análisis de ventana ANOVA para diseño de mezclas	242
133	Opciones para estimar el modelo cuadrático de t_{60}	243
134	Opciones de ventana para cambiar tipo de gráfico en residuos	244
135	Elección del gráfico para analizar	244
136	Tabla de optimización de respuesta para t_{60}	249
137	Opciones de ventana para la optimización de la respuesta t_{60}	249
138	Opciones para la optimización de la respuesta t_{60}	250
139	Tabla de optimización de respuesta para t_{60} fijando el valor óptimo a 30.....	250
140	Tabla de optimización de respuesta para Q50.....	257
141	Tabla de optimización de respuesta para Q90.....	264
142	Tabla de optimización de respuesta para Q90 fijando el valor óptimo a 640.....	264



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1 Factores que influyen en la respuesta de disolución.....	10
2 Niveles a codificar de los factores.	23
3 Niveles los factores codificados	23
4 Matriz experimental de diseño factorial 2^3 para el cálculo de los efectos principales	28
5 Matriz experimental de diseño factorial 2^3 para la ejemplificación del efecto de interacción.....	29
6 Factores y niveles involucrados en el diseño Factorial 3^2 para la optimización de la formulación de gránulos flotantes de ranitidina	30
7 Matriz experimental para el diseño Factorial 3^2 para la optimización de la formulación de gránulos flotantes de Ranitidina.	33
8 Efectos estimados para Q1	44
9 Análisis de Varianza para Q1	44
10 Análisis de Varianza con modelo reducido para Q1	46
11 Resultados Estimados para Q1	49
12 Efectos estimados para Q5	54
13 Análisis de Varianza para Q5.....	54
14 Análisis de Varianza con modelo reducido para Q5	55
15 Resultados Estimados para Q5	58
16 Efectos estimados para Q10	61
17 Análisis de Varianza para Q10.....	62
18 Análisis de Varianza con modelo reducido para Q10	63
19 Resultados Estimados para Q10.....	65
20 Resultados obtenidos en el diseño factorial 3^2 para la optimización de gránulos de ranitidina de liberación controlada.	68
21 Efectos de los factores en los diseños factoriales 2^k	72
22 Factores y niveles involucrados en el diseño Plackett-Burman para las matrices hidrofílicas	75
23 Matriz experimental para el diseño Plackett-Burman.	76
24 Efectos estimados para Y1	86
25 Análisis de Varianza para Y1.....	86
26 Análisis de Varianza con modelo reducido para Y1.	88
27 Resultados Estimados para Y1	92



28 Efectos estimados para Y2	97
29 Análisis de Varianza para Y2.....	97
30 Análisis de Varianza con modelo reducido para Y2	98
31 Resultados Estimados para Y2.....	101
32 Y3 Efectos estimados para.	105
33 Análisis de Varianza para Y3.....	105
34 Análisis de Varianza con modelo reducido para Y3	106
35 Resultados Estimados para Y3.....	109
36 Efectos estimados para Y4.	113
37 Análisis de Varianza para Y4.....	114
38 Análisis de Varianza con modelo reducido para Y4	115
39 Resultados Estimados para Y4.....	117
40 Resultados obtenidos en el diseño Plackett-Burman para la evaluar la liberación de Teofilina de matrices hidrófilas.....	121
41 Factores y niveles involucrados en el diseño de Compuesto Central para los comprimidos mucoadhesivos de liberación prolongada de Atenolol.....	133
42 Matriz experimental para el diseño de Compuesto Central	134
43 Análisis de Varianza para Y1	145
44 Suma de cuadrados tipo III para Y1	145
45 Residuos atípicos para Y1	152
46 Análisis de Varianza para Y2.	153
47 Suma de cuadrados tipo III para Y2	154
48 Residuos atípicos para Y2.....	159
49 Análisis de Varianza para Y3.....	160
50 Suma de cuadrados tipo III para Y3.....	161
51 Residuos atípicos para Y3.....	167
52 Análisis de Varianza para Y4.....	168
53 Suma de cuadrados tipo III para Y4.	169
54 Residuos atípicos para Y4.....	174
55 Resultados obtenidos en el diseño de Compuesto Central para la evaluar la liberación de Atenolol de matrices hidrófilas mucoadhesivas	175



56 Factores y niveles involucrados en el diseño de Box-Benhken para los comprimidos de liberación prolongada de Naproxeno.....	181
57 Matriz experimental para el diseño Box-Benhken	182
58 Efectos estimados para Y1	191
59 Análisis de Varianza para Y1	192
60 Análisis de Varianza con modelo reducido para Y1	194
61 Resultados estimados para Y1.....	203
62 Efectos estimados para Y3	205
63 Análisis de Varianza para Y3.....	205
64 Análisis de Varianza con modelo reducido para Y3	206
65 Resultados estimados para Y3.....	212
66 Efectos estimados para Y5	214
67 Análisis de Varianza para Y5.....	214
68 Análisis de Varianza con modelo reducido para Y5	215
69 Resultados estimados para Y5.....	221
70 Resultados obtenidos en el diseño Box-Benhken para la evaluar la liberación de Naproxeno de comprimidos orales de liberación controlada	222
71 Factores y niveles involucrados en el diseño de mezclas para los comprimidos de Diclofenaco.....	232
72 Matriz experimental para el diseño de mezclas.....	233
73 Efectos Estimados del Modelo Completo para t60	241
74 Resultados del Modelo Completo para t60.....	241
75 ANOVA para t60	243
76 Resultados Estimados para t60.....	246
77 Efectos Estimados del Modelo Completo para Q50.....	251
78 Resultados del Modelo Completo para Q50	251
79 ANOVA para Q50.....	252
80 Resultados Estimados para Q50.....	254
81 Efectos Estimados del Modelo Completo para Q90	258
82 Resultados del Modelo Completo para Q90.	258
83 ANOVA para Q90.....	259



84 Resultados Estimados para Q90.....	261
85 Resultados obtenidos en el diseño de Mezclas para la evaluar la liberación de Diclofenaco de comprimidos orales de liberación controlada	265
86 Criterios para elegir un diseño experimental	271



INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico	Página
1 Efectos principales para Q1.....	42
2 Efecto de interacción X_1X_2 para Q1	43
3 Gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.....	48
4 Gráfico de residuos vs número de corrida para comprobar el supuesto de independencia del ANOVA.....	48
5 Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.....	49
6 Gráficos de superficie de respuesta estimados para la respuesta Q1	51
7 Efectos principales para Q5.....	53
8 Efecto de interacción X_1X_2 para Q5.....	53
9 Gráfico de probabilidad normal de residuos para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.....	56
10 Gráfico de residuos vs número de corrida para comprobar el supuesto de independencia del ANOVA	57
11 Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA	57
12 Gráficos de superficie de respuesta estimados para la respuesta Q5	59
13 Efectos principales para Q10	60
14 Efecto de interacción X_1X_2 para Q10	61
15 Gráfico de probabilidad normal de residuos para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA	64
16 Gráfico de residuos vs número de corrida para comprobar el supuesto de independencia del ANOVA.....	64
17 Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.....	65
18 Gráficos de superficie de respuesta estimados para la respuesta Q10.....	69
19 Efectos principales para Y1	85
20 Gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.....	90
21 Gráfico de residuos vs número de corrida para comprobar el supuesto de independencia del ANOVA.....	91
22 Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.....	91



23	Gráficos de superficie de respuesta estimados para la respuesta Y1 ..	93
24	Gráfico de probabilidad normal para Y1 ..	96
25	Efectos principales para Y2.....	96
26	Gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.....	97
27	Gráfico de residuos vs número de corrida para comprobar el supuesto de independencia del ANOVA.	100
28	Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.	100
29	Gráficos de superficie de respuesta estimados para la respuesta Y2.....	102
30	Gráfico de probabilidad normal para Y2.....	103
31	Efectos principales para Y3.....	104
32	Gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.....	107
33	Gráfico de residuos vs número de corrida para comprobar el supuesto de independencia del ANOVA.....	108
34	Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA	108
35	Gráficos de superficie de respuesta estimados para la respuesta Y3	110
36	Gráfico de probabilidad normal para Y3.....	112
37	Efectos principales para Y4.....	113
38	Gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.....	114
39	Gráfico de residuos vs número de corrida para comprobar el supuesto de independencia del ANOVA	116
40	Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.	117
41	Gráficos de superficie de respuesta estimados para la respuesta Y4.....	119
42	Gráfico de probabilidad normal para Y4.....	120
43	Gráficas de modelo ajustado para X1 y X2.....	146
44	Gráfico de superficie de respuesta estimada para la respuesta Y1	148
45	Gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.....	151
46	Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.	151
47	Gráficas de modelo ajustado para X1 y X2.	154
48	Gráfico de superficie de respuesta estimada para la respuesta Y2.....	156



49 Gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA ...	158
50 Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.....	159
51 Gráficas de modelo ajustado para X1 y X2.....	162
52 Gráfico de superficie de respuesta estimada para la respuesta Y3.....	163
53 Gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.....	166
54 Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA	166
55 Gráficas de modelo ajustado para X1 y X2.....	169
56 Gráficas de modelo ajustado para X1 y X2.....	171
57 Gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.....	173
58 Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.....	174
59 Efectos principales para Y1	190
60 Efecto de interacción entre X1 yX3.....	196
61 Gráfico de superficie de respuesta estimada para la respuesta Y1	196
62 Gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.....	202
63 Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.....	202
64 Gráfico de residuos vs número de corrida para comprobar el supuesto de independencia del ANOVA	203
65 Efectos principales para Y3.....	206
66 Efecto de interacción entre X1 yX3	208
67 Gráfico de superficie de respuesta estimada para la respuesta Y3.....	208
68 Gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.....	211
69 Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.....	211
70 Gráfico de residuos vs número de corrida para comprobar el supuesto de independencia del ANOVA	212
71 Efectos principales para Y5.....	213
72 Gráfico de superficie de respuesta estimada para la respuesta Y5.....	217



73	Gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.....	220
74	Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA	220
75	Gráfico de residuos vs número de corrida para comprobar el supuesto de independencia del ANOVA	221
76	Gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.....	245
77	Gráfico de residuos vs número de corrida para comprobar el supuesto de independencia del ANOVA	245
78	Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.	246
79	Gráficos de superficie de respuesta estimados para la respuesta t_{60}	247
80	Gráfico de trazas para t_{60}	248
81	Gráficos de superficie de respuesta estimados para la respuesta Q50.....	255
82	Gráfico de trazas para Q50.....	256
83	Gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.....	260
84	Gráfico de residuos vs número de corrida para comprobar el supuesto de independencia del ANOVA.....	260
85	Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.	261
86	Gráficos de superficie de respuesta estimados para la respuesta Q90.....	262
87	Gráfico de trazas para Q90.....	263



INTRODUCCIÓN






El presente trabajo es una introducción al diseño y análisis de experimentos que tiene como objetivo el apoyo a la formación de recursos humanos y está enfocado al análisis de los estudios de disolución de formas farmacéuticas sólidas.

El manual va dirigido al personal de las áreas de producción, desarrollo y validación de las empresas farmacéuticas y a los estudiantes de las carreras de Q.F.B, Farmacia y las relacionadas con las ciencias farmacéuticas. Se ha tratado de que todos los ejemplos que contiene este manual sean lo suficientemente claros para que quien lo consulte aprenda rápidamente el uso del programa estadístico así como la utilidad que tienen los diseños experimentales.

El empleo de los diseños experimentales es relativamente sencillo, no es costoso y el tiempo para realizarlos es relativamente corto, con ayuda de este manual será fácil que los estudiantes y el personal que labora en las empresas farmacéuticas adquieran la información necesaria que permitan aplicar estos diseños experimentales para solucionar los problemas que se les presenten. Específicamente las empresas farmacéuticas pueden utilizar los diseños experimentales como una herramienta para facilitar la identificación de factores que afectan el desempeño de los procesos de fabricación así como a las características de calidad de un producto. Ya que la finalidad de usar los diseños experimentales es disminuir los costos y tiempos de desarrollo, optimización y validación de procesos farmacéuticos. Es necesario que las personas que lleven a cabo el estudio de dichos diseños desarrollen y entiendan claramente el problema objeto de estudio, posean un amplio conocimiento del material experimental a usar, conozcan las posibilidades existentes para recopilar los datos y además posean el conocimiento estadístico necesario para interpretar adecuadamente los resultados del experimento.

Los diseños experimentales aplicados en este manual se enfocan a la prueba de disolución llevada a cabo específicamente en formas farmacéuticas sólidas. La prueba de disolución es obligatoria para las formas farmacéuticas sólidas, donde la absorción del fármaco es necesaria para que se lleve a cabo el efecto terapéutico además es utilizada como una herramienta útil que proporciona información precisa acerca de la biodisponibilidad y/o bioequivalencia de una forma farmacéutica. Una prueba de disolución diseñada adecuadamente es esencial para la caracterización biofarmacéutica y el control lote a lote del producto farmacéutico. [1]

Los ejemplos presentados en este manual son ejemplos tipo que nos permitieron hacer el análisis completo de los resultados con el programa estadístico Statgraphics Centurion XV®. Todos los ejemplos presentados en el manual estudian de forma simultánea dos o más factores que afecten en la respuesta, y como respuesta se analizan estudios de disolución de formas farmacéuticas sólidas. En el manual se manejan ejemplos en donde son aplicados los siguientes diseños experimentales:

-  Capítulo 3: Diseños Factoriales 3^k
-  Capítulo 4: Diseños Plackett-Burman
-  Capítulo 5: Diseños de Compuesto Central
-  Capítulo 5: Diseños Box-Benhken
-  Capítulo 6: Diseños Simplex Lattice



En cada diseño experimental se determinó el modelo más probable ($p < 0.05$) y se obtuvieron los modelos con efectos significativos ($p < 0.05$). Para esto primero se analizaron los resultados tal como venían en los artículos y posteriormente se eliminaron los factores con un nivel de significancia mayor al 0.05. Por otra parte se realizó un análisis de residuales con la finalidad de ver si se ajustan a una distribución normal y detectar puntos aberrantes. Se identificó el residual con mayor valor absoluto con la finalidad de determinar el porcentaje de error relativo y se analizó a detalle el modelo matemático en cada ejemplo para determinar los valores óptimos de los factores en donde se obtendría una respuesta adecuada.

En resumen este manual describe los diseños experimentales que se llevan a cabo al realizar un estudio de disolución de formas farmacéuticas sólidas para tener el criterio de escoger correctamente el tipo de diseño que se utilizara y saber aplicarlo de manera adecuada, así como también tener la capacidad de interpretar adecuadamente los datos obtenidos. En cada capítulo se detalla el uso de Statgraphics Centurion XV® para llevar a cabo el análisis y se explica de manera entendible los resultados que arrojan los diseños experimentales antes mencionados.



OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un manual para diseñar y analizar diseños experimentales aplicados a estudios de disolución de formas farmacéuticas sólidas, con el fin de apoyar a la formación de recursos humanos en el área de desarrollo farmacéutico.

OBJETIVOS PARTICULARES

- 📄 Explicar la importancia del uso de diseños experimentales y sus fundamentos para aplicarlos en el estudio de pruebas de disolución de formas farmacéuticas sólidas.
- 📄 Definir criterios para seleccionar un diseño experimental y así optimizar la matriz experimental, disminuir costos y tiempos de análisis.
- 📄 Seleccionar casos de estudio relacionados con el desarrollo y optimización de formas farmacéuticas sólidas para explicar cómo analizar los datos correspondientes con el software Statgraphics Centurion versión XV.
- 📄 Elaborar el manual para apoyar la formación de recursos humanos en el área de desarrollo farmacéutico.



Capítulo 1:

“Disolución de Formas Farmacéuticas Sólidas”

1. Disolución de formas farmacéuticas sólidas.

1.1 Concepto e importancia de disolución.

Por definición la *disolución* es el proceso por el cual al entrar un sólido en contacto con un disolvente produce una solución.[1] La disolución es el paso de las moléculas en estado sólido a una solución.[2]

Cuando la forma farmacéutica sólida entra en contacto con algún medio de disolución se da la liberación del fármaco de la forma farmacéutica que al entrar en contacto con el medio de disolución forma una solución; para que se dé la disolución se lleva a cabo un proceso de múltiples fases entre las cuales se encuentran:

1. Humidificación de la superficie.
2. Desintegración de la forma farmacéutica a gránulos o agregados.
3. Disgregación de los gránulos a partículas finas.
4. Disolución de las partículas finas para producir una solución
5. Absorción sistémica del fármaco en solución.[3]

Una vez que se encuentra el fármaco en solución este es absorbido sistémicamente para producir el efecto terapéutico. El efecto terapéutico de un fármaco depende de la disposición que tenga éste en el organismo. Este efecto terapéutico se lleva a cabo cuando el fármaco es absorbido, distribuido y biotransformado por el organismo. Cabe mencionar que la absorción del fármaco solo se da si éste se encuentra en solución, el fármaco disuelto es el que pasa a circulación sistémica.

La disolución, es un aspecto importante ya que es la limitante para que se dé la absorción del fármaco. El proceso de absorción de fármacos está controlado por la velocidad con que se disuelve en los medios fisiológicos.[3] Es importante conocer y controlar los factores que afectan el proceso de disolución del fármaco, para asegurar que el fármaco se encuentra biodisponible para ser absorbido.

Cuando se optimiza la disolución del fármaco *in vitro* se puede tener una idea de cómo este fármaco se comporta *in vivo*. El estudio de la disolución *in vitro* se realiza para asegurar la disolución del fármaco en el fluido biológico del sitio de absorción y lograr una adecuada absorción del fármaco.

1.2 Especificaciones de disolución para las formas farmacéuticas sólidas.

La disolución *in vitro* es de utilidad para predecir el rendimiento del fármaco *in vivo*, esta prueba se aplica con mayor frecuencia a las formas farmacéuticas sólidas como tabletas, cápsulas y también a gránulos y polvos. Las especificaciones de disolución *in vitro* se establecen para indicar los problemas que se puedan llegar a tener con la biodisponibilidad *in vivo*. Las especificaciones de disolución se aplican para medicamentos genéricos, medicamentos de referencia y medicamentos nuevos; estas especificaciones se basan en los resultados aceptables de las pruebas de biodisponibilidad.



La disolución de las formas farmacéuticas sólidas puede ser evaluada utilizando *pruebas límite puntuales*, estas pruebas evalúan únicamente la cantidad de fármaco disuelto en un tiempo determinado y son utilizadas como una prueba de control de calidad del medicamento, sin embargo estas pruebas no proporcionan información de la velocidad de disolución del fármaco es por ello que también se realizan *pruebas cinéticas de disolución* también llamadas perfiles de disolución en donde se establecen varios tiempos de muestreo lo que permite conocer la velocidad de disolución.[4] A continuación se ejemplifica cuáles son estos tipos de pruebas de disolución:

A. Pruebas límite puntual de disolución.

- ☞ Especificaciones de punto único: Se utilizan para fármacos altamente solubles y de rápida disolución.
- ☞ Especificaciones de dos a tres puntos: se utiliza para caracterizar la calidad del medicamento y es la prueba de control de calidad rutinaria para medicamentos de disolución lenta o de poca solubilidad. [5]

B. Pruebas cinéticas de disolución.

- ☞ Comparación de perfiles de disolución: se utiliza para establecer si un medicamento de prueba tiene bioequivalencia con respecto al medicamento de referencia. Se debe de mostrar un comportamiento semejante de velocidad de disolución y cantidad disuelta del fármaco.

1.3 Prueba De Disolución

La prueba de disolución es un método *in vitro* que evalúa la liberación del fármaco desde su forma farmacéutica a un medio de disolución bajo condiciones experimentales estandarizadas. Las condiciones óptimas para desarrollar la prueba de disolución difieren dependiendo de la formulación de cada producto farmacéutico. [3] Con esta prueba también podemos evaluar la capacidad que tiene el fármaco puro (disolución intrínseca) así como el que está contenido en una forma farmacéutica sólida, para disolverse en un medio determinado.

El enfoque principal de la prueba de disolución está en el área de control de calidad y del desarrollo del producto con el fin de obtener y utilizar información sobre la composición y variables de manufactura. [6] La prueba de disolución es utilizada para seleccionar la formulación apropiada cuando se está desarrollando la forma farmacéutica, por lo mismo con ayuda de esta prueba, se lleva a cabo la caracterización del producto.

Actualmente la industria farmacéutica utiliza la prueba de disolución para diferentes propósitos entre los cuales se encuentran:

- ☞ Guía para el desarrollo de nuevas formulaciones y productos: la prueba de disolución se utiliza durante el desarrollo del producto y nos ayuda a evaluar la interferencia de excipientes que afectan a la liberación del fármaco, proporcionando así la información necesaria para identificar los factores críticos en la formulación que afectan directamente a la biodisponibilidad del fármaco.
- ☞ Control de proceso y aseguramiento de calidad: la prueba de disolución asegura la calidad lote a lote del producto farmacéutico, también provee la información necesaria sobre las

materias primas y las variables de manufactura (velocidad de mezclado, fuerza de compresión, etc.) que afecten durante el proceso, por otra parte con esta prueba se asegura la calidad del producto y la optimización del proceso después de un cambio en la manufactura, formulación, sitio de manufactura y escalamiento.[7]

- 📄 Indicador de desarrollo *in vivo*: la prueba de disolución sirve como indicador de la biodisponibilidad correlacionando los parámetros que se obtienen en la prueba *in vitro* con los parámetros de biodisponibilidad que se esperan en la prueba *in vivo*.
- 📄 Requisito regulatorio: el control de disolución es un requerimiento farmacopéico para las formas de dosificación oral sólidas, donde la absorción del fármaco es necesaria para que este lleve a cabo el efecto terapéutico.
- 📄 Estabilidad del producto: la prueba de disolución se utiliza regularmente para probar la estabilidad del producto farmacéutico.
- 📄 Bioequivalencia de formas farmacéuticas: la prueba de disolución es utilizada como una herramienta útil que proporciona información precisa acerca de la biodisponibilidad y/o bioequivalencia de una forma farmacéutica

Las pruebas de disolución se deben de realizar más de una vez para estandarizar las condiciones en que la disolución de la forma farmacéutica es la adecuada y caracterizar así el método de disolución. Es importante que las condiciones de la prueba de disolución sean las idóneas pues esta prueba nos servirá para establecer la correlación *in vitro-in vivo*. [2]

1.3.1 Desarrollo de la prueba de disolución

El desarrollo de las pruebas de disolución se sigue en base a las directrices que emiten organismos regulatorios, farmacopéicos y organizaciones industriales que proporcionan información y recomendaciones para llevar a cabo el desarrollo de la metodología de esta prueba.[1] Para llevar a cabo el desarrollo de la prueba de disolución se deben de seguir los siguientes puntos:

- 📄 Conocer las propiedades físicas y químicas del fármaco.
- 📄 Determinar el aparato de disolución apropiado.
- 📄 Seleccionar el medio de disolución.
- 📄 Selección de la velocidad de agitación.
- 📄 Selección del volumen y temperatura del medio de disolución.
- 📄 Elección de los tiempos de muestreo.
- 📄 Optimización del método.
- 📄 Validación del método.

La prueba de disolución debe de ser optimizada, esto con la intención de identificar las condiciones del ensayo a las cuales se realizará la prueba de disolución. Durante el proceso de optimización se llevan a cabo más de un ensayo en donde se prueban los diferentes medios de disolución: a diferentes valores de pH, fuerza iónica y los que contengan surfactantes en su composición. Así mismo se realizan diferentes ensayos variando la velocidad de agitación del aparato de disolución [1] o bien variando la cantidad de medio de disolución (flujo) que deberá pasar por la celda, esto para el equipo IV USP. Otros factores que se optimizan para la prueba de disolución son el volumen



de medio de disolución, la temperatura del medio de disolución, la desgasificación del medio de disolución, los tiempos de muestreo y la detección analítica para determinar cuantitativamente el porcentaje liberado de fármaco. Una vez que se ha optimizado la prueba de disolución se debe validar. Toda prueba de disolución se debe validar utilizando los siguientes parámetros de desempeño: linealidad, exactitud, precisión, especificidad y robustez.[1]

1.4 Perfiles de disolución.

Según la Norma Oficial Mexicana 177 -SSA1- 2013 los *perfiles de disolución* se definen como la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas. [8] Un perfil de disolución es la representación gráfica de la concentración o porcentaje de fármaco disuelto contra tiempo, el perfil de disolución contempla el muestreo del fármaco en intervalos de tiempo cortos de tal forma que se cuantifique el 100% de la dosis de fármaco contenida en la forma farmacéutica.[3]

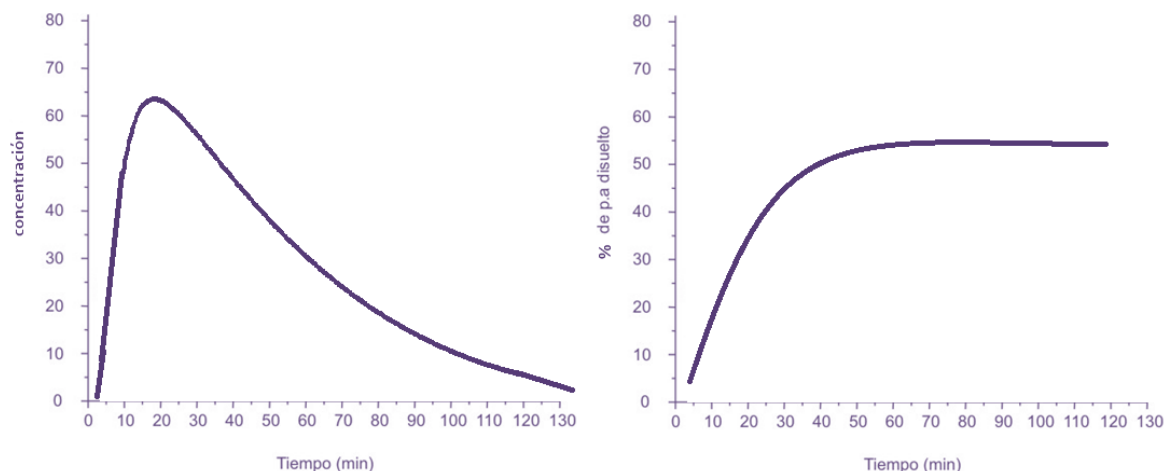


Figura 1: perfiles de disolución con flujo continuo (izquierda) y perfil acumulativo (derecha) para formas farmacéuticas sólidas.

Los perfiles de disolución son utilizados para comparar un medicamento de referencia contra uno de prueba, esto con la finalidad de demostrar que son bioequivalentes, para ello se evalúa que tengan un comportamiento semejante en relación con la velocidad de disolución y el % de fármaco disuelto, demostrando también que tienen biodisponibilidad semejante.

Para realizar la comparación de los perfiles de disolución se emplean los métodos de modelo independiente. El modelo independiente calcula el factor de similitud f_2 , que es la transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma de los errores al cuadrado y es una medida de similitud de los perfiles de disolución obtenidos para el medicamento de referencia y el de prueba.[9] El factor f_2 se calcula en cada uno de los tiempos de muestreo a partir de la media de los perfiles de disolución y se emplea la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \text{Log} \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2 \right] \right\}^{-0.5} \times 100$$



Dónde:

n = número de tiempos de muestreo

R_t = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia.

P_t = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba.[9]

El valor del factor se da en porcentaje y varía de 0 a 100, pero solo si se tiene un valor mayor a 50 se considera que el medicamento de prueba cumple con el factor de similitud en relación con el de referencia.

El factor de similitud solo se puede aplicar si los perfiles de disolución se realizan bajo las mismas condiciones experimentales, teniendo puntos de muestreo idénticos para ambos medicamentos, también se debe de tomar en cuenta que el coeficiente de variación del porcentaje disuelto al primer tiempo no es mayor al 20%, y para los demás tiempos de muestreo debe de ser menor al 10%. [4]

Este método se emplea para la comparación de perfiles de disolución de formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata así como de liberación modificada, y se ha adoptado por las agencias regulatorias internacionales como criterio para asegurar la similitud entre dos perfiles de disolución *in vitro*. Para las formas farmacéuticas sólidas en las que el fármaco se disuelva en más del 85% en menos de 15 minutos no es necesario calcular el factor f_2 .

Cabe señalar que la legislación mexicana en la NOM 177 especifica que para realizar un perfil de disolución se deben de tener al menos 5 tiempos de muestreo exceptuando el cero, con el fin de caracterizar la curva ascendente y la fase de meseta; dos de los puntos se situarán en la meseta de la curva y los tres restantes distribuidos en la fase ascendente y de inflexión.[9]

1.5 Modelo cinético de disolución: *Peppas*

Los modelos cinéticos de disolución se utilizan con el propósito de determinar el mecanismo mediante el cual ocurre la liberación de un fármaco desde un sistema de liberación compuesto. Los sistemas de liberación compuesto se refieren a matrices poliméricas, en donde el componente polimérico controla el proceso de liberación del fármaco. Estudiar la cinética de liberación del fármaco que se encuentra ocluido en los sistemas de liberación compuesta es importante para el desarrollo de estos sistemas, ya que se calculan constantes que dan información relacionada con el mecanismo de liberación del fármaco. La liberación del fármaco ocluido en las matrices poliméricas se puede dar mediante los siguientes mecanismos:

1. difusión y relajación de las cadenas poliméricas: la difusión del fármaco ocurre cuando el fármaco atraviesa el polímero que forma el sistema de liberación, estimulado por el gradiente de concentración que existe entre el sistema de liberación y el medio.
2. hinchamiento de las cadenas poliméricas: se da cuando el polímero sufre una transición vítrea y pasa de un estado cristalino a formar un hidrogel. [10]

Todos los modelos cinéticos de disolución son modelos matemáticos que toman en cuenta el fenómeno de difusión tipo *Fickiano* y el fenómeno de relajación de las cadenas poliméricas. La ley de Fick es una ley cuantitativa que describe diversos casos de difusión de materia o energía en un medio en el

que inicialmente no existe equilibrio químico o térmico, afirmando además, que la densidad de flujo de partículas es proporcional al gradiente de concentración según la ecuación siguiente ecuación:

$$J = -D \frac{dC}{dz}$$

Dónde:

J= flujo neto de los átomos

D= coeficiente de difusión

DC/dX= gradiente de concentración.

La difusión puede ser o no de tipo Fickiana, cuando es no Fickiana es debido a la existencia de fenómenos de relajación macromoleculares lentos, inducidos por el proceso de hinchamiento. Este fenómeno está relacionado dependiendo de la velocidad de relajación del polímero en el proceso de hinchamiento. [10]

Actualmente existen diversos modelos cinéticos de liberación, sin embargo en los ejemplos que se incluyen en el presente manual solo se utiliza el modelo de Peppas, que nace del intento de explicar mecanismos de liberación de medicamentos donde se presenta erosión o disolución de la matriz, y se expresa de la siguiente manera:

$$\log \frac{M_t}{M_\infty} = \log K + n \log t$$

Donde M_t / M_∞ es la fracción de fármaco liberado, t el tiempo de liberación, k es la constante, y n es el exponente de liberación. El exponente de liberación [n] es indicativo del mecanismo de transporte, cuando [n] se aproxima a 0.5, se deduce que la difusión del fármaco se lleva a cabo a través de canales llenos de líquido (tipo Fickiana). Cuando [n] es igual a 1, el mecanismo de transporte del fármaco se rige por difusión a través de la capa de polímero. Y cuando $0.5 < [n] < 1$, indica un mecanismo de liberación del fármaco anómalo.[11]

1.6 Factores que afectan la respuesta de disolución.

Existen múltiples factores que afectan de manera significativa la disolución de las formas farmacéuticas sólidas, por ello es importante identificar y evaluar el alcance de éstos. Los factores que llegan a afectar a la disolución de las formas farmacéuticas sólidas caen en las siguientes clases:



Tabla 1: Factores que influyen en la respuesta de disolución.

<p>I. Factores de Formulación</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Factores de formulación (diluyente, desintegrante, aglutinante, lubricante). ▪ Uso de surfactantes. ▪ Componentes de recubrimiento. ▪ Solubilidad del fármaco. ▪ Formación de sales. ▪ Tamaño de partícula. ▪ Estado cristalino del fármaco (polimorfismo). ▪ Área superficial. ▪ Impurezas. ▪ Naturaleza química del fármaco.
<p>II. Factores de Fabricación</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fuerza de compresión. ▪ Presión de compresión ▪ Método de granulación.
<p>III. Factores asociados al método de cuantificación de analito</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diluciones de muestra ▪ Filtración de muestra ▪ Tipo de celdas (UV) ▪ Tipo de columna (HPLC)
<p>IV. Factores asociados al proceso de disolución de la Forma Farmacéutica.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Velocidad de rotación de los elementos de agitación. ▪ pH medio disolución. ▪ Fuerza iónica del medio de disolución. ▪ Tensión superficial del medio de disolución. ▪ Tipo de aparato de disolución ▪ Volumen de disolución ▪ Tipo de flujo. ▪ Condiciones sink. ▪ Desgasificación del medio de disolución. ▪ Temperatura del medio de disolución.

La disolución de las formas farmacéuticas sólidas va a depender en gran medida de los factores presentados en la tabla 1 afectando la respuesta de disolución cuando se lleva a cabo cualquier estudio de disolución.



Capítulo 2:

“Fundamentos Diseños Experimentales”

2. Diseños Experimentales

2.1 Concepto e importancia de los diseños experimentales

Los *diseños de experimentos* los podemos definir como la planeación de una serie de pruebas experimentales que recaban datos adecuados para ser analizados estadísticamente y así obtener conclusiones válidas y objetivas acerca de dicho proceso. [12]

Los diseños de experimentos deberían de ser utilizados regularmente en la industria farmacéutica debido a que los procesos que se llevan a cabo en estas sufren cambios, ya sea de condiciones de operación, materiales o métodos que afectan de manera directa a la calidad del producto. Es común que estos cambios en el proceso se lleven a cabo a prueba y error, utilizando solo la experiencia y la intuición para llevar a cabo dichos cambios, es por ello que se recomienda que se lleve a cabo un diseño experimental diseñado que garantice una respuesta adecuada utilizando pocos recursos y realizándolo un tiempo relativamente corto. El diseño estadístico de experimentos es una forma eficaz de realizar pruebas en los procesos ya que siguiendo esta estrategia podemos mejorar las condiciones de operación de un proceso. [13]

Como se había mencionado en la industria farmacéutica es necesario que se lleven a cabo diseños experimentales debido a que estos pueden resolver en un periodo corto y de forma económica alguno de los siguientes problemas:

- 📄 Determinar las fuentes de variación que tengan un alto impacto en el proceso, afectando así la respuesta de este, así como los requerimientos más importantes para los cuales se utilice.
- 📄 Cambios en la operación de algún proceso en los que se lleve a cabo la variación de condiciones con el fin de disminuir el número de defectos en el producto.
- 📄 Determinar las condiciones de operación en donde el proceso logra un desempeño óptimo.
- 📄 Llevar a cabo un rediseño de algún producto o proceso para mejorar su desempeño en caso del proceso y la calidad en el caso del producto.
- 📄 Comparar dos o más proveedores con el fin de elegir el que mejor cumpla con los requerimientos.
- 📄 Comparar dos o más instrumentos de medición que se utilizan dentro del proceso para verificar si trabajan con exactitud y precisión. [13]

Con el diseño de experimentos podemos inducir la manera de cómo realizar mejoras en el proceso, al llevar a cabo estos diseños experimentales en el área farmacéutica esperamos como resultado productos de mayor calidad pues tienen confiabilidad y buen funcionamiento, menores costos, y una reducción en tiempo de desarrollo y diseño del producto.[12]

Cuando se lleva a cabo una experimentación se hace conjeturas acerca del proceso, para poder eliminar estas conjeturas se realizan experimentos y se generan datos a partir del proceso, con los resultados de estos experimentos se establecen nuevas conjeturas. Al realizar diseños experimentales minimizamos el número de experimentos logrando así tener resultados más rápidos y un proceso relativamente corto.

Los objetivos de los diseños de experimentos son:



- ☞ Determinar las variables que tienen una mayor influencia en la medida de las respuestas.
- ☞ Determinar el valor de los factores que influyen en la respuesta esto con el objetivo de que las respuestas tengan el valor más cercano al óptimo buscado.
- ☞ Determinar el valor de los factores que influyen en la respuesta para minimizar la variación en está así como para minimizar los efectos de los factores incontrolables. [14]

Como hemos visto el uso de los diseños experimentales en la industria farmacéutica es muy importante y necesario ya que se incrementa la eficiencia de los procesos y la calidad de los productos, resolviendo de manera sencilla los problemas que lleguen a presentar. Cuando se utilizan de manera correcta estos diseños experimentales se tienen grandes beneficios, sin embargo es necesario saber aplicarlos e interpretarlos adecuadamente.

2.2 Aplicaciones de los diseños experimentales

Como se mencionó anteriormente los diseños experimentales pueden tener diversas aplicaciones en varias disciplinas, para los fines de este manual solo son importantes las aplicaciones que se les pueden dar en el área farmacéutica en donde estos diseños son utilizados para mejorar el desempeño de manufactura así como en el desarrollo de nuevos medicamentos.

En la tecnología farmacéutica como se mencionó una de las ocupaciones de los diseños experimentales es en el diseño de formulaciones y los procesos de manufactura en donde se puede influenciar las propiedades de la formulación hasta cierto punto. Para diseñar el mejor producto en poco tiempo y a bajo costo, se utilizan los diseños experimentales junto con técnicas de optimización.[15] Lo que se pretende al utilizar los diseños experimentales es tener productos de calidad con costos de producción bajos y en tiempos cortos para el desarrollo y diseños del producto. [12]

Más específicamente con ayuda de los diseños experimentales en el área farmacéutica podemos:

☞ Caracterizar un proceso

Aquí se identifican los factores críticos del proceso y se determina en que magnitud afectan a la respuesta, además se pueden identificar las interacciones entre los factores en caso de que existan y como estas interacciones de igual forma afectan a la respuesta. Al llevar a cabo un diseño experimental para caracterizar un proceso podemos tener con ayuda de este la identificación de aquellos factores que deben de controlarse durante el proceso de fabricación con mayor atención para que evitar que se tengan productos defectuosos. Así pues, se busca tener las condiciones adecuadas para aplicarlas siempre que se realice dicho proceso de fabricación. [12]

☞ Optimizar un proceso

Al llevar a cabo una optimización de proceso lo que se busca es determinar las variables del proceso que afectan a la respuesta, buscando así tener aquellas variables con las que nuestro proceso tenga la mejor respuesta posible. Algunas veces se utiliza como herramienta la metodología superficie de respuesta para la optimización de un proceso. La metodología superficie de respuesta será explicada a detalle los diferentes capítulos que conforman el presente manual. [12]

☞ Diseño de un producto

Cuando se lleva a cabo el diseño de un nuevo producto se determina cuáles son los factores que podrían alterar la respuesta, una vez que son identificados todos aquellos factores que pudieran



afectar se identifican los niveles apropiados de dichos factores y se realiza el diseño en donde se utilizan todos los factores con sus respectivos niveles, con esto se busca obtener la información necesaria para identificar y eliminar aquellos factores que tengan mayor influencia sobre la respuesta y así poder mejorar el diseño del producto. [12]

2.3 Definiciones y Principios básicos

Cuando diseñamos estadísticamente un experimento, llevamos a cabo una serie de pruebas buscando caracterizar los factores (X_i) que tienen una mayor influencia en el proceso, de manera que se identifiquen las causas de los cambios en la respuesta de la salida. Cuando hablamos de un *experimento* nos referimos a las pruebas o ensayos que se realicen en el proceso. El proceso o sistema de estudio puede representarse como en la Figura 2:

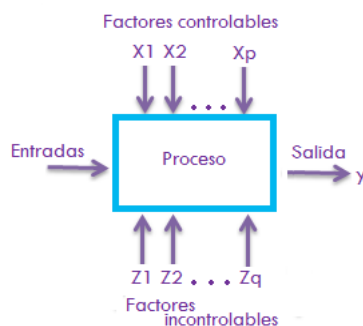


Figura 2: Modelo general de proceso o sistema [12]

El *proceso* se puede ver como una combinación de máquinas, métodos, personas, y otros recursos que transforman alguna entrada (por lo general la entrada son materiales) en una salida que tiene una o más respuestas. [12]

Los *factores controlables* son las variables de proceso, por ejemplo en un proceso farmacéutico las variables controlables serían, los componentes de una formulación, las operaciones de fabricación y los proveedores de materia prima, mientras que también existen otros *factores incontrolables* como por ejemplo la temperatura, la humedad, el desgaste del equipo así como la experiencia del personal. [14]

2.3.1 Definiciones básicas

Para poder entender con claridad los ejemplos que se presentan en el manual es necesario tener claros algunos conceptos que se manejan constantemente al llevar a cabo un diseño experimental, algunos de estos conceptos son los siguientes:

- 📄 Experimento: prueba o serie de pruebas en las que se hacen cambios en las condiciones de operación de algún proceso con el objetivo de identificar aquellas variables que realicen cambios en la respuesta del proceso.
- 📄 Factores: un factor será todo aquello que influya en la respuesta del proceso, son aquellos que causarán variación afectando al resultado obtenido en el experimento.[16] Es importante mencionar que los factores pueden ser cualitativos (que no tienen unidad de medición) tan solo se evalúan organolépticamente como por ejemplo evaluar el color, la



textura, sabor, etc.; o bien cuantitativos y son aquellos con unidades de medición como la temperatura, el tiempo, entre otros.[14]

- ☞ Factores controlados: son las variables de proceso o de entrada que podemos fijar para poder controlar, usualmente se controlan durante la operación del proceso. Algunos factores controlables son la temperatura, velocidad, presión, etc. [13]
- ☞ Factores no controlados o factores de ruido: son las variables que como su mismo nombre lo dice no se pueden controlar durante la operación del proceso, estos factores no se pueden controlar tan solo se puede minimizar su influencia en el proceso para que no se vea afectada la respuesta. Los factores de ruido pueden ser externos (variables ambientales) como temperatura, luz, humedad, partículas, etc.; o bien factores de ruido internos como lo son el desgaste de piezas de una máquina, el ánimo de los trabajadores, etc. [14]
- ☞ Factores estudiados: son las variables que influyen en la respuesta y que se estudian en el experimento. Lo que se estudia de estos factores es en que magnitud afectan a la respuesta.
- ☞ Niveles: son los valores que toma un factor. Pueden ser categóricos o numéricos dependiendo del tipo de factor que se esté evaluando.[16] Por ejemplo si se tiene la temperatura como factor en el experimento y se trabaja con tres distintas temperaturas se dice que se tiene un factor (temperatura) con tres niveles (tres diferentes temperaturas), estos niveles se miden en escala numérica debido a que se tiene un factor cuantitativo. Por otra parte si se tiene un factor cualitativo como lo es aspecto de un polvo se tendrán niveles medidos categóricamente, ejemplo de ello es cuando tenemos un polvo cristalino y un polvo amorfo el factor sería el aspecto del polvo y los niveles serían dos el aspecto cristalino y amorfo por lo tanto se tiene un factor con dos niveles. [14] El ejemplo en donde se muestran ambos tipos de factores se muestra en la figura 3:

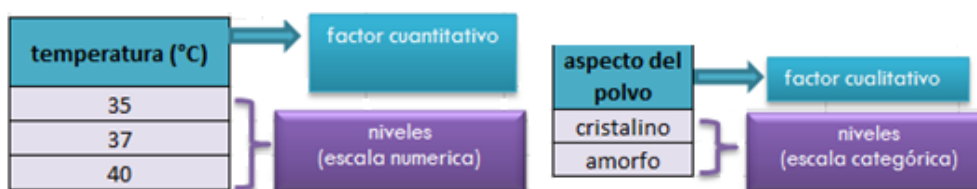


Figura 3: factores y niveles que se utilizan en un diseño experimental

- ☞ Variables de respuesta: las variables de respuesta son medidas que se realizan a una forma farmacéutica obtenida o a un método de análisis. Son las características del producto cuyo valor nos interesa mejorar utilizando el diseño de experimentos. Un ejemplo sería mejorar la disolución de una tableta, la disolución es la variable de respuesta, por lo general las variables de respuesta determinan algún aspecto de la calidad del producto.[13]
- ☞ Unidad experimental (material): Objetos a los que se aplican los tratamientos. Pueden ser materiales biológicos, naturales, en el caso de la industria farmacéutica se tomarán como



materiales experimentales a los lotes de materia prima o bien los lotes de formas farmacéuticas.[14]

☞ **Tratamiento:** Un tratamiento, es el nivel que se le asigna al factor durante el experimento. Durante la experimentación se lleva a cabo la combinación de tratamientos, es decir que se combinan los niveles de los diferentes factores en un experimento dado. Esto lo podemos ilustrar con el siguiente ejemplo: “en un experimento se utiliza una temperatura de secado de 60 grados, el fármaco amorfo y almidón como aglutinante”, en este caso tenemos tres factores: la temperatura, tipo de fármaco y de aglutinante con un nivel cada uno 60°, amorfo y almidón para cada factor respectivamente. En este ejemplo se lleva a cabo una combinación de tratamientos.[14]

☞ **Réplicas:** las réplicas se refieren a las veces que se repite el experimento en las mismas condiciones, cuando utilizamos réplicas se tienen el objetivo de lograr una mayor precisión al estimar como afectan los factores en la respuesta así mismo se estiman las interacciones y se obtiene la estimación del error experimental.[17]

☞ **Error experimental:** es aquel error que no está explicado por la variación de los factores implicados en el experimento. [17] Este error se atribuye al error del experimentador y a la mala planeación y realización del experimento.

☞ **Aleatorización:** este término se refiere a que tanto el material experimental como el orden en que se realizan las pruebas se asigna al azar sin tener un orden. Al llevar a cabo una aleatorización en un diseño experimental se busca eliminar los efectos que pudieran tener los factores extraños, es decir los factores que no han sido contemplados en el diseño.[12]

☞ **Bloque:** son grupos de datos que forman solo las variables categóricas.

☞ **Población:** conjunto de individuos, objetos, medidas, etc. que se estudian con el fin de ampliar el conocimiento que se tiene de estos.

☞ **Hipótesis estadística:** es una afirmación sobre los valores de los parámetros que se les da a una población. Las hipótesis estadísticas pueden probarse para saber si la afirmación es la correcta. Las hipótesis estadísticas pueden ser nulas (H_0), estas se plantean como una igualdad o bien hipótesis alternativas (H_a) la cual hace referencia a rechazar la hipótesis nula. [12]

Por ejemplo en un proceso farmacéutico se desea saber la probabilidad de que la producción tenga menos del 5% de productos defectuosos que es lo máximo permitido, para ello se plantea estadísticamente una hipótesis de la siguiente manera:

$H_0: p=0.05$ (la proporción de productos defectuosos es del 5%)

$H_a: p>0.05$ (la proporción de productos defectuosos es mayor al 5%)

Si se acepta la hipótesis nula querrá decir que el proceso es aceptable al producir un 5% de productos defectuosos no más, si por el contrario al llevar a cabo el análisis estadístico pertinente nos da como resultado que en el proceso se encontraron más del 5% de



productos defectuosos, se acepta entonces la hipótesis nula y se tendría que replantear el proceso pues no es aceptable que se tengan más del 5% de productos defectuosos.

Grados de libertad: son una estimación del número de datos independientes en un experimento estadístico. Se calculan utilizando la siguiente ecuación: $n-r$, donde n es el número de sujetos o grupos en la muestra y r es el número de sujetos o grupos estadísticamente dependientes. Por ejemplo si se tienen 5 sujetos en la muestras y uno de ellos es dependiente se tendrá $5-1=4$, el número de grados de libertad que se utilizara serán 4 para este experimento estadístico.

Análisis de varianza: técnica estadística que consiste en separar las fuentes de variación dependiendo del grado en que afecten al experimento. El análisis de varianza nos indica el grado de afectación que tienen los factores sobre la respuesta analizada.

Todos aquellos valores con un valor mayor al 0.05% serán los de mayor afectación. La influencia sobre la respuesta se detecta dependiendo el valor que estos tengan, los valores más altos serán los de mayor influencia sobre la respuesta.

El análisis de varianza (ANOVA) debe de cumplir tres supuestos:

1. Normalidad: la normalidad se aplica a los residuos y se refiere a que estos residuos deben de ajustarse a una distribución normal (Figura 4).

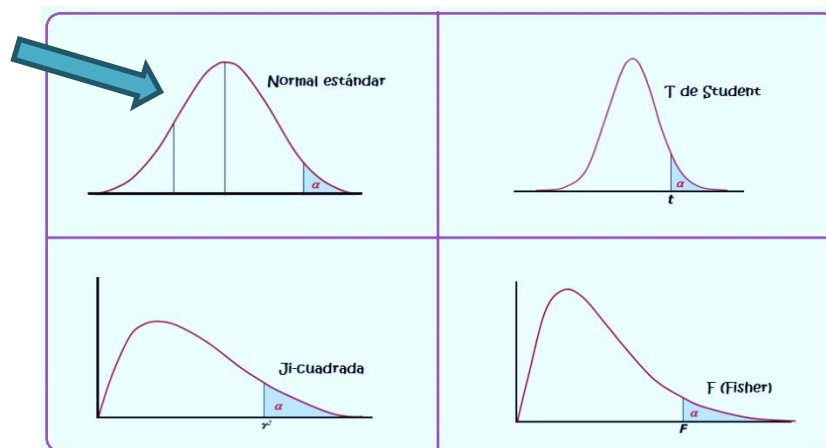


Figura 4: representación gráfica de las distribuciones de probabilidad. [13]

2. Homocedasticidad: se refiere a que la varianza de los residuales, la homocedasticidad se da cuando no existe diferencia significativa entre un residual y otro. [14]
3. Independencia: la independencia se aplica a los residuos, los cuales no deben de presentar ninguna tendencia, su comportamiento debe de ser aleatorio.



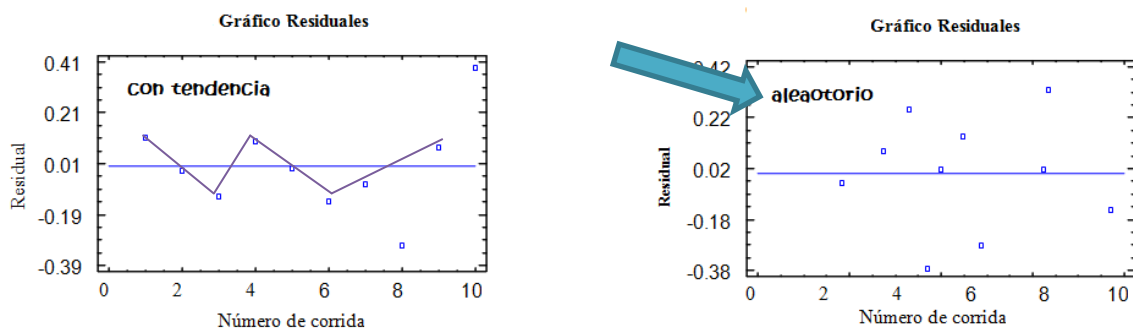


Figura 5: gráfico de residuales que se obtienen en el diseño de experimentos para ilustrar cuando se cumple el supuesto de independencia.

2.3.2 Principios básicos

El diseño de experimentos se refiere a planear y diseñar algún experimento de donde obtendremos datos que serán evaluados estadísticamente con el objetivo de crear conclusiones válidas y objetivas. Cuando llevamos a cabo un diseño experimental debemos de estar conscientes de que existirán problemas tanto en el diseño del experimento así como en el análisis estadístico de los datos. [12]

Para poder llevar a cabo de manera correcta la planeación de un diseño experimental debemos de aplicar los principios básicos de los diseños experimentales. Estos principios son tres y son los siguientes:

- 📄 **Aleatorización:** este principio se realiza asignando tanto el material experimental como el orden en que se realizan las pruebas de manera al azar, sin tener ningún orden en específico. Cuando llevamos a cabo la aleatorización se cancelan los efectos de factores extraños esto con el objetivo de minimizar el error experimental ya que las diferencias provocadas por los factores no controlados se reparten de igual manera en cada uno de los ensayos. Por otra parte, al llevar a cabo este principio se aumenta la probabilidad de que se cumpla uno de los supuestos del ANOVA que es la independencia, el cual es un requisito para que el ANOVA sea válido.[13]
- 📄 **Repetición:** la repetición o replica se refiere como su nombre lo dice a repetir el experimento más de una vez, esto se realiza volviendo a repetir otro experimento bajo las mismas condiciones de proceso y análisis que el anterior. Al llevar a cabo la repetición se busca obtener una estimación del error experimental, así como obtener mayor confiabilidad en las mediciones que se realicen ya que se espera que las mediciones en todas las repeticiones sean muy parecidas. [12]
- 📄 **Bloqueo:** este principio se refiere a llevar el análisis por bloques, esto con la finalidad de aumentar la precisión del experimento. Cuando hablamos de un *bloque* nos referimos a tomar solo una porción del *material experimental* ya que al tomar solo una porción tendremos más homogeneidad que si tomáramos todo el material. Con este principio podemos eliminar la variabilidad provocada por los factores extraños que nos dan como resultado el error experimental, y al eliminar la variabilidad tenemos mayor precisión en los resultados del experimento.[13]



Los principios básicos de los diseños experimentales deben de cumplirse ya que con estos se pueden obtener resultados fiables del experimento además de que se tienen la certeza de que el error experimental disminuye y los factores extraños no influyen sobre la respuesta. Se deben de llevar a cabo ya que son una parte decisiva de todo experimento.

2.4 Etapas De Los Diseños Experimentales

En la industria farmacéutica es común realizar varios experimentos o pruebas al elaborar un medicamento, esto debido a que se cambian los componentes de la mezcla para realizar la forma farmacéutica así como también pueden cambiar las condiciones de operación o métodos que se aplican para llevar a cabo la manufactura. La gran mayoría de las veces que se llevan a cabo estas pruebas se realizan a prueba y error, es decir solo se basan en la experiencia y la intuición sin seguir ningún plan experimental que garantice que las respuestas serán las deseadas. Tomando lo anterior como referencia se decide llevar a cabo un diseño experimental que mejore la forma en que se lleva a cabo estas pruebas garantizando respuestas deseadas.[13]

Para que un diseño experimental sea 100% fiable se necesita llevar a cabo una planeación bien realizada, para ello se debe de conocer el tipo de problemática que se desea resolver con ayuda de los diseños experimentales. Al realizar un diseño de experimentos es importante seguir algunos puntos para desarrollar de manera correcta nuestros diseños experimentales y así obtener resultados fiables y coherentes. A continuación se listan los puntos a tomar en cuenta:

1. **Planteamiento del problema:** se debe de tener claro del problema que queremos resolver así como tener una idea clara de la forma en que se quiere resolver. El planteamiento del problema se realiza a partir de algún diagrama de flujo en el que se represente el proceso o etapa del proceso donde se suscita el problema. El problema que queramos someter a análisis con el diseño experimental debe de ser un problema recurrente que afecte de manera directa a la calidad del producto.
En este punto, se deben de plantear los objetivos claros y precisos que se llevaran a cabo al desarrollar el proyecto, el objetivo u objetivos que se planteen harán referencia a la importancia del problema así como su magnitud también nos dará pauta para saber cómo se resolverá el problema llegando a los resultados que esperamos.
2. **Elección de los factores y niveles:** se debe de elegir cuidadosamente el número de factores así como de niveles que se utilizaran, saber en qué forma se van a medir dichos factores y saber de qué forma se van a controlar para mantener los valores deseados. Los factores que influyen en el proceso se pueden determinar utilizando un diagrama de Ishikawa, el cual es un diagrama elaborado a base de todas las posibles causas del problema. Se recomienda incluir en el experimento todos los factores que tengan una influencia grande en la respuesta. Al elegir los niveles se debe de tener cuidado de que estos no estén muy juntos ya que de esta forma no se logra detectar el efecto que pueda tener el factor, pero tampoco pueden tener valores demasiado separados ya que se puede causar problemas dentro de la operación del proceso. Para cada factor se deben de elegir por lo menos dos niveles.
3. **Análisis de factibilidad:** antes de llevar a cabo el estudio y la elección del diseño experimental se debe de realizar un inventario en donde se contemplen las materias primas, instalaciones y equipos con los que se dispone. Este estudio se realiza con la finalidad de



determinar la conveniencia de hacer el diseño experimental, una vez que se determina si es factible realizar el diseño experimental entonces se procede a determinar las variables de respuesta.

4. **Seleccionar la variable de respuesta:** se debe de elegir una respuesta que de la información necesaria y útil acerca del proceso, la mayoría de las veces se utilizan más de una respuesta. Como sabemos las respuestas son conocidas también como *variables dependiente o de salida* y son el objetivo que se persigue con el experimento, es decir son las variables que se busca corregir. Al elegir nuestras respuestas se debe de tener en cuenta que los factores anteriormente elegidos deben de tener un gran impacto sobre estas, también se debe de tomar en cuenta la facilidad que se tiene para medir estas respuestas y que se puedan medir de manera fiable.
5. **Selección del Diseño Experimental:** para elegir el diseño experimental adecuado se necesita tomar en cuenta el número de repeticiones que se llevarían a cabo, escoger el orden adecuado para realizar los ensayos y determinar si se utilizará el bloqueo u aleatorización también es importante tomar en cuenta los objetivos del experimento, así como adecuar el diseño al tipo de factores escogidos que influyen en las respuestas.
Al proponer un diseño experimental debemos de tomar en cuenta el costo que implica realizarlo así como el tiempo en el que se llevaría a cabo, también hay que determinar si no se tienen ningún factor de ruido o no controlado que pudiera afectar al desarrollo y resultados del diseño experimental que escogimos. Como se mencionó anteriormente el costo que nos genere desarrollar el diseño experimental es un aspecto crítico ya que se debe de buscar que sea económico, es por ello que se deben de considerar los recursos que se gastarán como por ejemplo: el material, el tiempo de los recursos humanos y el tiempo que se usen las maquinas, el gasto que se lleve a cabo debe ser el mínimo posible pero cumpliendo con todos los objetivos que se plantearon al iniciar el diseño experimental.[13]
Cabe mencionar que a lo largo del presente manual se explicaran a detalle los diseños experimentales que son utilizados frecuentemente para llevar a cabo el desarrollo y validación de los métodos analíticos para la disolución de formas farmacéuticas sólidas, esto con el fin de que el usuario tenga las herramientas necesarias para escoger de manera adecuada el tipo de diseño experimental con el que trabajara.
6. **Realización del Experimento:** Al llevar a cabo el experimento se debe de ser muy cuidadoso y por lo tanto se debe de vigilar el proceso para que todo salga de acuerdo a lo planeado. Es por ello que para que nuestro diseño tenga validez experimental se debe de llevar a cabo una planeación cuidadosa en cuanto a desarrollo, investigación y manufactura. [12]
7. **Análisis de datos:** antes de aplicar cualquier análisis estadístico se debe de crear una matriz experimental (Figura 6) en la cual se integren: el número de corridas que se realizaron en el experimento, el número de factores que se utilizaron para llevar a cabo el diseño experimental, la codificación de los factores, las respuestas que se estudiaron con los resultados obtenidos; esto con la finalidad de tener en un orden todos los datos para analizarlos.



Corridas	FACTORES			FACTORES CODIFICADOS			RESPUESTAS		
	X1	X2	X3	X1	X2	X3	Y1	Y2	Y3
				cod	cod	cod			
1	2	2000	100	1	1	0	22.53	40.53	55.08
2	2	500	100	1	-1	0	35.94	55	69.54
3	0.5	2000	100	-1	1	0	23.79	45.02	60.84
4	0.5	500	100	-1	-1	0	29.94	51.17	66.95
5	2	1250	150	1	0	1	26.23	45.85	91.01
6	2	1250	50	1	0	-1	26.98	48.15	63.83
7	0.5	1250	150	-1	0	1	33.25	54.26	69.68
8	0.5	1250	50	-1	0	-1	20.29	50.93	68.93
9	1.25	2000	150	0	1	1	20.5	38.16	53.4

Figura 6: Representación de una matriz experimental para un diseño factorial 3³

Ahora bien para analizar los datos se debe de tomar en cuenta que el tipo de datos que tenemos son de tipo muestral mas no poblacional es por ello que se deben de utilizar métodos estadísticos inferenciales para ver las diferencias y efectos que se tienen por muestra. El ANOVA (análisis de varianza) es la herramienta estadística principal que se utiliza en el análisis de los diseños experimentales, otras herramientas utilizadas para la interpretación de los resultados son las gráficas.

Con ayuda del ANOVA podemos identificar los factores que influyeron de manera significativa sobre las respuestas, los factores se pueden identificar del que más influyo hasta el que menos efecto tiene; también se puede ver el efecto que tienen sobre la respuesta es decir si tienen efecto positivo o negativo sobre ésta, con ello podríamos estudiar si los efectos de los factores ayudan en el proceso. Al realizar un análisis con ANOVA podemos dar las condiciones óptimas para llevar a cabo el proceso considerando que se obtendrán respuestas adecuadas utilizando un diseño experimental relativamente económico.

En todo ANOVA se debe de verificar que se cumplan los supuestos de: normalidad, homocedasticidad e independencia. [13]

En el presente manual se enseñará al usuario a manejar un programa estadístico para llevar a cabo el análisis de los diseños experimentales, este programa es Statgraphics Centurion XV®. Este software estadístico nos ayudará a analizar los diseños experimentales mediante gráficos sencillos, análisis de los residuos, y dándonos la probabilidad del modelo. Aplicando de manera correcta los métodos estadísticos y sabiendo utilizar el software estadístico estaremos seguros de la veracidad y validez de los resultados. Anunado a esto el buen conocimiento técnico del proceso, se garantizan conclusiones razonables. [12]

8. Conclusiones: Antes de concluir se debe de realizar un resumen de los resultados obtenidos, usualmente los resultados se presentan en forma de gráficas. Al concluir el estudio se recomienda hacer una evaluación de los logros obtenidos. Las conclusiones que se obtengan deben de ser prácticas y se deben de recomendar las acciones a seguir para que sean cumplidos los objetivos iniciales del experimento. Por otra parte se deben de realizar corridas de seguimiento y pruebas de confirmación para validar dichas conclusiones.



2.5 Codificación De Factores.

Para el análisis de los resultados en el programa estadístico se necesitan codificar los niveles de los factores, con la intención de utilizar valores adimensionales (valores sin unidades) para poder realizar la comparación de éstos en una misma escala. La codificación de factores se realiza utilizando la siguiente ecuación:

$$FACTOR\ CODIFICADO = 2 \times \left[\frac{factor\ a\ codificar - factor\ nivel\ medio}{factor\ nivel\ max. - factor\ nivel\ min.} \right]$$

Por ejemplo, supongamos que en un proceso farmacéutico se tienen 2 factores, el factor A: cantidad de aglutinante y el factor B: número de malla, cada uno con 3 niveles, como se muestra en la tabla 2:

Tabla 2: Niveles a codificar de los factores.

A	B
12	504
14	672
16	840

factores

niveles sin codificar

Si se quiere codificar el factor A en el nivel que corresponde a la cantidad de 504 mg se haría de la siguiente forma:

$$Factor\ A = 2 \times \left[\frac{504 - 672}{840 - 504} \right] = -1$$

Todos los niveles de los factores deben de codificarse utilizando la ecuación antes presentada, los niveles de los factores codificados quedarían como en la tabla 3:

Tabla 3: Niveles los factores codificados.

A	B	A	B
12	504	-1	-1
14	672	0	0
16	840	1	1

factores

niveles codificados



2.6 Construcción De La Matriz Experimental.

La matriz experimental se construye en Excel® utilizando el número de corridas que se realizaron en el experimento, los valores de los niveles de los factores con unidades y codificados, y por último las respuestas que se estudiaron con los resultados obtenidos. La matriz experimental se utiliza para tener en orden todos los datos para analizarlos con mayor facilidad en Statgraphics Centurion XV®, programa estadístico en donde se lleva a cabo el análisis de los diferentes diseños experimentales que son explicados a detalle a lo largo de los capítulos que conforman este manual.

Como se mencionó anteriormente esta matriz experimental nos servirá para analizar nuestros resultados en Statgraphics Centurion XV, sin embargo para poder importar esta matriz al programa es necesario dejar una fila antes de comenzar a meter los valores, esto debido a que esta versión de Statgraphics así está diseñada y si no se deja la fila vacía no reconocerá los datos que se tengan en esta fila, esto se ejemplifica en la figura 7.

	B	C	D	E	F	G	H	I
1	Corridas	X1	X2	X1	X2	Q1	Q5	Q10
2								
3	F1	504	252	-1	1	42.59	70.74	94.39
4	F2	504	168	-1	0	46.46	82.53	103.27
5	F3	504	84	-1	-1	46.86	92.09	103.39
6	F4	672	252	0	1	28.9	68.18	81.67
7	F5	672	168	0	0	37.95	73.77	86.46

Figura 7: Diseño de la matriz en Excel para que sea compatible con Statgraphics Centurion XV.

2.7 Factores de ruido (no controlados): ¿cómo controlarlos?

Como se ha mencionado anteriormente es necesario tener en cuenta al realizar un diseño experimental todos los factores incluyendo a aquellos no controlados o de ruido que aunque no son de interés estudiarlos estos afectan a la respuesta. Es por ello que es importante controlar estos factores para que no alteren las respuestas deseadas y hagan que el diseño experimental sea inservible por dar respuestas incoherentes.

Existen tres formas de controlar este tipo de efectos, estas formas se presentan a continuación:

- 📄 Bloquearlos o estudiarlos durante el experimento: se pueden asignar un número de niveles a este factor de ruido y en todos los niveles probar algunos de los tratamientos de forma aleatoria; cuando se lleve a cabo el análisis se tendrá la medida del factor ruido. Otra posibilidad es incluir al factor ruido como un factor más, sin embargo económicamente hablando no es factible pues se utilizarían más recursos para estudiar este tipo de factores, así que esta posibilidad solo se aplica cuando es económicamente factible fijarlos en diferentes niveles. Se pueden considerar como factores de bloque o ruido a los operadores, lotes, tipo de material y turnos. [13]



- ☞ Mantener fijo el valor del factor ruido para nulificar su efecto: este punto se puede ejemplificar de la siguiente manera, si el factor de ruido son los operadores entonces se debe de mantener fijo a que un solo operador lleve a cabo el proceso y así se tendrá la seguridad de que el factor de bloque no afecto. Otra forma de llevar a cabo el control de los factores ruido es mantener fijo durante todo el experimento algún parámetro del proceso que se considere no necesario, y para ello se necesita prestar vigilancia especial para confirmar que en efecto se mantiene fijo. [13]
- ☞ Aplicar el principio de aleatorización para nulificar el efecto del factor ruido: cuando aplicamos el principio de aleatorización hacemos que el efecto del factor ruido se reparta equitativamente en cada uno de los tratamientos que se lleven a cabo, si utilizamos la aleatorización no podremos cuantificar el efecto ruido tan solo nulificaremos el efecto que este pueda tener sobre la respuesta.
- Algunos de los factores ruido que suelen controlarse con la aleatorización son los factores ambientales como la temperatura, la presión, la humedad, etc. En general se deben de aleatorizar aquellas variables que no se puede evitar que sus valores se muevan conforme avanza el tiempo. [13]

Los puntos antes mencionados se deben de utilizar en el caso de que tengamos factores no controlados que afecten a la respuesta, sin embargo no es un objetivo del experimento el controlar este tipo de factores, solo en el caso de que se quieran obtener resultados precisos en nuestro experimento o bien de que estos factores alteren de gran forma a los resultados. Si estos factores de ruido no son controlados es porque se considera que no tienen ningún efecto y en caso de que tengan efecto éste es demasiado pequeño por lo que no se alteraran los resultados.

2.8 Clasificación De Los Diseños Experimentales Y Criterios Para La Selección De Cada Diseño Experimental.

Existen diferentes tipos de diseños experimentales que se pueden aplicar según sea el tipo de problema que tengamos, el elegir el correcto es muy importante ya que de aquí obtendremos las conclusiones y resultados válidos para nuestro problema.

Al escoger el diseño experimental que ocuparemos lo podemos hacer basándonos en 5 aspectos importantes, los cuales son:

1. Objetivo principal del experimento
2. El número y tipo de factores que se estudiarán
3. El número de niveles que se utilicen en cada factor
4. Los efectos y variables de respuesta que se desean investigar
5. El costo, tiempo y precisión del experimento. [13]

Los puntos antes mencionados son muy importantes ya que si alguno de estos se cambia durante la experimentación puede ser que el diseño que estamos utilizando actualmente ya no sirva, y por lo mismo se tenga que cambiar, perdiendo dinero y tiempo.

Utilizando estos 5 puntos y como criterio principal el objetivo del diseño experimental, es posible clasificar a los diseños experimentales de la siguiente forma:





Figura 8: clasificación de los diseños experimentales en base al objetivo del experimento. [13]

La clasificación de la Figura 8 es una clasificación general para los diseños experimentales de acuerdo a su objetivo. Dentro de cada tipo los podemos clasificar según el número y tipo de factores así como por los efectos que se quieren estudiar.

Los diseños de experimentos en donde se tome como respuesta la disolución de la forma farmacéutica se pueden hacer basados en tres de estos objetivos los cuales se presentan en la Figura 9 junto con el tipo de diseños a utilizar.

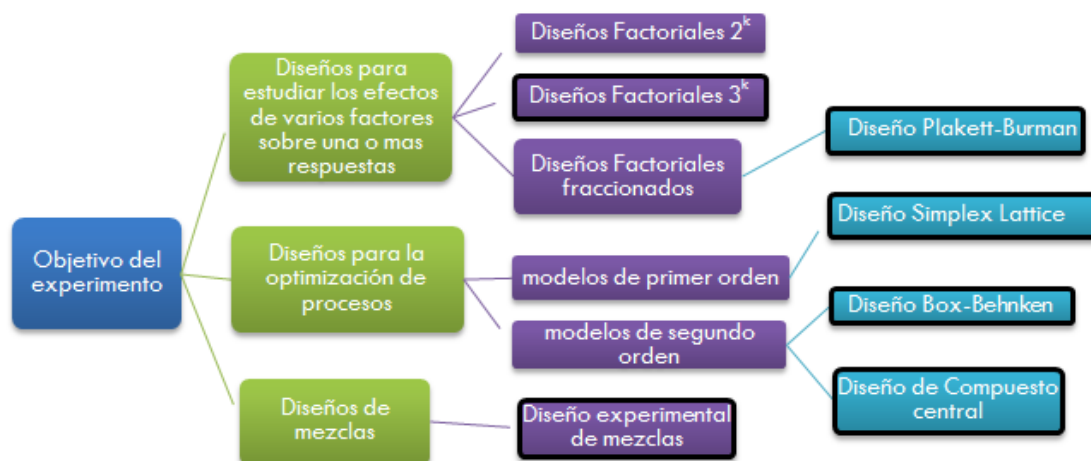


Figura 9: Diseños experimentales que podemos aplicar cuando una variables de respuesta es la disolución. [13]

En la figura 9 podemos ver remarcados algunos diseños, estos diseños experimentales son aplicados para el análisis de los perfiles de disolución de formas farmacéuticas sólidas y se explicaran a detalle a lo largo del presente manual.



Capítulo 3:

“Diseños Factoriales 3^k ”

3. Diseños Factoriales 3^k

3.1 ¿Qué es y que estudia un diseño factorial?

Un diseño factorial es aquel diseño experimental que estudia el efecto de varios factores sobre una o más respuestas, en este tipo de diseños experimentales se estudian todas las posibles combinaciones de los niveles de los factores en cada ensayo o replica completa. Cuando se aplica un diseño factorial se supone que los diseños son completamente aleatorizados y que cumplen con el supuesto de normalidad. [12]

Los diseños factoriales tienen la ventaja de estudiar las interacciones que pudieran tener los factores; además de que permiten estimar los efectos de un factor A en los diversos niveles de los otros factores, estudiando todos sobre las mismas condiciones experimentales y utilizando pocos experimentos para cada factor estudiado.

En resumen los diseños factoriales estudian tanto los efectos principales como los efectos de interacción sobre la variable de respuesta utilizando en forma aleatoria todas las posibles combinaciones de los niveles de los factores.

3.2 Concepto y cálculo de efecto principal.

El efecto principal es el cambio observado en la variable de respuesta debido a la acción individual de cada factor. El efecto principal se puede explicar de forma matemática y es igual a la diferencia entre la respuesta media cuando el factor está en un primer nivel menos la respuesta media cuando el factor está en un segundo nivel. [13]

Por ejemplo, para un diseño factorial 2³ con dos factores cuantitativos y uno cualitativo se tiene la siguiente matriz experimental:

Tabla 4: matriz experimental de diseño factorial 2³ para el cálculo de los efectos principales.[18]

Numero ensayo	Factor A	Codificación factor A	Factor B	Codificación factor B	Factor C	Codificación factor C	Respuesta Y
1	160	-	20	-	A	-	60
2	180	+	20	-	A	-	72
3	160	-	40	+	A	-	54
4	180	+	40	+	A	-	68
5	160	-	20	-	B	+	52
6	180	+	20	-	B	+	83
7	160	-	40	+	B	+	45
8	180	+	40	+	B	+	80

Para este ejemplo los efectos principales son la diferencia entre las dos medias del valor de las respuestas en el nivel alto y bajo del factor [18]:

$$\text{Efecto principal} = \bar{y}_+ - \bar{y}_-$$

Donde \bar{y}_+ son los valores obtenidos para la respuesta en el nivel alto del factor y \bar{y}_- son los valores obtenidos para la respuesta en el nivel bajo del factor, así pues los factores tendrían los siguientes efectos principales:



$$\text{Factor A} = \frac{72+68+83+80}{4} - \frac{60+54+52+45}{4} = 75.75 - 52.75 = 23$$

$$\text{Factor B} = \frac{54+68+45+80}{4} - \frac{60+72+52+83}{4} = 61.75 - 66.75 = -5$$

$$\text{Factor C} = \frac{52+83+45+80}{4} - \frac{60+72+54+68}{4} = 65 - 63.5 = 1.5$$

Para estimar los efectos principales se deben de tomar en cuenta todos los números de ensayos del experimento, en este caso se utilizan los 8 ensayos para estimar cada uno de los efectos principales. Como se puede observar el efecto principal del factor A es mayor, por lo que este factor influirá más sobre la respuesta Y.

3.3 Concepto y cálculo de efecto de interacción.

El efecto de interacción se da cuando dos factores interaccionan y tienen una influencia conjunta que afecta de manera significativa a la respuesta, la interacción es cuando el efecto del factor A depende del nivel en que se encuentre el factor C y se determina cuando el efecto del factor A es muy diferente en cada nivel del factor C o viceversa. [13]

El efecto de interacción de los factores se calcula de forma global, y se calcula como la diferencia entre la respuesta media cuando ambos factores se encuentran en el mismo nivel (-,-); (+,+) menos la respuesta media cuando los factores se encuentran en niveles opuestos (-,+); (+,-). [13]

Por ejemplo, si tomamos la matriz experimental de la tabla 4 y se supone que existe un efecto de interacción entre el factor A y C, este se calcula de la siguiente manera:

$$AC = \frac{Y1+Y3+Y6+Y8}{4} - \frac{Y2+Y4+Y5+Y7}{4}$$

Nótese que los valores de la respuesta Y en la corrida 1, 3, 6 y 8 se denotan como Y1, Y3, Y6 y Y8 y son los valores de la respuesta cuando ambos factores se encuentran en el mismo nivel; mientras que Y2, Y4, Y5 y Y7 son los valores de la respuesta para las corridas 2, 4, 6 y 7 y los factores en estas corridas se encuentran en niveles opuestos.

Tabla 5: matriz experimental de diseño factorial 2³ para la ejemplificación del efecto de interacción.[18]

Numero ensayo	Factor A	Codificación factor A	Factor C	Codificación factor C	Respuesta Y
1	160	-	A	-	60
2	180	+	A	-	72
3	160	-	A	-	54
4	180	+	A	-	68
5	160	-	B	+	52
6	180	+	B	+	83
7	160	-	B	+	45
8	180	+	B	+	80

○ Factores en nivel opuesto.

□ Factores en el mismo nivel.



El efecto del factor de interacción de factor A por Factor C está dado por:

$$AC = \frac{60+54+83+80}{4} - \frac{72+68+52+45}{4} = 69.25 - 59.25 = 10$$

Tanto en los efectos principales como en los efectos de interacción se toman los valores absolutos, estos efectos nos darán una idea del factor o factores que afectan de forma significativa a la respuesta en mayor proporción en comparación con los demás factores.

El valor de los efectos tanto principales como de interacción se estima en Statgraphics XV® para cualquier diseño factorial, calculando también el error estándar de los efectos.

3.4 Diseños factoriales 3^k

Los diseños factoriales 3^k consta de k factores con tres niveles cada uno, los tres niveles de los factores pueden denotarse como nivel inferior, intermedio y superior que al ser codificados adoptan los números de -1 para el nivel inferior, 0 para el nivel intermedio y +1 para el nivel superior.

Un diseño factorial 3^k siempre se considera en el caso de que existan efectos cuadráticos que produzcan un efecto de curvatura en función de la respuesta. A diferencia de los diseños factoriales 2^k se adiciona un tercer nivel que nos indica que existe una relación cuadrática entre la respuesta y cada factor.[12] Los diseños factoriales 2^k con puntos centrales, sirven también para detectar efectos de curvatura sin embargo, con este tipo de diseños solo es posible detectar si existe la curvatura pero no es posible estudiarla, es por ello que se utilizan los diseños factoriales 3^k que permiten estudiar y cuantificar este efecto de curvatura sobre la respuesta.

Cabe recalcar que los diseños factoriales 3^k son recomendables utilizarlos cuando se desea estudiar efectos cuadráticos también llamados efectos de curvatura, debido a que la variable de respuesta no es lineal ni aproximadamente lineal en los niveles especificados de los factores estudiados. Por ejemplo se supone que un factor X tiene efecto sobre la respuesta Y, este efecto podría ser de tipo lineal o tipo cuadrático, sin embargo para estudiar un efecto de tipo lineal basta con probar dos niveles para el factor X, pero si el efecto es de tipo cuadrático se deberán estudiar al menos tres niveles del factor X para determinar el efecto de curvatura, esto se puede apreciar en la figura 10. [13]

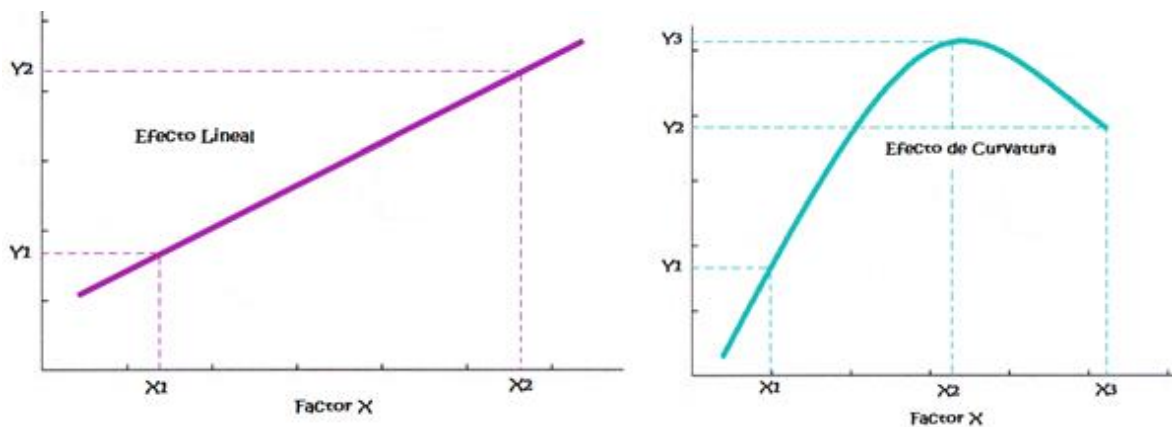


Figura 10: ejemplos de efecto lineal y de curvatura



Los diseños factoriales 3^k son muy versátiles ya que nos permiten estudiar efectos de curvatura, lineales y de interacción. Existen también otro tipo de diseños experimentales que estudian los efectos de curvatura, estos diseños son los diseños *Box-Behnken* y *los diseños de compuesto central*, ambos son estudiados a detalle en el capítulos 5 del manual y forman parte de la metodología de superficie-respuesta.

3.4.1 Ejemplo integrador: "Gránulos Flotantes De Clorhidrato De Ranitidina-Gelucire 43/01: Formulación Y Optimización Utilizando Un Diseño Factorial 3^2 ." [19]

En la industria farmacéutica se encuentran problemas con la liberación del fármaco debido al rápido tránsito gastrointestinal que provoca una liberación incompleta y por lo mismo una disminución en el efecto y eficacia de la tableta. Es por ello que se han propuesto sistemas que permitan retener la forma farmacéutica en el estómago en donde debe liberarse el fármaco para hacer su efecto, estos sistemas pueden ser sistemas flotantes. Los sistemas flotantes son sistemas de liberación controlada a base de lípidos, específicamente para este ejemplo se realizaron gránulos flotantes con los que se busca reducir la variabilidad en la absorción. [19]

El Gelucire es un excipiente derivado de mezclas de glicéridos con ésteres de ácidos grasos de PEG (polietilenglicol). Actualmente existen varios tipos de Gelucire y se clasifican según su balance hidrofílico-lipofílico y por su punto de fusión, estos Gelucires pueden ser ocupados como excipientes para formulaciones de rápida liberación o bien para las de liberación controlada. Para la formulación de los gránulos flotantes de ranitidina se utilizó el Gelucire 43/01 que se utiliza para formulaciones de liberación controlada. [16]

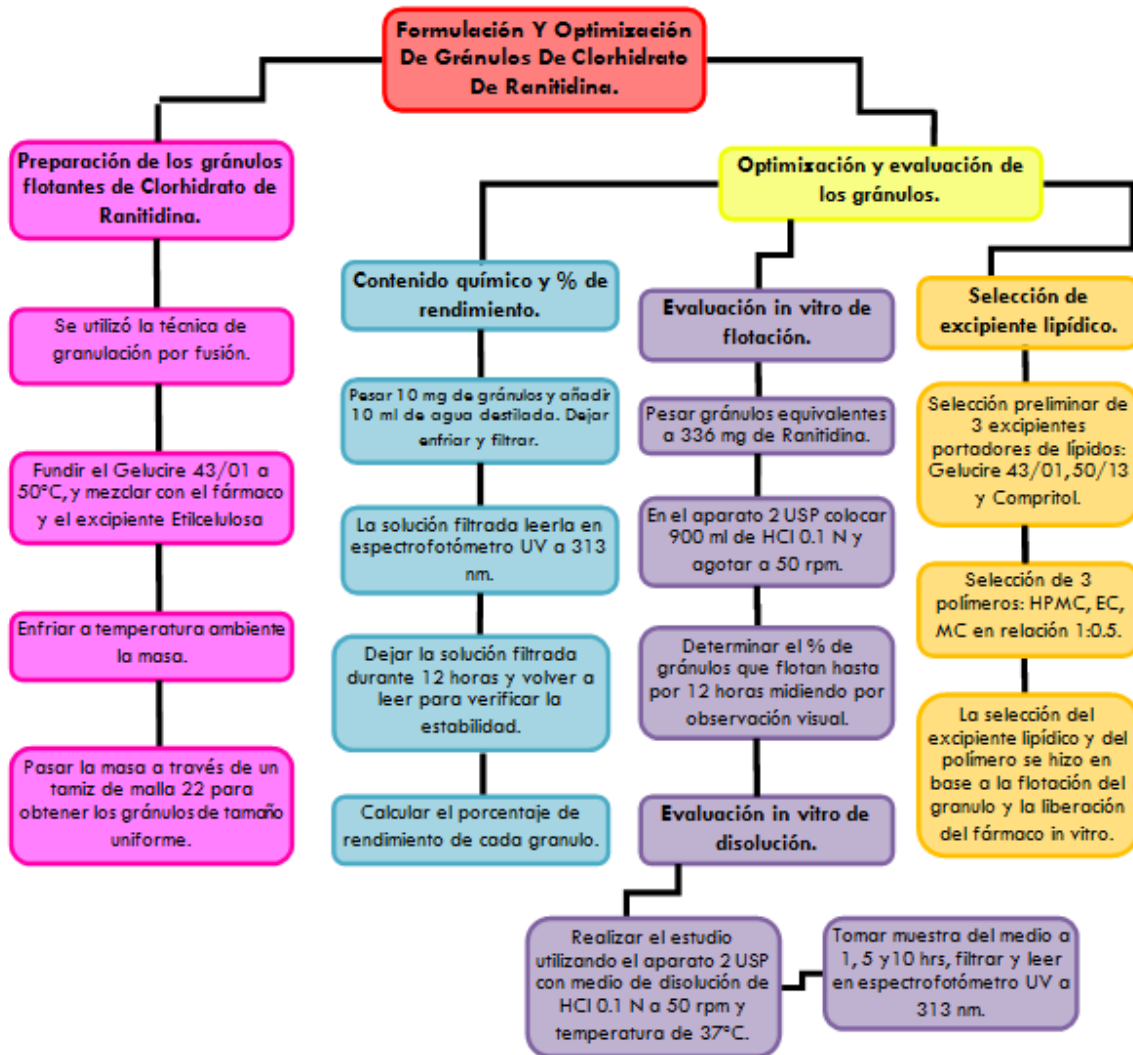
La ranitidina actualmente se formula en formas convencionales de liberación controlada como tabletas o cápsulas sin embargo se ha observado que solo una pequeña parte del fármaco se libera a nivel intestinal por lo que su biodisponibilidad es tan solo del 50%. Otro motivo de que se tenga pobre biodisponibilidad es el hecho de que estas formulaciones tradicionales de liberación controlada liberan la mayoría del fármaco en el colón y debido al metabolismo colónico se tiene la baja biodisponibilidad. Es por ello que se ha optado por formulaciones como los gránulos flotantes que se retienen en el estómago, absorbiéndose el P.A particularmente en la región gastrointestinal, con esto se logra una mayor biodisponibilidad. [16]

3.4.1.1 Objetivo y Planteamiento del problema.

- 📄 **Objetivo:** El objetivo del estudio fue diseñar gránulos flotantes de liberación controlada utilizando Gelucire; la formulación se optimizó utilizando un diseño factorial completo 3^2 . Los gránulos de ranitidina se prepararon por la técnica de granulación por fusión y se evaluó la liberación *in vitro* del granulo flotante.
- 📄 **Planteamiento del problema:** Desarrollar y optimizar un sistema flotante de liberación controlada de un fármaco altamente soluble en agua (ranitidina) optimizando la formulación en base a la cantidad de Gelucire 43/01 y cantidad de etilcelulosa.



3.4.1.2 Descripción del proceso



3.4.1.3 Factores de estudio.

Tabla 6: Factores y niveles involucrados en el diseño Factorial 3² para la optimización de la formulación de gránulos flotantes de ranitidina.

FACTOR	FACTOR CODIFICADO	TIPO DE FACTOR	NIVELES USADOS PARA CADA FACTOR		
			-1	0	1
Cantidad Gelucire 43/01(mg)	X1	Cuantitativo	504	672	840
Cantidad Etilcelulosa (mg)	X2	Cuantitativo	84	168	252



3.4.1.4 Variables de respuesta.

- 📄 Porcentaje de fármaco liberado después de 1 hora (Q1)
- 📄 Porcentaje de fármaco liberado después de 5 horas (Q5)
- 📄 Porcentaje de fármaco liberado después de 10 horas (Q10)

3.4.1.5 Plan experimental.

- 📄 Tipo de diseño utilizado: Diseño Factorial completo 3².
- 📄 Hipótesis nula: el % de fármaco liberado después de 1,5 y 10 horas, no es afectado por las proporciones de los componentes en la formulación.
- 📄 Hipótesis alterna:

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{12}X_1X_2 + b_{11}X_1^2 + b_{22}X_2^2 + \text{error}$$

El % del fármaco liberado es afectado por las proporciones de los componentes en la formulación de forma significativa.

La hipótesis alterna es el modelo matemático del diseño experimental, en este caso está en la forma en que se representa un modelo matemático para un Diseño Factorial completo 3². En donde Y es la variable de respuesta, b_0 es la media aritmética de las respuestas de las 9 corridas; b_1 y b_2 son los coeficientes estimados para los factores X_1 y X_2 respectivamente; los términos de interacción se representan como X_1X_2 y estos muestran como la respuesta cambia cuando estos cambian a la par; los términos polinomiales X_1^2 y X_2^2 se incluyen para investigar efectos cuadráticos también llamados de no linealidad.

3.4.1.6 Matriz experimental.

La matriz experimental para este ejemplo es la siguiente:

Tabla 7: matriz experimental para el diseño Factorial 3² para la optimización de la formulación de gránulos flotantes de Ranitidina.

Formulación	X1	X2	X1	X2	Q1	Q5	Q10
	No codificado	No Codificado	Codificado	codificado			
F1	504	252	-1	1	42.59	70.74	94.39
F2	504	168	-1	0	46.46	82.53	103.27
F3	504	84	-1	-1	46.86	92.09	103.39
F4	672	252	0	1	28.9	68.18	81.67
F5	672	168	0	0	37.95	73.77	86.46
F6	672	84	0	-1	41.86	81.23	96.06
F7	840	252	1	1	26.22	58.6	71.41
F8	840	168	1	0	29.46	71.64	85.51
F9	840	84	1	-1	32.72	76.97	93.19



3.4.1.7 Herramientas para el análisis.

- Programa estadístico: Statgraphics Centurion XV®
- Tipo de diseño: Diseño Factorial completo 3²
- Resultados del análisis: efectos principales de cada factor y coeficientes de la ecuación del modelo ajustado para explicar las variaciones obtenidas en cada respuesta.

3.4.1.8 Guía de uso para construir la matriz y realizar el análisis de un diseño Factorial 3² en Statgraphics Centurion XV®

Creación de la matriz experimental:

Abrir el programa Statgraphics Centurion XV®, nos aparecerá la pantalla de la figura 11:

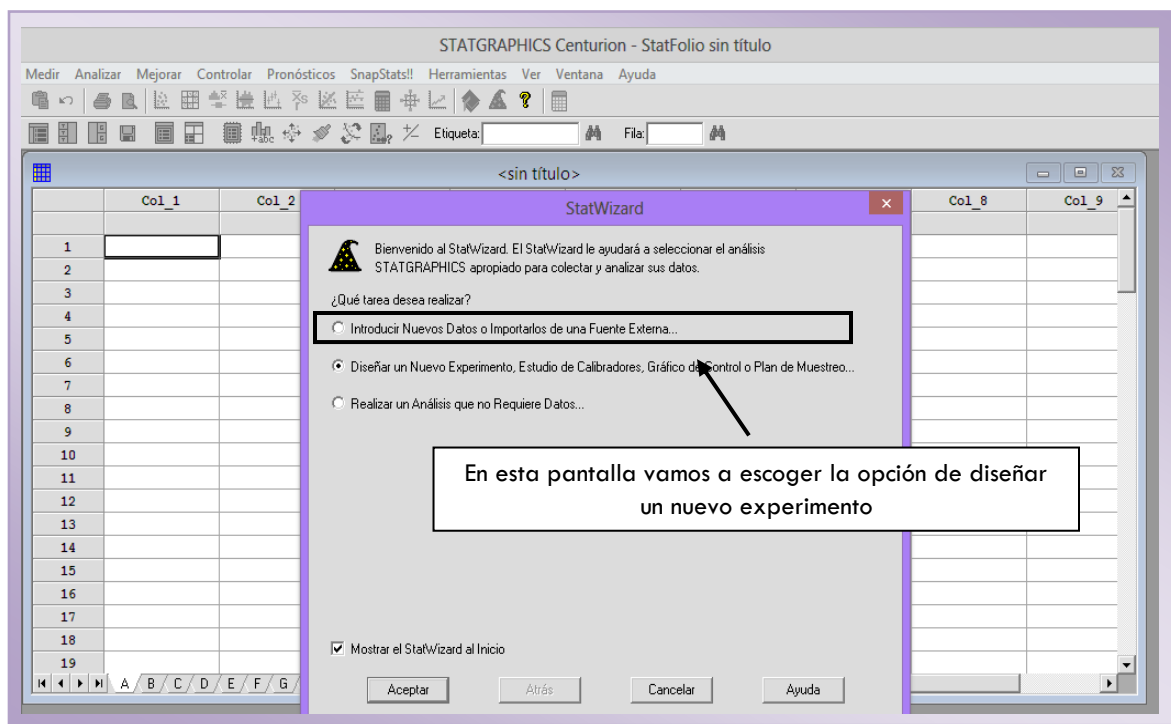


Figura 11: pantalla inicial de Statgraphics Centurion XV

Una vez que se escogió la opción de diseñar un nuevo experimento se da clic en aceptar y nos aparecerá la pantalla de la figura 12 :



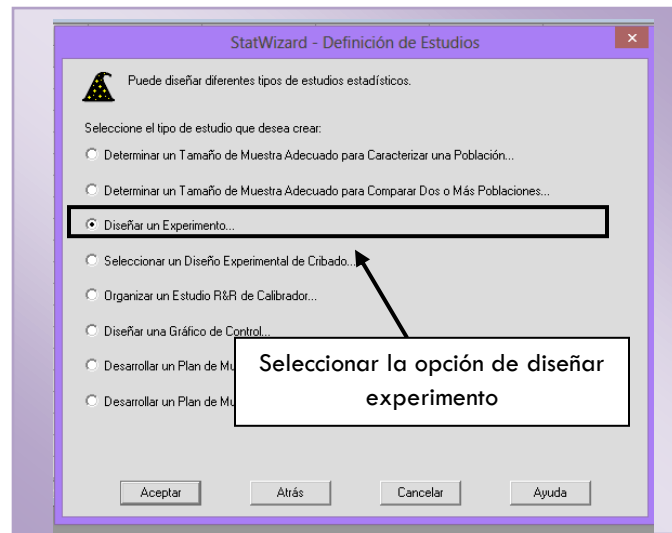


Figura 12: Elección del Diseño Experimental

Después de dar clic en aceptar, aparecerá otra pantalla en donde se escoge el tipo de diseño experimental que vamos a analizar, además de indicar las variables de respuesta y los factores implicados, para este ejemplo en particular se tienen 3 respuestas y 2 factores.

Se realizan los pasos de la figura 13 para crear nuestro diseño experimental 3²:

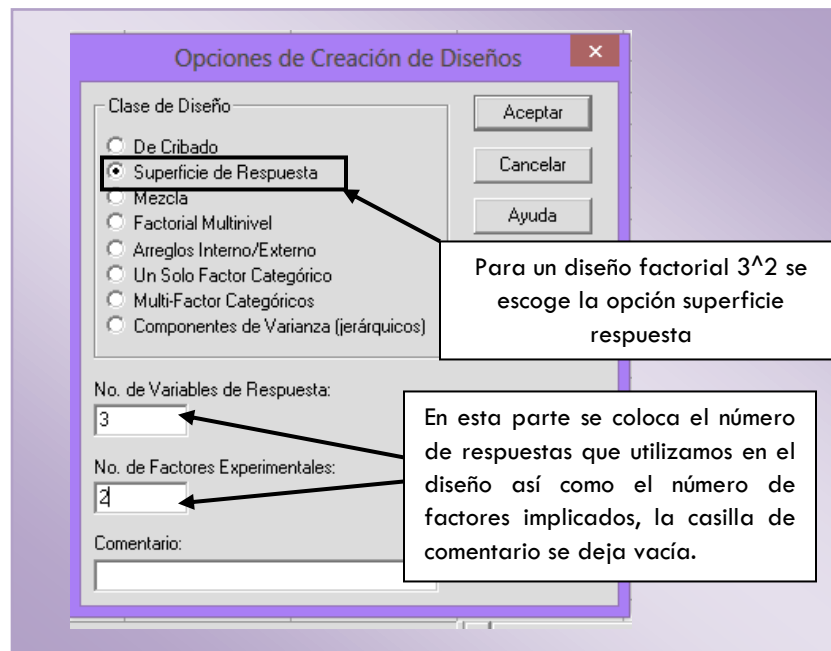


Figura 13: opciones para la creación del diseño factorial 3².

Cuando se da clic en aceptar nos aparecerán las siguientes ventanas (fig. 14 y 15) en donde hay que especificar el nombre tanto de los factores como de las respuestas. Los factores son cantidad de Gelucire (X1) y cantidad de etilcelulosa (X2). Las variables de respuesta son %de fármaco



liberado después de 1 hora (Q1), % de fármaco liberado después de 5 horas (Q5) y % de fármaco liberado después de 10 horas (Q10).

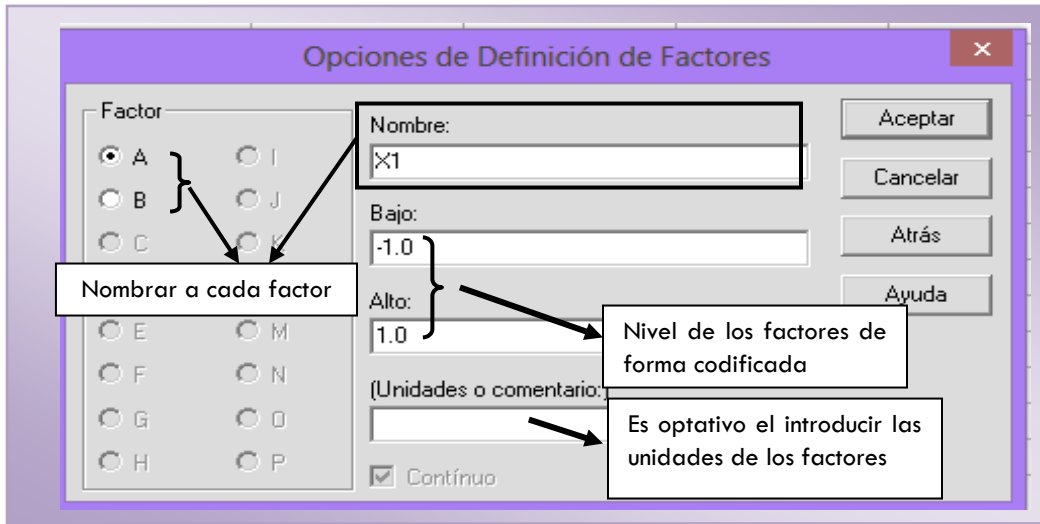


Figura 14: Nombramiento de los factores

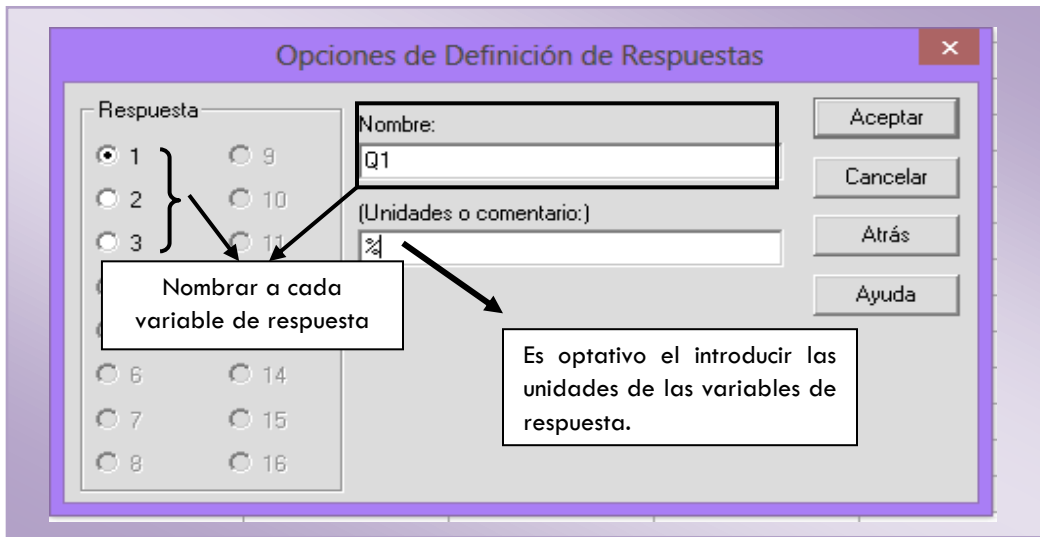


Figura 15: Nombramiento de las respuestas

Una vez que se nombran tanto a los factores como a las respuestas, se elige el tipo de diseño que vamos a utilizar, en este caso se utiliza un diseño factorial de tres niveles 3^2 aleatorizado. A continuación se muestra como escoger este diseño en Statgraphics (Fig.16).



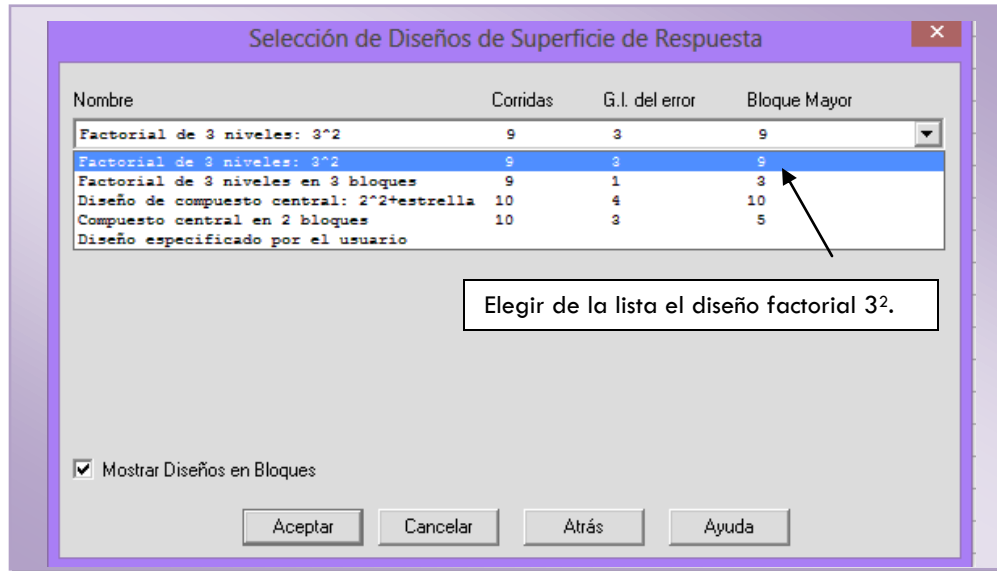


Figura 16: selección del diseño factorial 3^k

Dar clic en aceptar y nos aparecerá la siguiente ventana:

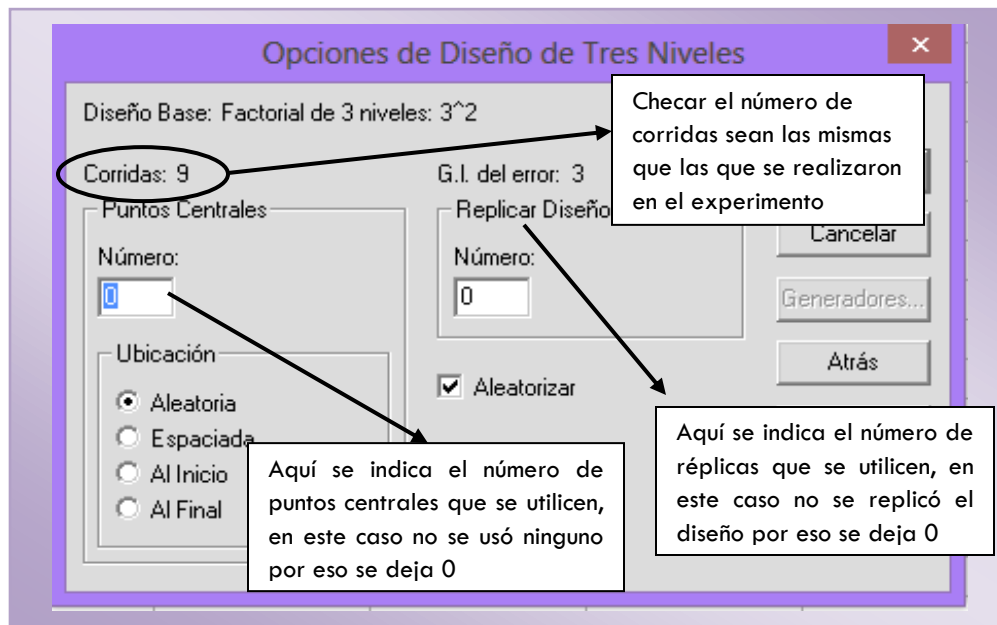


Figura 17: elección de opciones para el diseño factorial 3^k

Como vemos en la Figura 17 dentro de las opciones que se nos presentan es la de aleatorizar, como bien sabemos este es uno de los principios de los diseños experimentales y se debe aleatorizar para nulificar el efecto que puedan llegar a tener los factores no controlados o de ruido; es por esto que se escoge esta opción para llevar a cabo el diseño experimental. Una vez que se da clic en aceptar aparecerá la ventana de la figura 18:



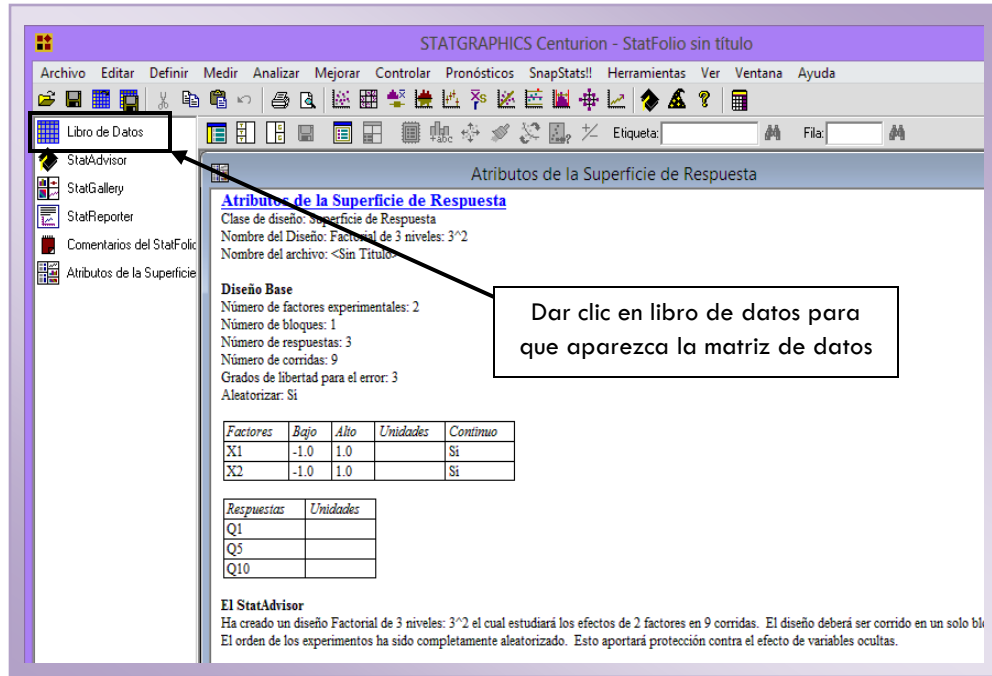


Figura 18: Matriz de datos en Statgraphics

Una vez que el programa proporciona la matriz experimental, se introducen los resultados experimentales obtenidos para cada variable de respuesta. Es recomendable cortar y pegar en la hoja de datos de Statgraphics la matriz que se diseñó en Excel, solo se introducirán a Statgraphics los factores codificados y los resultados obtenidos en las respuestas, de tal manera que la matriz quede como se muestra en la fig. 19:

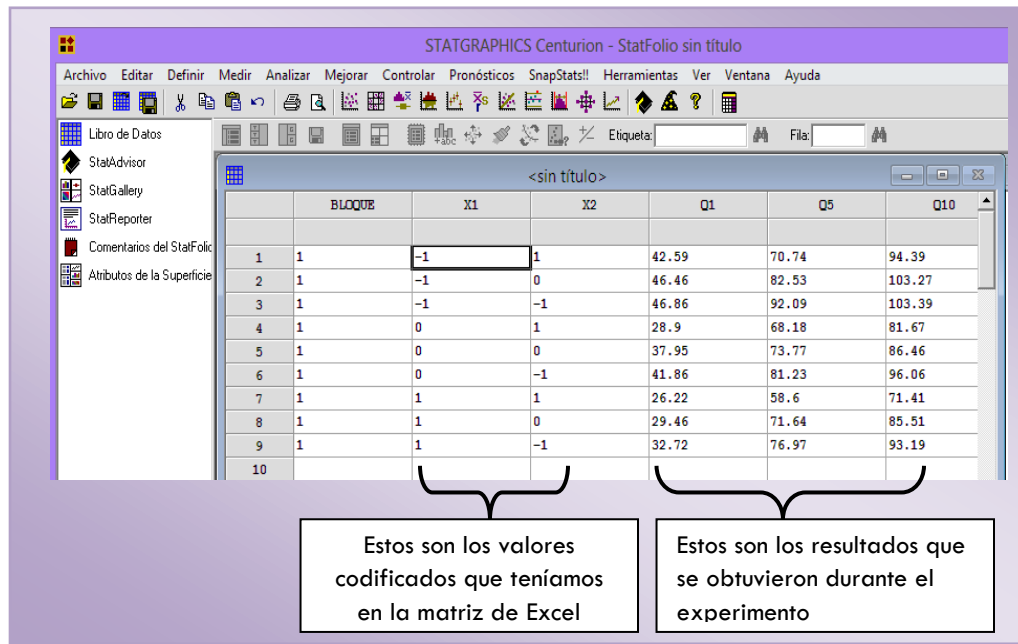


Figura 19: matriz completa en Statgraphics.



📄 Análisis del diseño experimental:

Ya que se tiene la matriz experimental, se procede a realizar el análisis del diseño para cada variable de respuesta. Esto se hace siguiendo los pasos de la Fig. 20:

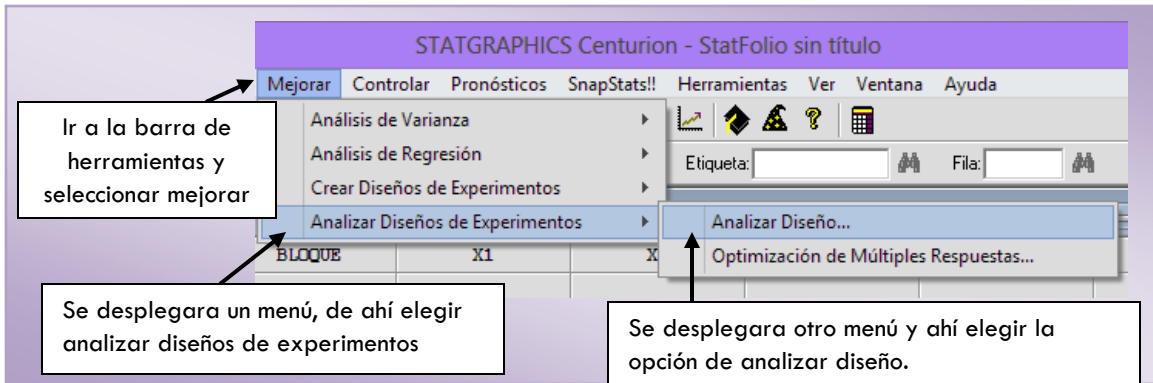


Figura 20: análisis del diseño experimental

Una vez que se siguieron estos pasos se abrirá la siguiente ventana (Fig. 21):

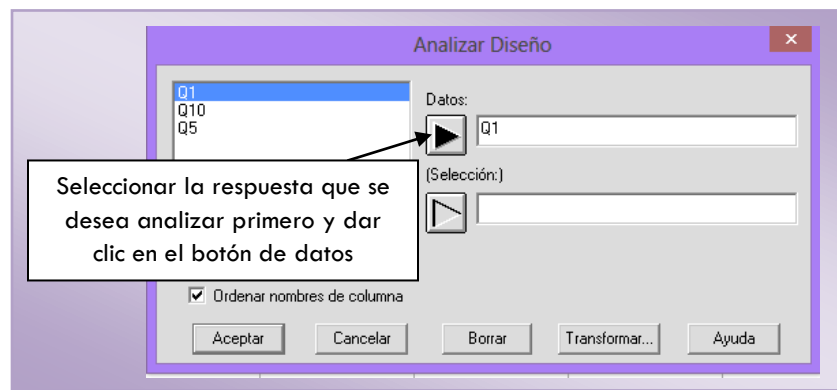


Figura 21: análisis para las variables de respuesta individuales.

En cuanto se dé clic en aceptar se abrirá el análisis del experimento, en el cual se elegirán las siguientes opciones de tabla: el resumen del análisis, la tabla de ANOVA del modelo, los coeficientes del modelo y las predicciones. Por otra parte también se tienen que elegir opciones de gráficas, dentro de las cuales solo elegiremos: el gráfico de Pareto, gráfico de efecto principal, gráfico de interacción, gráfico de la respuesta y gráfico de diagnóstico. Para elegir estas opciones lo hacemos de la siguiente forma (fig. 22 y 23):



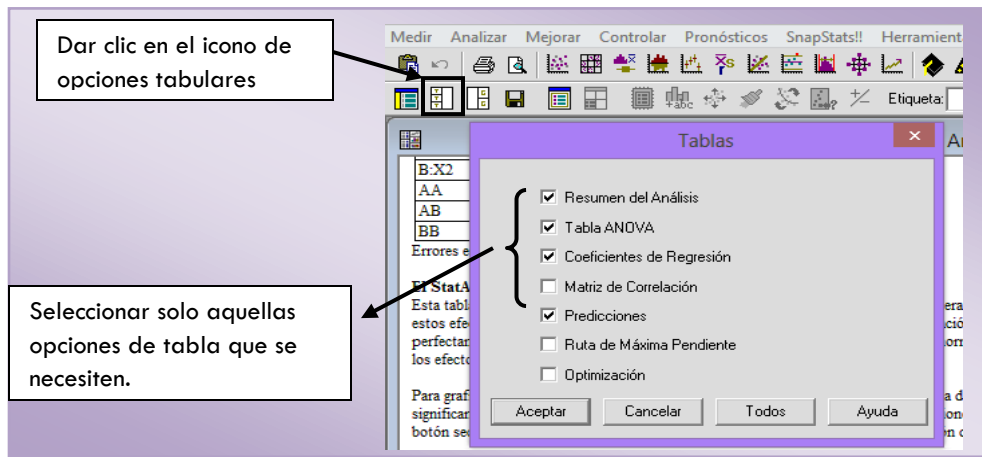


Figura 22: opciones de tabla para el análisis.

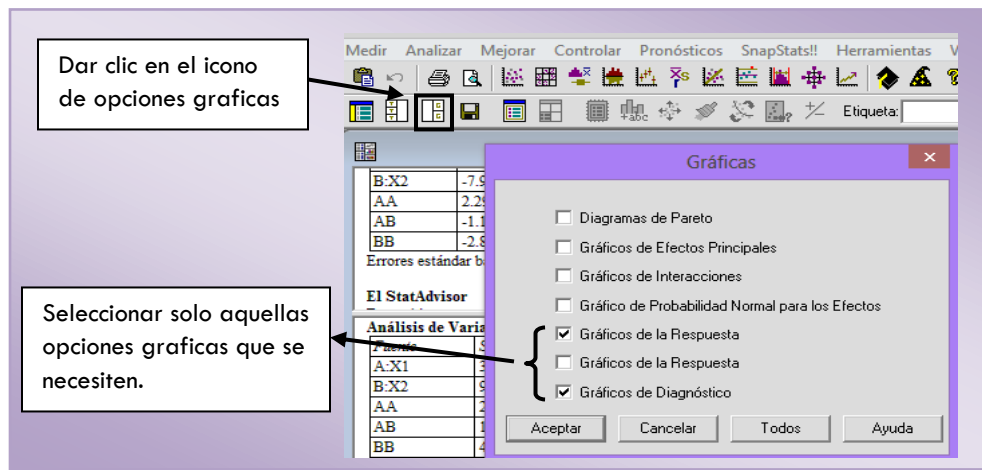


Figura 23: opciones de gráficas para el análisis.

Una vez que se eligió las opciones que se necesitan para realizar el análisis del diseño, se analiza cada ventana que aparece en el análisis. Para ver completa cada ventana del análisis se debe dar doble clic sobre esta. Con el botón derecho del mouse aparecen más opciones en cada ventana, lo mismo pasa con las gráficas al hacer clic con el botón derecho del mouse se elige opciones de ventana para hacer modificaciones. Las ventanas de análisis que arroja el programa se aprecian en la Fig. 24:



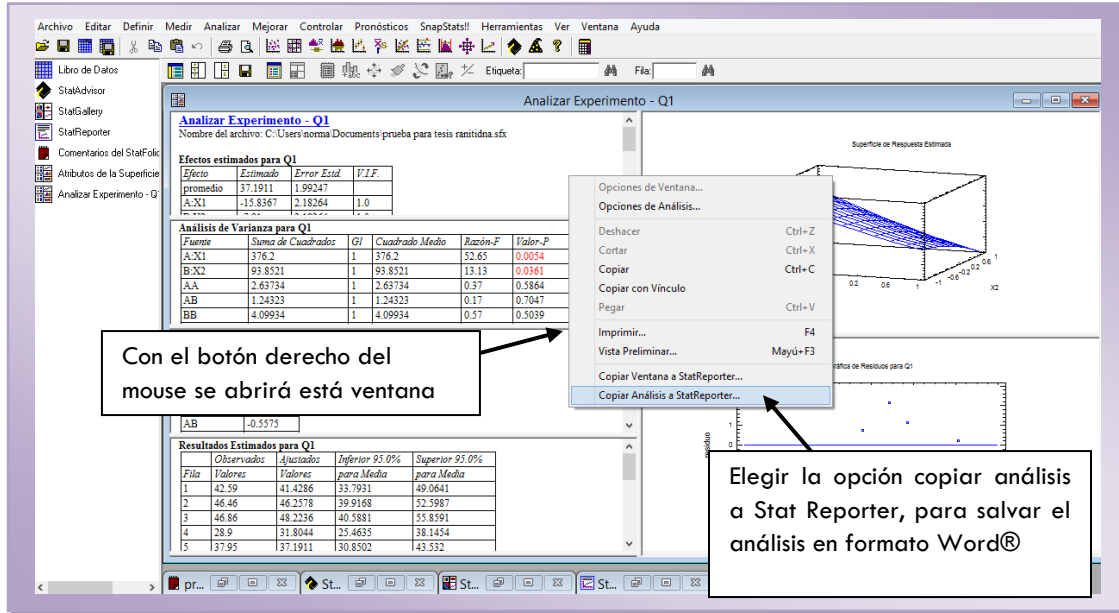


Figura 24: reporte de análisis en Statgraphics

Para obtener el análisis de las demás variables de respuesta se hace lo siguiente (Fig. 25):

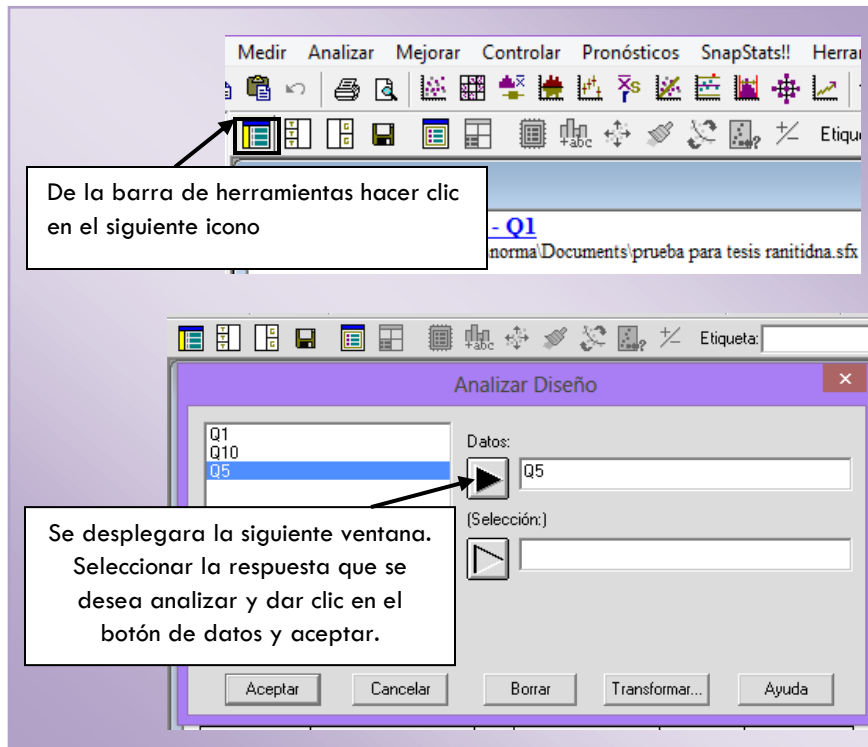


Figura 25: análisis para las variables de respuesta Q5 y Q10.

Este paso se repite para cada variable de respuesta que se desee analizar. Una vez que se analizan todas las variables de respuesta se guarda el trabajo completo para una posterior consulta. Esto se hace como se muestra en la figura 26:



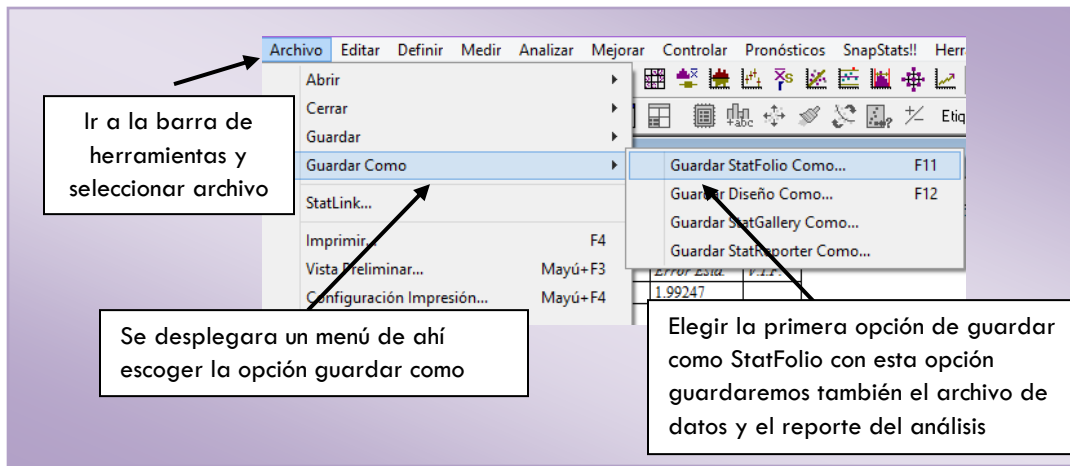


Figura 26: guardado del archivo Statgraphics

Una vez que se ha guardado el archivo de datos, el análisis del reporte con la opción StatFolio se procede a realizar el análisis estadístico detallado de los resultados que se obtuvieron en el programa.

3.4.1.9 **Análisis estadístico del diseño factorial 3².**

El análisis del diseño en Statgraphics se realiza para cada una de las respuestas por separado, a continuación se analiza detalladamente las respuestas del ejemplo.

Porcentaje de fármaco liberado después de 1 hora (Q1)

En un diseño Factorial como se indicó anteriormente se estudian tanto los efectos principales como los efectos de interacción sobre la variable de respuesta, los cuales pueden representarse de manera gráfica como se muestra en los gráficos 1 y 2.

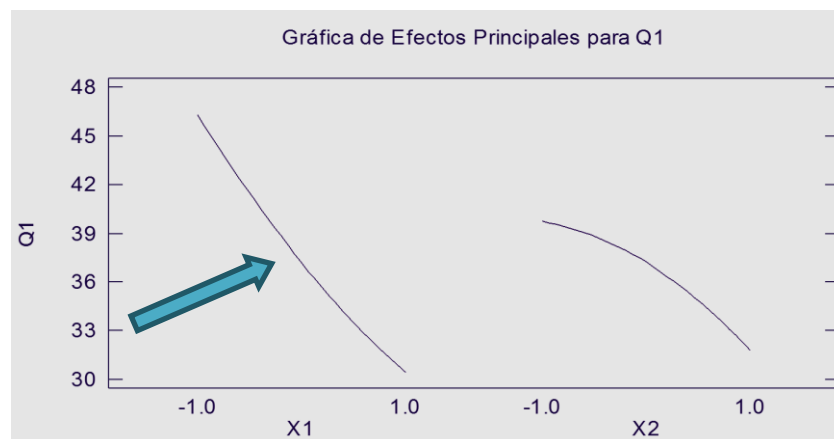


Gráfico 1: efectos principales para Q1

Las gráficas de efecto principal se construyen ubicando los niveles del factor en el eje horizontal (eje X) y en el eje vertical (eje Y) la media de la respuesta observada en los diferentes niveles de los factores.



En el gráfico 1 se puede observar que el efecto principal del factor cantidad de Gelucire (X_1) es mayor que el del factor cantidad de Etilcelulosa (X_2). El factor X_1 aumenta la respuesta cuando se encuentra en su nivel más bajo, es decir, cuando se utiliza una cantidad de 504 mg de Gelucire se aumenta el porcentaje de Ranitidina disuelto en una hora (Q_1). El factor cantidad de Gelucire (X_1) es el que tiene un efecto principal más grande en comparación con el otro factor y esto se puede comprobar con el valor estimado que se muestra en la Tabla 8.

Los efectos predominan linealmente, esto se deduce por que las líneas tienen una curvatura apenas perceptible, y lo que se puede observar es que si se utiliza la cantidad de Gelucire (X_1) y la cantidad de Etilcelulosa (X_2) en sus niveles bajos se tendrá un mayor porcentaje de Ranitidina liberado a una hora.

Ahora bien en cuanto a los efectos de interacción de los dos factores del gráfico 2, se puede interpretar que no existe un efecto de interacción entre factores, esto debido a que cuando el factor cantidad de Gelucire (X_1) cambia sus niveles de -1 a 1 el porcentaje de Ranitidina disuelto a una hora (Q_1) disminuye de forma similar para ambos niveles del factor cantidad de Etilcelulosa (X_2). De esta manera el gráfico 2 muestra que no hay interacción ya que el efecto del factor cantidad de Gelucire (X_1) no depende del nivel en el que se encuentre el factor cantidad de Etilcelulosa. El valor estimado para el efecto de interacción se muestra en la Tabla 1 y como vemos es un valor muy pequeño por lo que se comprueba que no hay efecto de interacción.

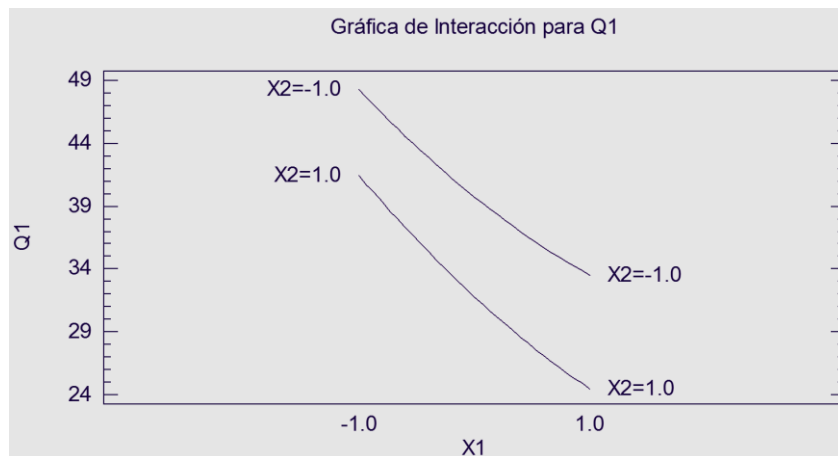


Gráfico 2: efecto de interacción X_1X_2 para Q_1

El gráfico de interacción (Gráfico 2) es de ayuda para seleccionar las condiciones en las que se debe de operar el proceso para mejorar el desempeño, para este ejemplo podemos observar que hay que poner mayor atención en el factor X_1 que es quien va afectar en mayor proporción la liberación del fármaco, pues al no haber interacción de factores la cantidad de Gelucire es la que tiene un efecto principal mayor por lo que la cantidad que se use para la formulación determinará la liberación del fármaco de los gránulos.



Tabla 8: Efectos estimados para Q1

Efecto	Estimado	Error Estd.	V.I.F.
promedio	37.1911	1.99247	
A:X1	-15.8367	2.18264	1.0
B:X2	-7.91	2.18264	1.0
AA	2.29667	3.78045	1.0
AB	-1.115	2.67318	1.0
BB	-2.86333	3.78045	1.0

Los factores tanto principales como de interacción se presentan en la Tabla 8 y deben de ser interpretados individualmente. Se puede ver que existe un efecto principal grande del factor cantidad de Gelucire (X1) con un valor absoluto de 15.83, en comparación con los demás valores de los factores incluyendo el valor absoluto para el efecto de interacción que es de 1.11. Con ayuda de la tabla 8 podemos justificar lo antes observado en las gráficas de efectos, teniendo así que el factor que tiene más efecto sobre en la liberación del principio activo es la cantidad de Gelucire que se utilice para la formulación de los gránulos.

Sin embargo, las estimaciones que se hacen para calcular los efectos principales y de interacción son muestrales, para saber si los efectos son estadísticamente significativos se requiere el análisis de varianza (ANOVA) que a continuación se presenta.

Tabla 9: Análisis de Varianza para Q1

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:X1	376.2	1	376.2	52.65	0.0054
B:X2	93.8521	1	93.8521	13.13	0.0361
AA	2.63734	1	2.63734	0.37	0.5864
AB	1.24323	1	1.24323	0.17	0.7047
BB	4.09934	1	4.09934	0.57	0.5039
Error total	21.4377	3	7.1459		
Total (corr.)	499.47	8			

R-cuadrada = 95.7079 por ciento

R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 88.5544 por ciento

Error estándar del est. = 2.67318

Error absoluto medio = 1.3358

Estadístico Durbin-Watson = 1.33389 (P=0.0367)

Un análisis de varianza también llamado ANOVA sirve para concluir si los factores tienen efecto significativo sobre la variable de respuesta, para este ejemplo en específico el ANOVA va a determinar si la cantidad de Gelucire (X1), la cantidad de Etilcelulosa (X2) y la interacción de ambos (X1X2) tienen efecto significativo sobre el porcentaje de Ranitidina disuelto a una hora (Q1).

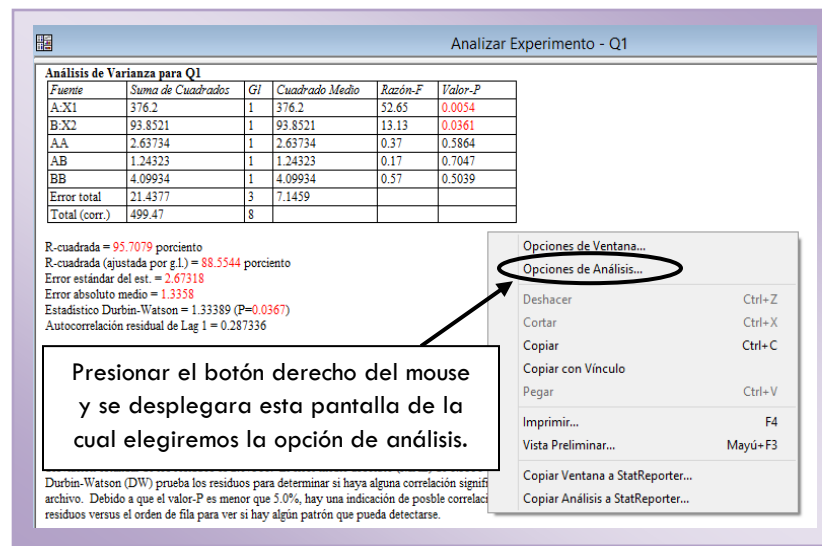
Para obtener el ANOVA se necesitan calcular la suma de cuadrados de cada uno de los efectos, tener los grados de libertad y los cuadrados medios, todos estos valores son calculados automáticamente por el programa estadístico Statgraphics que se utilizó para la construcción y análisis del diseño experimental de este ejemplo. La Tabla 9 es el ANOVA que el programa estadístico Statgraphics nos arroja cuando se analiza la respuesta Q1, siendo de interés solamente el valor-P que es indicativo del nivel de significancia de los factores. Si el valor-P es menor que el



nivel de significancia fijado por el programa de $\alpha=0.05$, se concluye que el efecto correspondiente es estadísticamente diferente de cero, es decir, el efecto influye de manera significativa sobre la respuesta. Cabe mencionar que entre más pequeño sea el valor-P de un efecto, este efecto es el que más influye sobre la respuesta.

Ahora bien en la Tabla 9 se muestran los niveles de significancia de AB, AA, y BB los cuales tienen un valor- P = 0.7047, 0.5864, y 0.5039, respectivamente, por lo que se concluye que estos factores no tendrán un efecto significativo sobre la respuesta, así que deben de omitirse del modelo completo para generar un modelo reducido.

Un modelo reducido se genera excluyendo del diseño aquellos factores que no tienen un efecto significativo, en este caso se debe de excluir AB, AA y BB, esto se hace siguiendo los pasos de las figuras 27 y 28:



Analizar Experimento - Q1

Análisis de Varianza para Q1

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A.X1	376.2	1	376.2	52.65	0.0034
B.X2	93.8521	1	93.8521	13.13	0.0361
AA	2.63734	1	2.63734	0.37	0.5864
AB	1.24323	1	1.24323	0.17	0.7047
BB	4.09934	1	4.09934	0.57	0.5039
Error total	21.4377	3	7.1459		
Total (corr.)	499.47	8			

R-cuadrada = 95.7079 por ciento
R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 88.5544 por ciento
Error estándar del est. = 2.67318
Error absoluto medio = 1.3358
Estadístico Durbin-Watson = 1.33389 (P=0.0367)
Autocorrelación residual de Lag 1 = 0.287336

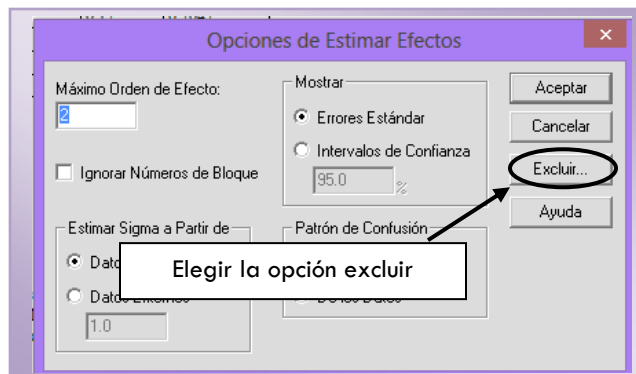
Presionar el botón derecho del mouse y se desplegará esta pantalla de la cual elegiremos la opción de análisis.

- Opciones de Ventana...
- Opciones de Análisis...
- Deshacer Ctrl+Z
- Cortar Ctrl+X
- Copiar Ctrl+C
- Copiar con Vinculo
- Pegar Ctrl+V
- Imprimir... F4
- Vista Preliminar... Mayú+F3
- Copiar Ventana a StatReporter...
- Copiar Análisis a StatReporter...

Durbin-Watson (DW) prueba los residuos para determinar si haya alguna correlación significativa. Debido a que el valor-P es menor que 5.0%, hay una indicación de posible correlación de los residuos versus el orden de fila para ver si hay algún patrón que pueda detectarse.

Figura 27: Opciones de análisis de ventana ANOVA

Una vez que se elige la opción de análisis se despliega la siguiente ventana:



Opciones de Estimar Efectos

Máximo Orden de Efecto: 2

Ignorar Números de Bloque

Mostrar:

- Errores Estándar
- Intervalos de Confianza 95.0 %

Estimar Sigma a Partir de:

- Datos
- Datos de Enemigos

Patrón de Confusión: 1.0

Elegir la opción excluir

Botones: Aceptar, Cancelar, Excluir..., Ayuda

Figura 28: Opciones para estimar efectos

Al hacer clic en la opción excluir nos aparecerá la siguiente ventana (fig. 29), en la cual excluirémos aquellos efectos que no tienen efecto significativo en el modelo.



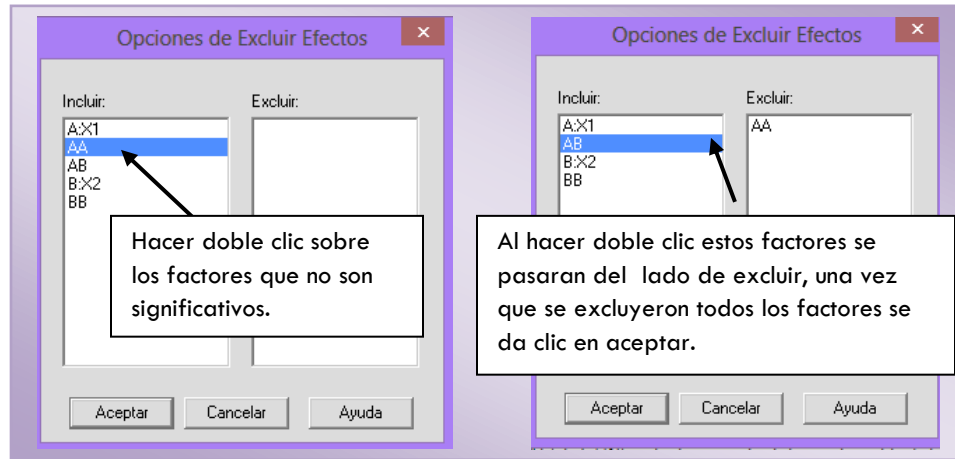


Figura 29: Exclusión de efectos no significativos

Con el modelo reducido se tiene un nuevo ANOVA el cual se presenta continuación:

Tabla 10: Análisis de Varianza con modelo reducido para Q1

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:X1	376.2	1	376.2	76.73	0.0001
B:X2	93.8521	1	93.8521	19.14	0.0047
Error total	29.4176	6	4.90293		
Total (corr.)	499.47	8			

R-cuadrada = 94.1102 por ciento

R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 92.147 por ciento

Error estándar del est. = 2.21426

Error absoluto medio = 1.44037

Estadístico Durbin-Watson = 1.50182 (P=0.1283)

Como se puede observar en la Tabla 10 los factores X1 y X2 resultaron ser significativos ya que su valor-P es menor que el nivel de significancia de $\alpha=0.05$ por lo que ambos factores afectan a la respuesta, pero si se pone atención se puede observar que el valor-P del factor cantidad de Gelucire (X1) es mucho más pequeño por lo que va a afectar en mayor proporción a la respuesta.

El ANOVA contiene el valor de error estándar de estimación y de la R cuadrada estimada para el modelo, el valor de R cuadrada ajustada o coeficiente de determinación, es de 88.5544 lo que significa que el modelo explica el 85.55% de la variabilidad en los valores de la respuestas para el modelo completo (Tabla 9) mientras que para el modelo reducido (Tabla 10) el valor de R cuadrada ajustado o coeficiente de determinación es de 92.147 por lo que con este modelo se explica el 92.14% de la variabilidad en los valores de la respuesta para éste modelo. Para seleccionar el modelo más probable, se escoge el modelo que tenga un valor mayor de R cuadrada estimada pues este será el modelo más probable debido a que los factores implicados en este modelo explican mejor a la respuesta evaluada (Q1). A mayor número de efectos significativos la R cuadrada aumenta, es por ello que el modelo reducido tiene un valor mayor de R cuadrada en comparación con la R cuadrada del modelo completo. En este caso el modelo más probable es el modelo reducido y utilizando este modelo se realizara el análisis faltante del diseño.

Como se indicó las tablas de ANOVA contienen el error estándar de estimación, el cual es una medida de la desviación estándar de los residuales con respecto a la línea de ajuste, su valor para



este ejemplo es de 2.21. El estadístico de Durbin-Watson (DW) prueba los residuales para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en que se presentan los datos, para Q1 DW es 1.50 con un valor-P de 0.12, como el valor-P es mayor al 5% no hay autocorrelación en los residuos del modelo.

Dentro del contexto de evaluar los errores, el análisis de los gráficos de residuales es una herramienta útil para comprobar la adecuación de un modelo por medio de la verificación de los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad. Para comprobar el supuesto de normalidad es útil construir un gráfico de probabilidad normal de los residuos, la construcción de esta gráfica la hace el programa Statgraphics Centurion XV solo que el programa por default arroja la gráfica de residuos vs predichos. A continuación se ejemplifica como cambiar esta gráfica por el gráfico de probabilidad normal.

Se debe dar doble clic en la gráfica de diagnóstico para que se agrande una vez que se agranda la gráfica dar clic con el botón derecho del mouse y se despliega la siguiente ventana (Fig. 30):

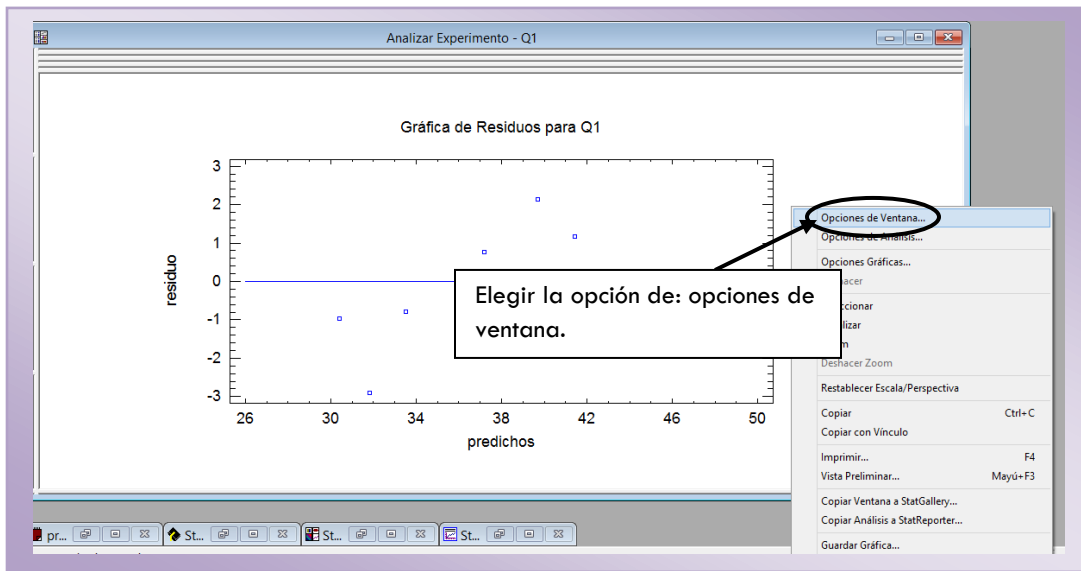


Figura 30: Opciones de ventana para cambiar tipo de gráfico

Al elegir esta opción se abrirá una ventana en donde elegiremos el tipo de gráfico que deseemos analizar, en este caso se elige el gráfico de probabilidad normal.

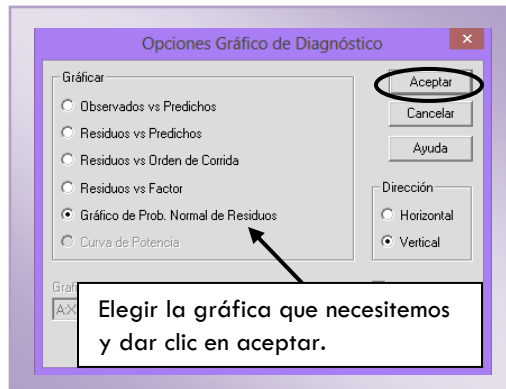


Figura 31: Elección del gráfico para analizar.



El gráfico de probabilidad normal para los residuos en la respuesta Q1 es el siguiente:

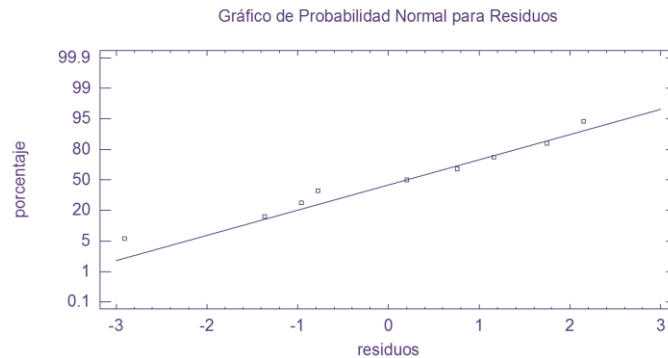


Gráfico3: gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.

En el gráfico 3 se representa la distribución acumulada de los residuos, cuando existe una distribución normal los valores de los residuos forman una recta, lo que indica que la distribución de los errores es normal. Para los datos de porcentaje liberado de Ranitidina (Q1) si se cumple el supuesto de normalidad de los residuales.

Por otra parte para comprobar que el supuesto de independencia de residuos se cumple, se grafica el número de corrida contra los residuales para detectar si existe alguna correlación entre ellos, para cambiar el tipo de grafica se siguen los pasos de las figuras 30 y 31, seleccionando la gráfica de residuos vs orden de corrida.

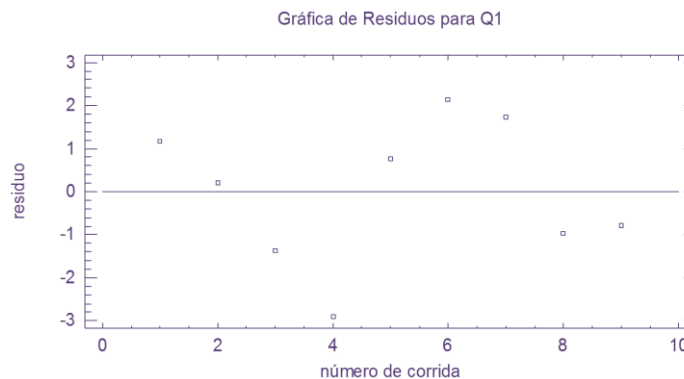


Gráfico 4: Gráfico de residuos vs número de corrida para comprobar el supuesto de independencia del ANOVA.

Una tendencia creciente o decreciente, indica una correlación que implica que el supuesto de independencia no se cumpla. En el grafico 4 se observa que el porcentaje de Ranitidina disuelto en una hora (Q1) si cumple con el supuesto de independencia debido a que no se observa ninguna tendencia en la distribución de los datos.

El último supuesto del ANOVA que hay que cumplir es el homocedasticidad, este supuesto se puede comprobar graficando los residuales contra los valores predichos, cambiando el tipo de grafico siguiendo los pasos de las figuras 30 y 31, con esta grafica se puede comprobar si el modelo es correcto y si se cumple este supuesto de homocedasticidad.



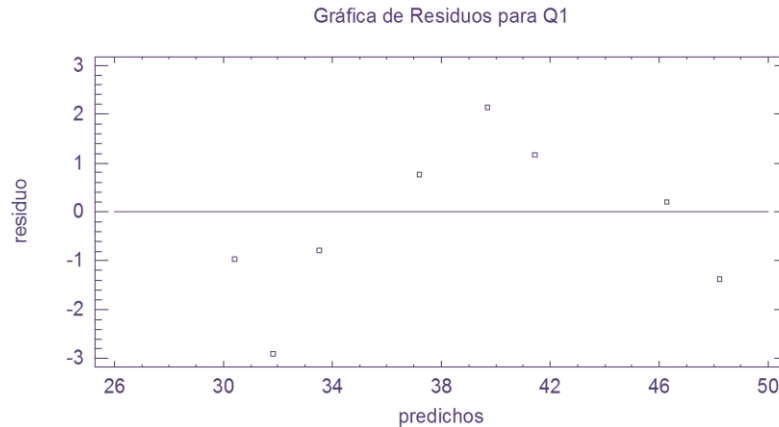


Gráfico 5: Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.

En el gráfico 5 se observa que para este caso los residuales no muestran ningún patrón por lo que el supuesto de homocedasticidad si se cumple.

Para finalizar el análisis de los residuos, se debe de calcular el porcentaje de error del modelo y esto se hace utilizando el valor mayor absoluto del residuo contenido en la tabla de resultados estimados para Q1.

Tabla 11: Resultados Estimados para Q1

Fila	Observados Valores	Ajustados Valores	Residuo
1	42.59	41.4286	1.16139
2	46.46	46.2578	0.202222
3	46.86	48.2236	-1.36361
4	28.9	31.8044	-2.90444
5	37.95	37.1911	0.758889
6	41.86	39.7144	2.14556
7	26.22	24.4769	1.74306
8	29.46	30.4211	-0.961111
9	32.72	33.5019	-0.781944

La Tabla 11 muestra los valores de los residuales, los valores que se toman para calcular el porcentaje de error del modelo son los de la fila 4 pues esta fila es la que contiene al residuo de mayor valor en valor absoluto que es de 2.90. Para calcular el porcentaje de error se hace en base a la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Error} = \frac{|\text{valor de residuo}|}{\text{valor observado}} \times 100$$

El porcentaje de error del modelo para este caso es:

$$\% \text{ Error} = \frac{|-2.90444|}{28.9} \times 100 = 10.04\%$$



Por lo tanto el máximo error que se puede tener al utilizar este modelo para explicar la variabilidad en el porcentaje disuelto de Ranitidina a una hora, es de 10.04%. Tomando en cuenta que el porcentaje de error se utiliza para determinar la capacidad predictiva del modelo (capacidad que tienen el modelo para predecir a la variable de respuesta que se está estudiando) su valor debe de ser menor a 10%.

Otro análisis que se lleva a cabo en el diseño experimental es el análisis de la ecuación del modelo, evaluar la ecuación del modelo nos va determinar cómo y cuánto influyen los factores sobre la variable de respuesta. A continuación se presenta la ecuación del modelo que se ajusta a los datos obtenidos para la cantidad de Ranitidina disuelto en una hora.

A. $Q_1 = 37.1911 - 7.91833 \cdot X_1 - 3.955 \cdot X_2 + 1.14833 \cdot X_1^2 - 0.5575 \cdot X_1 \cdot X_2 - 1.43167 \cdot X_2^2$

B. $Q_1 = 37.0022 - 7.91833 \cdot X_1 - 3.955 \cdot X_2$

La ecuación A es la que se obtiene en el modelo completo y este modelo incluye los coeficientes de los factores cuadráticos así como los coeficientes de interacción (factores no significativos), mientras que en la ecuación B se presentan los valores de los coeficientes de los factores que resultaron afectar significativamente a la respuesta (X_1 y X_2). A continuación se evaluará la magnitud en que afectan los factores a la respuesta.

Como se puede observar en la ecuación del modelo el valor de 37.0022 es la media aritmética de los valores de la respuesta obtenidos en las 9 corridas del experimento, el factor cantidad de Gelucire (X_1) afecta a la cantidad de Ranitidina disuelta en una hora de manera significativa con un valor de -7.9183 es el factor con el coeficiente de valor absoluto más alto, en comparación con el factor cantidad de Etilcelulosa (X_2) con un valor de -3.955 el cual no afecta tanto a la respuesta. Ambos valores de los coeficientes de los factores tienen un signo negativo lo que significa que ambos factores van a disminuir la respuesta ya que estos factores tienen un efecto antagonista en la respuesta, es decir cuando se tenga una mayor cantidad de Gelucire o de Etilcelulosa menor será el porcentaje de Ranitidina disuelto en una hora. El valor cuadrático de cantidad de Etilcelulosa (X_2) es mayor que el valor cuadrático de cantidad de Gelucire (X_1), y la interacción que tienen ambos factores es la que menos efecto tiene, sin embargo estos factores son descartados del modelo al no ser significativos en el ANOVA.

La ecuación del modelo es útil para explicar la variabilidad en magnitud que tienen los efectos sobre la respuesta, y esta se puede utilizar para sacar conclusiones después de considerar la magnitud del coeficiente y si el signo es negativo o positivo, realizando así estimaciones adecuadas de la respuesta.

Para entender completamente el modelo de la ecuación se utiliza la gráfica de respuesta, la cual puede representarse en 2 diferentes tipos de gráficos los cuales se presentan en el gráfico 6:



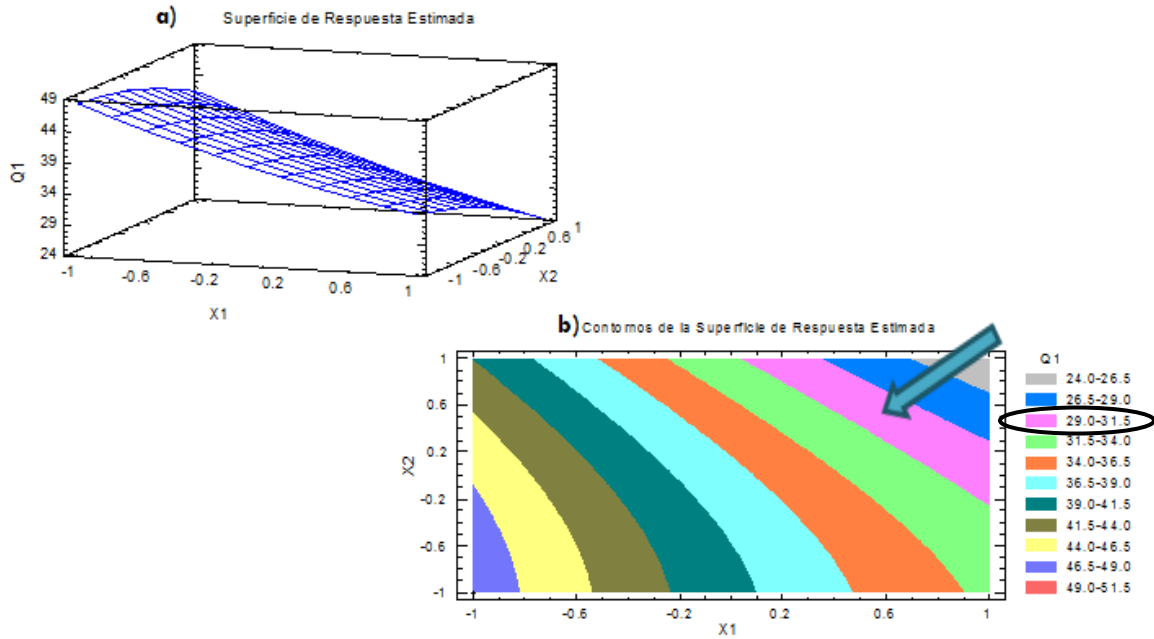


Gráfico 6: Gráficos de superficie de respuesta estimados para la respuesta Q1

El tipo de gráfico puede ser cambiado utilizando las opciones de ventana como se muestra a continuación (Fig. 32):

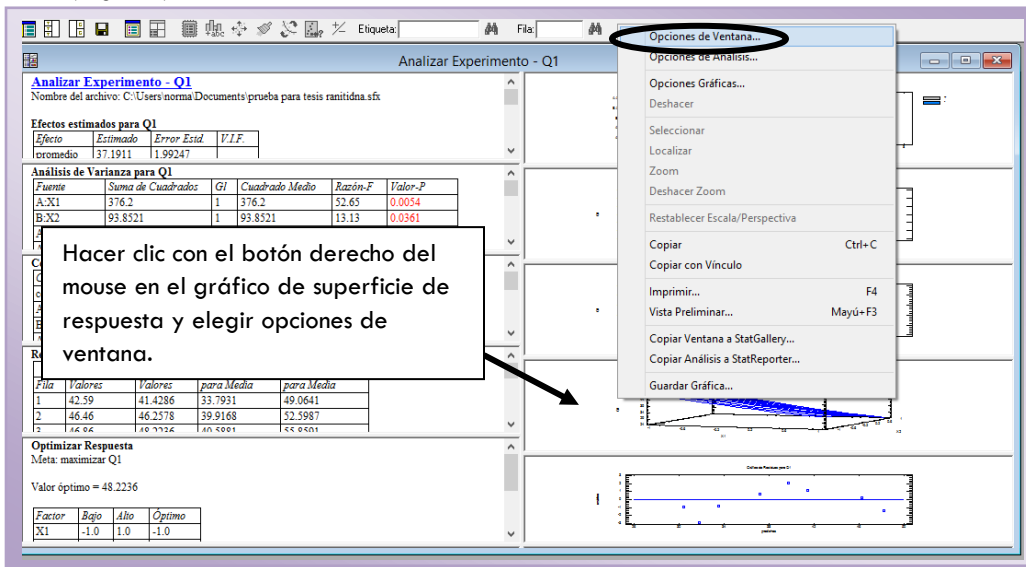


Figura 32: Opciones de ventana para el grafico superficie de respuesta.

Se desplegará la ventana de opciones de la figura 33 en donde se cambia el tipo de grafico según lo que se necesite.



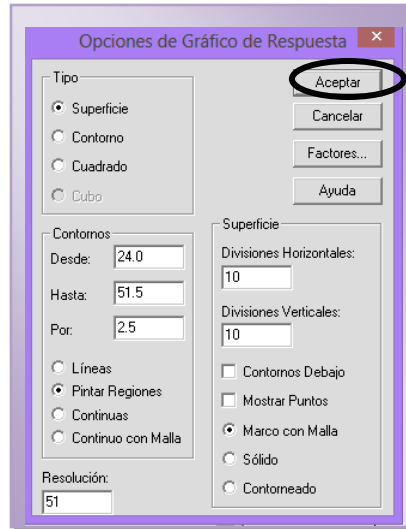


Figura 33: Elección del tipo de gráfico de respuesta.

El gráfico 6a muestra la superficie de respuesta estimada para el porcentaje de ranitidina disuelto en una hora (Q1), la cantidad de Gelucire (X1) es el factor que más influye en la respuesta, lo cual se comprueba con el valor de su coeficiente mostrado en la ecuación B, ya que este es el valor mayor. En base a los signos de los coeficientes, se ve que la relación entre Q1 y X1 es inversa (signo negativo), lo que significa que al disminuir la cantidad de Gelucire aumenta el porcentaje disuelto de ranitidina. Se puede observar en este grafico que cuando el factor cantidad de Gelucire se encuentra en su nivel más bajo, la respuesta porcentaje de ranitidina disuelto en una hora aumenta, lo mismo pasa con el factor cantidad de Etilcelulosa (X2) en su nivel más bajo la respuesta aumenta y como se observa en la ecuación B este factor también tiene un signo negativo, por lo que la relación de Q1 y X2 de igual forma será inversa.

Ahora bien si se deseara tener un porcentaje alto de ranitidina disuelta en una hora se tendrían que usar ambos factores en sus niveles más bajos, sin embargo al estar formulando gránulos de ranitidina de liberación controlada se debe de prolongar el tiempo que la dosis terapéutica está presente de forma efectiva utilizando una única dosis, los gránulos de ranitidina fueron formulados para 12 horas de duración.

En el grafico 6b se muestran los contornos de la superficie estimada de respuesta para el porcentaje disuelto de Ranitidina en una hora, como se desea obtener una liberación del fármaco menor del 30% se debe de ir al área indicada para este valor, la cual se encuentra indicada en color rosa, en esta área del grafico se debe de consultar que concentraciones de cada componente están contenidas en este rango para obtener una disolución de 29 a 31.5% de ranitidina disuelta en una hora. Con ayuda de la gráfica de contornos de la superficie se puede determinar la cantidad de Gelucire y de Etilcelulosa que se debe de utilizar en la formulación para tener un porcentaje de ranitidina liberada menor del 30% en una hora de disolución.

Porcentaje de fármaco liberado después de 5 horas (Q5)

Para obtener el análisis de esta variable de respuesta se siguen las instrucciones de la Figura 25, escogiendo como factor a analizar Q5. Los efectos principales y los efectos de interacción sobre la variable de respuesta, se muestra en los gráficos 7 y 8.



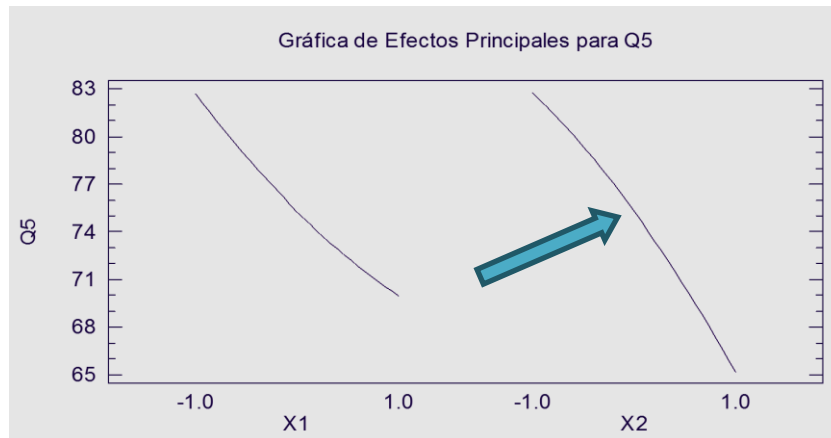


Gráfico 7: efectos principales para Q5

En el gráfico 7 se puede observar que el efecto principal del factor cantidad de Etilcelulosa (X2) es mayor que el del factor cantidad de Gelucire (X1). El factor X2 aumenta la respuesta cuando se encuentra en su nivel más bajo, es decir, cuando se utiliza una cantidad de 84 mg de Etilcelulosa se aumenta el porcentaje de Ranitidina disuelto en cinco horas (Q5). El factor cantidad de Etilcelulosa (X2) es el que tiene un efecto principal más grande en comparación con el otro factor y esto se puede comprobar con el valor estimado que se muestra en la Tabla 12.

Los efectos predominan linealmente, esto se deduce por que las líneas tienen una curvatura apenas perceptible, y lo que se puede observar es que si se utiliza la cantidad de Gelucire (X1) y la cantidad de Etilcelulosa (X2) en sus niveles bajos se tendrá un mayor porcentaje de Ranitidina liberado en cinco horas.

Ahora bien en cuanto a los efectos de interacción de los dos factores del gráfico 8, se puede interpretar que no existe un efecto de interacción entre factores, esto debido a que cuando el factor cantidad de Gelucire (X1) cambia sus niveles de -1 a 1 el porcentaje de Ranitidina disuelto en cinco horas (Q5) disminuye de forma similar para ambos niveles del factor cantidad de Etilcelulosa (X2). De esta manera el gráfico 8 muestra que no hay interacción ya que el efecto del factor cantidad de Gelucire (X1) no depende del nivel en el que se encuentre el factor cantidad de Etilcelulosa. El valor estimado para el efecto de interacción se muestra en la Tabla 12 y como se puede observar es un valor muy pequeño por lo que se comprueba que no hay efecto de interacción.

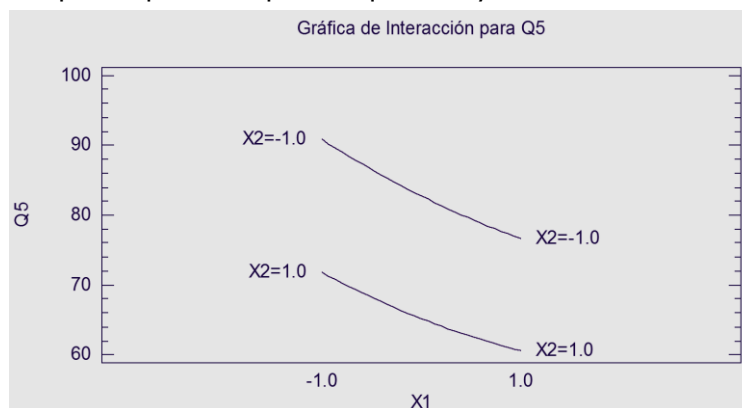


Gráfico 8: efecto de interacción X₁X₂ para Q5



El gráfico de interacción es de ayuda para seleccionar las condiciones en las que se debe de operar el proceso para mejorar el desempeño, para este ejemplo podemos observar que hay que poner mayor atención en el factor X2 que es quien va afectar en mayor proporción la liberación del fármaco, pues al no haber interacción de factores la cantidad de Etilcelulosa es la que tiene un efecto principal mayor.

Tabla 12: Efectos estimados para Q5

Efecto	Estimado	Error Estd.	V.I.F.
promedio	75.29	2.07095	
A:X1	-12.7167	2.26861	1.0
B:X2	-17.59	2.26861	1.0
AA	2.07	3.92935	1.0
AB	1.49	2.77847	1.0
BB	-2.69	3.92935	1.0

Los factores tanto principales como de interacción se presentan en la Tabla 12 y deben de ser interpretados individualmente. Se puede ver que existe un efecto principal grande del factor cantidad de Etilcelulosa (X2) con un valor absoluto de 17.59, en comparación con los demás valores de los factores incluyendo el valor absoluto para el efecto de interacción que es de 1.49. Con ayuda de esta tabla podemos justificar lo antes observado en las gráficas de efectos, teniendo así que el factor que tiene más efecto sobre en la liberación del principio activo en cinco horas es la cantidad de Etilcelulosa que se utilice para la formulación de los gránulos.

Sin embargo, las estimaciones que se hacen para calcular los efectos principales y de interacción son muestrales, para saber si los efectos son estadísticamente significativos se requiere el análisis de varianza (ANOVA) que a continuación se presenta en la tabla 13.

Tabla 13: Análisis de Varianza para Q5

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:X1	242.57	1	242.57	31.42	0.0112
B:X2	464.112	1	464.112	60.12	0.0045
AA	2.14245	1	2.14245	0.28	0.6348
AB	2.2201	1	2.2201	0.29	0.6290
BB	3.61805	1	3.61805	0.47	0.5427
Error total	23.1596	3	7.71988		
Total (corr.)	737.823	8			

R-cuadrada = 96.8611 por ciento

R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 91.6296 por ciento

Error estándar del est. = 2.77847

Error absoluto medio = 1.38074

Estadístico Durbin-Watson = 1.817 (P=0.1297)

Como se mencionó anteriormente un análisis de varianza también llamado ANOVA sirve para concluir si los factores tienen efecto significativo sobre la variable de respuesta, para este ejemplo en específico el ANOVA va a determinar si la cantidad de Gelucire (X1), la cantidad de Etilcelulosa



(X2) y la interacción de ambos (X1X2) tienen efecto significativo sobre el porcentaje de Ranitidina disuelto en cinco horas (Q5).

La Tabla 13 es el ANOVA que el programa estadístico Statgraphics nos arroja cuando se analiza la respuesta Q5, el valor-P es indicativo del nivel de significancia de los factores. Si el valor-P es menor que el nivel de significancia fijado por el programa de $\alpha=0.05$, se concluye que el efecto correspondiente es estadísticamente diferente de cero, es decir, el efecto influye de manera significativa sobre la respuesta. Cabe mencionar que entre más pequeño sea el valor-P de un efecto, este efecto es el que más influye sobre la respuesta.

La Tabla 13 se muestran los niveles de significancia de AB, AA, y BB los cuales tienen un valor- P = 0.6290, 0.6348, y 0.5427 respectivamente, por lo que se concluye que estos factores no tendrán un efecto significativo sobre la respuesta, así que deben de omitirse del modelo completo para generar un modelo reducido. Un modelo reducido se genera excluyendo del diseño aquellos factores que no tienen un efecto significativo, en este caso se debe de excluir AB, AA y BB, esto se hace al hacer clic con el botón derecho del mouse sobre la ventana del ANOVA se despliega la ventana de opciones para estimar efectos, en esta ventana se elige la opción de excluir, una vez que se elige esta opción se despliega otra ventana llamada opciones de excluir efectos en donde al hacer doble clic sobre los factores que no son significativos se excluyen del modelo, las instrucciones detalladas se pueden consultar en Figuras 27,28 y 29 del manual.

Con el modelo reducido se tiene un nuevo ANOVA el cual se presenta continuación:

Tabla 14: Análisis de Varianza con modelo reducido para Q5

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:X1	242.57	1	242.57	46.74	0.0005
B:X2	464.112	1	464.112	89.42	0.0001
Error total	31.1402	6	5.19004		
Total (corr.)	737.823	8			

R-cuadrada = 95.7794 por ciento

R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 94.3726 por ciento

Error estándar del est. = 2.27817

Error absoluto medio = 1.72185

Estadístico Durbin-Watson = 1.71403 (P=0.2117)

Como se puede observar en la Tabla 14 los factores X1 y X2 resultaron ser significativos ya que su valor-P es menor que el nivel de significancia de $\alpha=0.05$ por lo que ambos factores afectan a la respuesta, pero si se pone atención se puede observar que el valor-P del factor cantidad de Etilcelulosa (X2) es mucho más pequeño por lo que va a afectar en mayor proporción a la respuesta.

El ANOVA contiene el valor de error estándar de estimación y de la R cuadrada estimada para el modelo, el valor de R cuadrada ajustada o coeficiente de determinación, es de 91.62 lo que significa que el modelo explica el 91.62% de la variabilidad en los valores de la respuestas para el modelo completo (Tabla 13) mientras que para el modelo reducido (Tabla 14) el valor de R cuadrada estimado es de 94.37 por lo que con este modelo se explica el 94.37% de la variabilidad en los valores de la respuesta para éste modelo. Para seleccionar el modelo más probable, se escoge el modelo que tenga un valor mayor de R cuadrada estimada pues este será el modelo más probable debido a que los factores implicados en este modelo explican mejor a la



respuesta evaluada (Q5). A mayor número de efectos significativos la R cuadrada aumenta, es por ello que el modelo reducido tiene un valor mayor de R cuadrada en comparación con la R cuadrada del modelo completo. En este caso el modelo más probable es el modelo reducido y utilizando este modelo se realizara el análisis faltante del diseño.

Como se indicó las tablas de ANOVA contienen el error estándar de estimación, el cual es una medida de la desviación estándar de los residuales con respecto a la línea de ajuste, su valor para este ejemplo es de 2.27. El estadístico de Durbin-Watson (DW) prueba los residuales para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en que se presentan los datos, para Q5 DW es 1.71 con un valor-P de 0.2, como el valor-P es mayor al 5% no hay autocorrelación en el los residuos del modelo.

Dentro del contexto de evaluar los errores, el análisis de los gráficos de residuales es una herramienta útil para comprobar la adecuación de un modelo por medio de la verificación de los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad.

Para comprobar el supuesto de normalidad es útil construir un gráfico de probabilidad normal de los residuos, la construcción de esta gráfica la hace el programa Statgraphics Centurion XV solo que el programa por default arroja la gráfica de residuos vs predichos, para cambiar el tipo de grafico se debe dar doble clic en la gráfica de diagnóstico para que se agrande una vez que se agranda la gráfica dar clic con el botón derecho del mouse y elegir opciones de ventana, en las opciones de ventana se elige el tipo de grafico que se desee analizar, las instrucciones detalladas se pueden consultar en las Figuras 30 y 31 del manual.

El gráfico de probabilidad normal para los residuos en la respuesta Q5 es el siguiente:

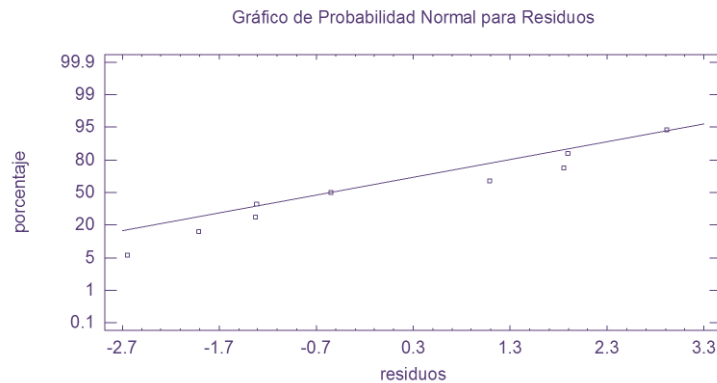


Gráfico 9: gráfico de probabilidad normal de residuos para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.

En el gráfico 9 se representa la distribución acumulada de los residuos, cuando existe una distribución normal los valores de los residuos forman una recta, lo que indica que la distribución de los errores es normal. Para los datos de porcentaje liberado de Ranitidina (Q5) si se cumple el supuesto de normalidad de los residuales.

Por otra parte para comprobar que el supuesto de independencia de residuos se cumple, se grafica el número de corrida contra los residuales para detectar si existe alguna correlación entre ellos, para cambiar el tipo de grafica se siguen los pasos de las figuras 30 y 31, seleccionando la gráfica de residuos vs orden de corrida.



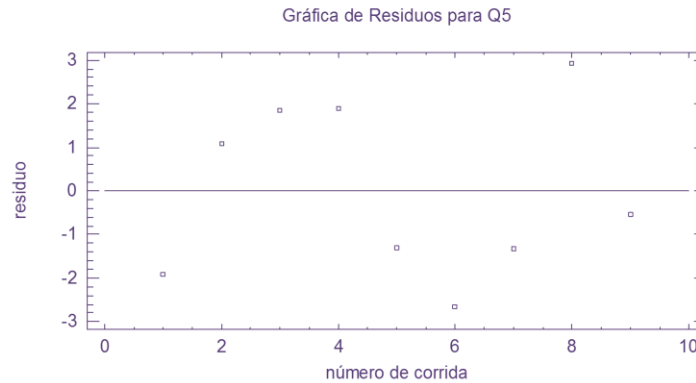


Gráfico 10: Gráfico de residuos vs número de corrida para comprobar el supuesto de independencia del ANOVA.

Una tendencia creciente o decreciente, indica una correlación que implica que el supuesto de independencia no se cumpla. En el gráfico 10 se observa que el porcentaje de Ranitidina disuelto en cinco horas (Q5) si cumple con el supuesto de independencia debido a que no se observa ninguna tendencia en la distribución de los datos.

El último supuesto del ANOVA que hay que cumplir es el homocedasticidad, este supuesto se puede comprobar graficando los residuales contra los valores predichos, cambiando el tipo de gráfico siguiendo los pasos de las figuras 30 y 31, con esta gráfica se puede comprobar si el modelo es correcto y si se cumple este supuesto de homocedasticidad.

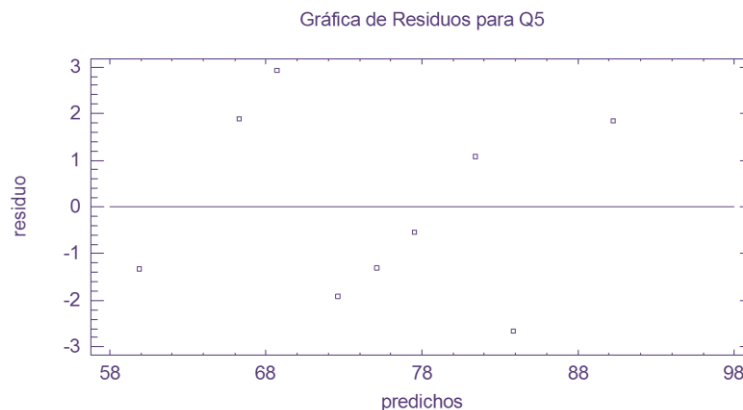


Gráfico 11: Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.

En el gráfico 11 se observa que para este caso los residuales no muestran ningún patrón por lo que el supuesto de homocedasticidad si se cumple.

Para finalizar el análisis de los residuos, se debe de calcular el porcentaje de error del modelo y esto se hace utilizando el valor mayor absoluto del residuo contenido en la tabla de resultados estimados para Q5.



Tabla 15: Resultados Estimados para Q5

Fila	Observados Valores	Ajustados Valores	Residuo
1	70.74	72.6467	-1.90667
2	82.53	81.4417	1.08833
3	92.09	90.2367	1.85333
4	68.18	66.2883	1.89167
5	73.77	75.0833	-1.31333
6	81.23	83.8783	-2.64833
7	58.6	59.93	-1.33
8	71.64	68.725	2.915
9	76.97	77.52	-0.55

La Tabla 15 muestra los valores de los residuales, los valores que se toman para calcular el porcentaje de error del modelo son los de la fila 8 pues esta fila es la que contiene al residual de mayor valor en valor absoluto que es de 2.915. Para calcular el porcentaje de error se hace en base a la siguiente formula:

$$\% \text{ Error} = \frac{|\text{valor de residuo}|}{\text{valor observado}} \times 100$$

El porcentaje de error del modelo para este caso es:

$$\% \text{ Error} = \frac{|2.915|}{71.64} \times 100 = 4.06\%$$

Por lo tanto el máximo error que se puede tener al utilizar este modelo para explicar la variabilidad en el porcentaje disuelto de Ranitidina en cinco horas es de 4.06%. Tomando en cuenta que el porcentaje de error se utiliza para determinar la capacidad predictiva del modelo (capacidad que tienen el modelo para predecir a la variable de respuesta que se está estudiando) su valor debe de ser menor a 10%.

El análisis de la ecuación del modelo determinar cómo y cuánto influyen los factores sobre la variable de respuesta. A continuación se presenta la ecuación del modelo que se ajusta a los datos obtenidos para la cantidad de Ranitidina disuelto en cinco horas.

C. $Q5 = 75.29 - 6.35833 \cdot X1 - 8.795 \cdot X2 + 1.035 \cdot X1^2 + 0.745 \cdot X1 \cdot X2 - 1.345 \cdot X2^2$

D. $Q5 = 75.08 - 6.35833 \cdot X1 - 8.795 \cdot X2$

La ecuación C es la que se obtiene en el modelo completo y este modelo incluye los coeficientes de los factores cuadráticos así como los coeficientes de interacción (factores no significativos), mientras que en la ecuación D se presentan los valores de los coeficientes de los factores que resultaron afectar significativamente a la respuesta (X1 y X2). A continuación se evaluará la magnitud en que afectan los factores a la respuesta.

Como se puede observar en la ecuación del modelo el valor de 75.08 es la media aritmética de los valores de la respuesta obtenidos en las 9 corridas del experimento, el factor cantidad de Etilcelulosa (X2) afecta a la cantidad de Ranitidina disuelta en cinco horas de manera significativa



con un valor de -8.795 es el factor con el coeficiente de valor absoluto más alto, en comparación con el factor cantidad de Gelucire (X1) con un valor de -6.358 el cual no afecta tanto a la respuesta. Ambos valores de los coeficientes de los factores tienen un signo negativo lo que significa que ambos factores van a disminuir la respuesta ya que estos factores tienen un efecto antagonista en la respuesta, es decir cuando se tenga una mayor cantidad de Gelucire o de Etilcelulosa menor será el porcentaje de Ranitidina disuelto en una hora. El valor cuadrático de cantidad de Etilcelulosa (X2) es mayor que el valor cuadrático de cantidad de Gelucire (X1), y la interacción que tienen ambos factores es la que menos efecto tiene, sin embargo estos factores son descartados del modelo al no ser significativos en el ANOVA.

La ecuación del modelo es útil para explicar la variabilidad en magnitud que tienen los efectos sobre la respuesta, y esta se puede utilizar para sacar conclusiones después de considerar la magnitud del coeficiente y si el signo es negativo o positivo, realizando así estimaciones adecuadas de la respuesta.

Para entender completamente el modelo de la ecuación se utiliza la gráfica de respuesta, la cual puede representarse en 2 diferentes tipos de gráficos los cuales se presentan a continuación:

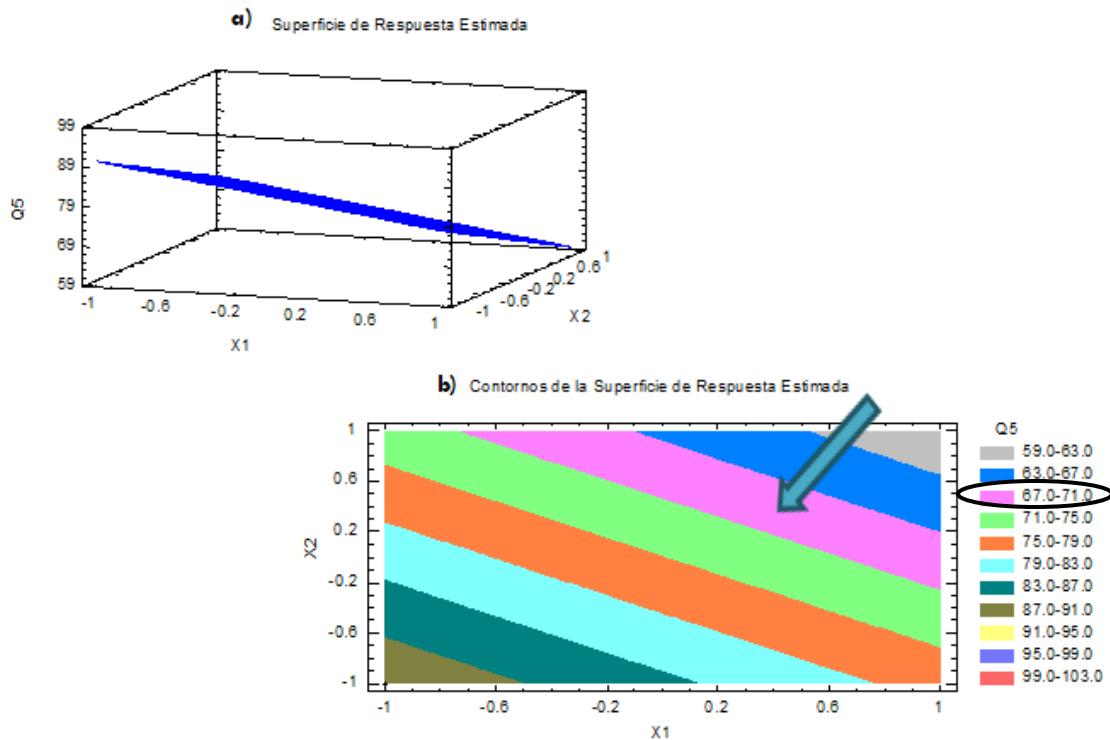


Gráfico 12: Gráficos de superficie de respuesta estimados para la respuesta Q5

El tipo de gráfico puede ser cambiado utilizando las opciones de ventana para el gráfico de superficie de respuesta, como se muestra en las Figuras 32 y 33 del manual.

El gráfico 12a muestra la superficie de respuesta estimada para el porcentaje de ranitidina disuelto en cinco horas (Q5), la cantidad de Etilcelulosa (X2) es el factor que más influye en la respuesta, lo cual se comprueba con el valor de su coeficiente mostrado en la ecuación D, ya que este es el valor mayor. En base a los signos de los coeficientes, se ve que la relación entre Q5 y X1 es inversa (signo negativo), lo que significa que al disminuir la cantidad de Gelucire aumenta el porcentaje disuelto



de ranitidina. Se puede observar en este gráfico que cuando el factor cantidad de Gelucire se encuentra en su nivel más bajo, la respuesta porcentaje de ranitidina disuelto en cinco horas aumenta, lo mismo pasa con el factor cantidad de Etilcelulosa (X2) en su nivel más bajo la respuesta aumenta y como se observa en la ecuación D este factor también tiene un signo negativo, por lo que la relación de Q5 y X2 de igual forma será inversa.

Ahora bien se desea tener un porcentaje aproximado del 65 al 70% disuelto de ranitidina en cinco horas de disolución ya que se están evaluando gránulos de ranitidina de liberación controlada que fueron formulados para 12 horas de duración.

En el gráfico 12b se muestran los contornos de la superficie estimada de respuesta para el porcentaje disuelto de Ranitidina en cinco horas, como se desea obtener una liberación del fármaco del 65 al 70% se debe de ir al área indicada para este valor, la cual se encuentra indicada en color rosa, en esta área del gráfico se debe de consultar que concentraciones de cada componente están contenidas en este rango para obtener este porcentaje de disolución. Con ayuda de la gráfica de contornos de la superficie se puede determinar la cantidad de Gelucire y de Etilcelulosa que se debe de utilizar en la formulación para tener un porcentaje de ranitidina liberada del 65 al 70% en cinco horas de disolución.

Porcentaje de fármaco liberado después de 10 horas (Q10)

Para obtener el análisis de esta variable de respuesta se siguen las instrucciones de la Figura 25, escogiendo como factor a analizar Q10.

Los efectos principales y los efectos de interacción sobre la variable de respuesta, se muestra en los gráficos 13 y 14.

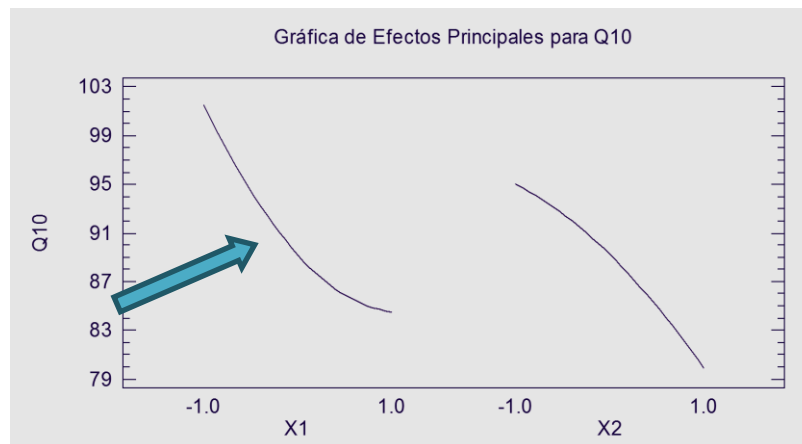


Gráfico 13: efectos principales para Q10

En el gráfico 13 se puede observar que el efecto principal del factor cantidad de Gelucire (X1) es mayor que el del factor cantidad de Etilcelulosa (X2). El factor X1 aumenta la respuesta cuando se encuentra en su nivel más bajo, es decir, cuando se utiliza una cantidad de 504 mg de Gelucire se aumenta el porcentaje de Ranitidina disuelto en diez horas (Q10). El factor cantidad de Gelucire (X1) es el que tiene un efecto principal más grande en comparación con el otro factor y esto se puede comprobar con el valor estimado que se muestra en la Tabla 16.



Los efectos predominan linealmente, esto se deduce por que las líneas tienen una curvatura apenas perceptible, y lo que se puede observar es que si se utiliza la cantidad de Gelucire (X1) y la cantidad de Etilcelulosa (X2) en sus niveles bajos se tendrá un mayor porcentaje de Ranitidina liberado en diez horas.

Ahora bien en cuanto a los efectos de interacción de los dos factores del gráfico 14, se puede interpretar que no existe un efecto de interacción entre factores, esto debido a que cuando el factor cantidad de Gelucire (X1) cambia sus niveles de -1 a 1 el porcentaje de Ranitidina disuelto en diez horas (Q10) disminuye de forma similar para ambos niveles del factor cantidad de Etilcelulosa (X2). De esta manera el gráfico 14 muestra que no hay interacción ya que el efecto del factor cantidad de Gelucire (X1) no depende del nivel en el que se encuentre el factor cantidad de Etilcelulosa. El valor estimado para el efecto de interacción se muestra en la Tabla 16 y como se puede observar es un valor muy pequeño por lo que se comprueba que no hay efecto de interacción.

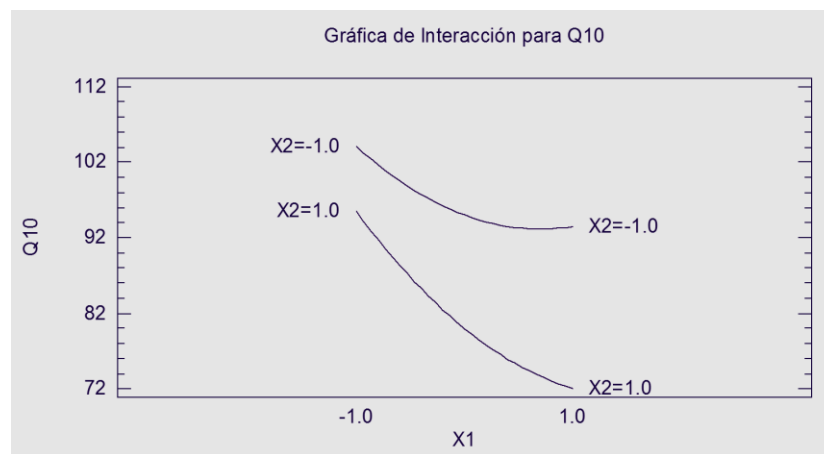


Gráfico 14: efecto de interacción X_1X_2 para Q10

El gráfico de interacción es de ayuda para seleccionar las condiciones en las que se debe de operar el proceso para mejorar el desempeño, para este ejemplo podemos observar que hay que poner mayor atención en el factor X1 que es quien va afectar en mayor proporción la liberación del fármaco, pues al no haber interacción de factores la cantidad de Gelucire es la que tiene un efecto principal mayor.

Tabla 16: Efectos estimados para Q10

Efecto	Estimado	Error Estd.	V.I.F.
promedio	89.2156	1.81934	
A:X1	-16.98	1.99299	1.0
B:X2	-15.0567	1.99299	1.0
AA	7.59333	3.45196	1.0
AB	-6.39	2.44091	1.0
BB	-3.45667	3.45196	1.0

Los factores tanto principales como de interacción se presentan en la Tabla 16 y deben de ser interpretados individualmente. Se puede ver que existe un efecto principal grande del factor



cantidad de Gelucire (X1) con un valor absoluto de 16.98, en comparación con los demás valores de los factores incluyendo el valor absoluto para el efecto de interacción que es de 6.39. Con ayuda de esta tabla podemos justificar lo antes observado en las gráficas de efectos, teniendo así que el factor que tiene más efecto sobre en la liberación del principio activo en diez horas es la cantidad de Gelucire que se utilice para la formulación de los gránulos.

Sin embargo, las estimaciones que se hacen para calcular los efectos principales y de interacción son muestrales, para saber si los efectos son estadísticamente significativos se requiere el análisis de varianza (ANOVA) que a continuación se presenta.

Tabla 17: Análisis de Varianza para Q10

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:X1	432.481	1	432.481	72.59	0.0034
B:X2	340.055	1	340.055	57.08	0.0048
AA	28.8294	1	28.8294	4.84	0.1152
AB	40.8321	1	40.8321	6.85	0.0791
BB	5.97427	1	5.97427	1.00	0.3904
Error total	17.8741	3	5.95803		
Total (corr.)	866.045	8			

R-cuadrada = 97.9361 por ciento

R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 94.4963 por ciento

Error estándar del est. = 2.44091

Error absoluto medio = 1.22469

Estadístico Durbin-Watson = 3.45525 (P=0.9070)

Como se mencionó anteriormente un análisis de varianza también llamado ANOVA sirve para concluir si los factores tienen efecto significativo sobre la variable de respuesta. La Tabla 17 es el ANOVA que el programa estadístico Statgraphics nos arroja cuando se analiza la respuesta Q10, el valor-P es indicativo del nivel de significancia de los factores. Si el valor-P es menor que el nivel de significancia fijado por el programa de $\alpha=0.05$, se concluye que el efecto correspondiente es estadísticamente diferente de cero, es decir, el efecto influye de manera significativa sobre la respuesta. Cabe mencionar que entre más pequeño sea el valor-P de un efecto, este efecto es el que más influye sobre la respuesta.

La Tabla 17 se muestran los niveles de significancia de AB, AA, y BB los cuales tienen un valor- P = 0.0791, 0.1152 y 0.3904 respectivamente, por lo que se concluye que estos factores no tendrán un efecto significativo sobre la respuesta, así que deben de omitirse del modelo completo para generar un modelo reducido. Un modelo reducido se genera excluyendo del diseño aquellos factores que no tienen un efecto significativo, en este caso se debe de excluir AB, AA y BB, esto se hace al hacer clic con el botón derecho del mouse sobre la ventana del ANOVA, se despliega la ventana de opciones para estimar efectos, en esta ventana se elige la opción de excluir, una vez que se elige esta opción se despliega otra ventana llamada opciones de excluir efectos en donde al hacer doble clic sobre los factores que no son significativos se excluyen del modelo, las instrucciones detalladas se pueden consultar en Figuras 27,28 y 29 del manual.

Con el modelo reducido se tiene un nuevo ANOVA el cual se presenta continuación:



Tabla 18: Análisis de Varianza con modelo reducido para Q10

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:X1	432.481	1	432.481	27.75	0.0019
B:X2	340.055	1	340.055	21.82	0.0034
Error total	93.5098	6	15.585		
Total (corr.)	866.045	8			

R-cuadrada = 89.2027 por ciento

R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 85.6036 por ciento

Error estándar del est. = 3.94778

Error absoluto medio = 3.10716

Estadístico Durbin-Watson = 1.24334 (P=0.0590)

Como se puede observar en la Tabla 18 los factores X1 y X2 resultaron ser significativos ya que su valor-P es menor que el nivel de significancia de $\alpha=0.05$ por lo que ambos factores afectan a la respuesta, pero si se pone atención se puede observar que el valor-P del factor cantidad de Gelucire (X1) es mucho más pequeño por lo que va a afectar en mayor proporción a la respuesta.

El ANOVA contiene el valor de error estándar de estimación y de la R cuadrada estimada para el modelo, el valor de R cuadrada ajustada o coeficiente de determinación, es de 94.49 lo que significa que el modelo explica el 94.49% de la variabilidad en los valores de la respuestas para el modelo completo (Tabla 17) mientras que para el modelo reducido (Tabla 18) el valor de R cuadrada estimado es de 85.60 por lo que con este modelo se explica el 85.60% de la variabilidad en los valores de la respuesta para éste modelo. Para seleccionar el modelo más probable, se escoge el modelo que tenga un valor mayor de R cuadrada estimada pues este será el modelo más probable debido a que los factores implicados en este modelo explican mejor a la respuesta evaluada (Q10). En este caso el modelo más probable es el modelo completo y utilizando este modelo se realizara el análisis faltante del diseño.

Como se indicó las tablas de ANOVA contienen el error estándar de estimación, el cual es una medida de la desviación estándar de los residuales con respecto a la línea de ajuste, su valor para este ejemplo es de 2.44. El estadístico de Durbin-Watson (DW) prueba los residuales para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en que se presentan los datos, para Q10 DW es 3.45 con un valor-P de 0.90, como el valor-P es mayor al 5% no hay autocorrelación en los residuos del modelo.

Dentro del contexto de evaluar los errores, el análisis de los gráficos de residuales es una herramienta útil para comprobar la adecuación de un modelo por medio de la verificación de los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad. Para comprobar el supuesto de normalidad es útil construir un gráfico de probabilidad normal de los residuos, la construcción de esta gráfica la hace el programa Statgraphics Centurion XV, solo que el programa por default arroja la gráfica de residuos vs predichos, para cambiar el tipo de gráfico se debe dar doble clic en la gráfica de diagnóstico para que se agrande una vez que se agranda la gráfica dar clic con el botón derecho del mouse y elegir opciones de ventana, en las opciones de ventana se elige el tipo de grafico que se desee analizar, las instrucciones detalladas se pueden consultar en las Figuras 30 y 31 del manual.

El gráfico de probabilidad normal para los residuos en la respuesta Q10 es el siguiente:



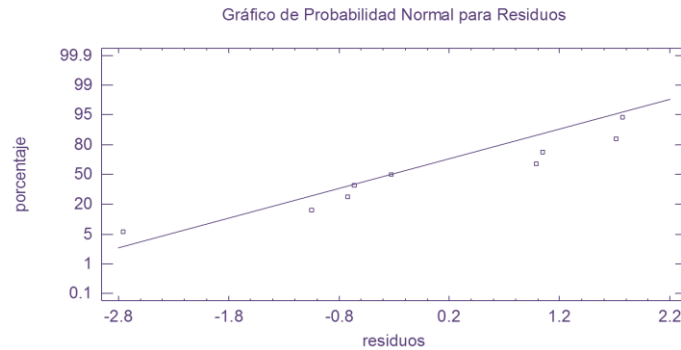


Gráfico 15: gráfico de probabilidad normal de residuos para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.

En el gráfico 15 se representa la distribución acumulada de los residuos, cuando existe una distribución normal los valores de los residuos forman una recta, lo que indica que la distribución de los errores es normal. Para los datos de porcentaje liberado de Ranitidina (Q10) si se cumple el supuesto de normalidad de los residuales.

Por otra parte para comprobar que el supuesto de independencia de residuos se cumple, se gráfica el número de corrida contra los residuales para detectar si existe alguna correlación entre ellos, para cambiar el tipo de grafica se siguen los pasos de las figuras 30 y 31, seleccionando la gráfica de residuos vs orden de corrida.

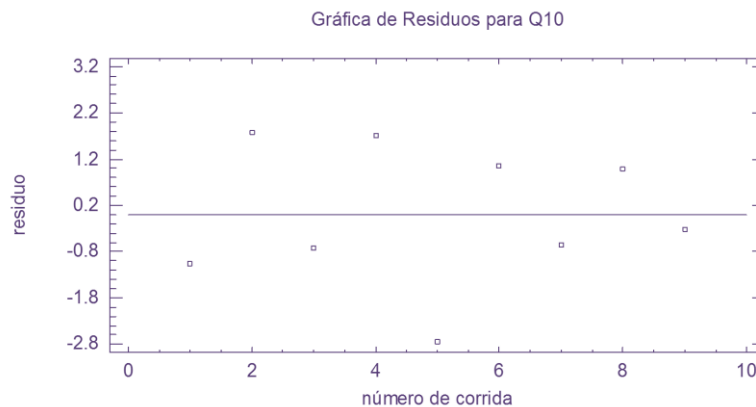


Gráfico 16: Gráfico de residuos vs número de corrida para comprobar el supuesto de independencia del ANOVA.

Una tendencia creciente o decreciente, indica una correlación que implica que el supuesto de independencia no se cumpla. En el gráfico 16 se observa que el porcentaje de Ranitidina disuelto en diez horas (Q10) si cumple con el supuesto de independencia debido a que no se observa ninguna tendencia en la distribución de los datos.

El último supuesto del ANOVA que hay que cumplir es el homocedasticidad, este supuesto se puede comprobar graficando los residuales contra los valores predichos, cambiando el tipo de gráfico siguiendo los pasos de las figuras 30 y 31, con esta grafica se puede comprobar si el modelo es correcto y si se cumple este supuesto de homoscedasticidad.



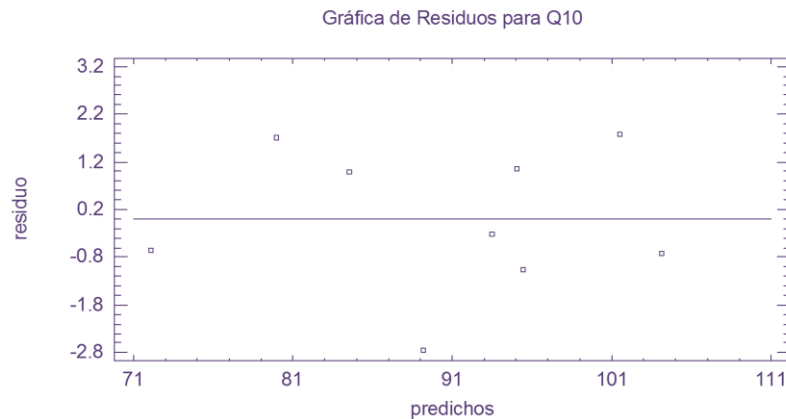


Gráfico 17: Grafico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.

En el gráfico 17 se observa que para este caso los residuales no muestran ningún patrón por lo que el supuesto de homocedasticidad si se cumple.

Para finalizar el análisis de los residuos, se debe de calcular el porcentaje de error del modelo y esto se hace utilizando el valor mayor absoluto del residuo contenido en la tabla de resultados estimados para Q10.

Tabla 19: Resultados Estimados para Q10

Fila	Observados Valores	Ajustados Valores	Residuo
1	94.39	95.4406	-1.05056
2	103.27	101.502	1.76778
3	103.39	104.107	-0.717222
4	81.67	79.9589	1.71111
5	86.46	89.2156	-2.75556
6	96.06	95.0156	1.04444
7	71.41	72.0706	-0.660556
8	85.51	84.5222	0.987778
9	93.19	93.5172	-0.327222

La Tabla 19 muestra los valores de los residuales, los valores que se toman para calcular el porcentaje de error del modelo son los de la fila 5 pues esta fila es la que contiene al residuo de mayor valor en valor absoluto que es de 2.755. Para calcular el porcentaje de error se hace en base a la siguiente formula:

$$\% \text{ Error} = \frac{|\text{valor de residuo}|}{\text{valor observado}} \times 100$$

El porcentaje de error del modelo para este caso es:

$$\% \text{ Error} = \frac{|2.75556|}{86.46} \times 100 = 3.18\%$$



Por lo tanto el máximo error que se puede tener al utilizar este modelo para explicar la variabilidad en el porcentaje disuelto de Ranitidina en diez horas es de 3.18%. Tomando en cuenta que el porcentaje de error se utiliza para determinar la capacidad predictiva del modelo (capacidad que tienen el modelo para predecir a la variable de respuesta que se está estudiando) su valor debe de ser menor a 10%.

El análisis de la ecuación del modelo determina cómo y cuánto influyen los factores sobre la variable de respuesta. A continuación se presenta la ecuación del modelo que se ajusta a los datos obtenidos para la cantidad de Ranitidina disuelto en diez horas.

$$\text{E. } Q_{10} = 89.2156 - 8.49 \cdot X_1 - 7.52833 \cdot X_2 + 3.79667 \cdot X_1^2 - 3.195 \cdot X_1 \cdot X_2 - 1.728 \cdot X_2^2$$

$$\text{F. } Q_{10} = 90.5944 - 8.49 \cdot X_1 - 7.52833 \cdot X_2$$

La ecuación E es la que se obtiene en el modelo completo y este modelo incluye los coeficientes de los factores cuadráticos así como los coeficientes de interacción (factores no significativos), mientras que en la ecuación F se presentan los valores de los coeficientes de los factores que resultaron afectar significativamente a la respuesta (X_1 y X_2). A continuación se evaluará la magnitud en que afectan los factores a la respuesta.

Como se puede observar en la ecuación del modelo el valor de 90.59 es la media aritmética de los valores de la respuesta obtenidos en las 9 corridas del experimento, el factor cantidad de Gelucire (X_1) afecta a la cantidad de Ranitidina disuelta en diez horas de manera significativa con un valor de -8.49, es el factor con el coeficiente de valor absoluto más alto en comparación con el factor cantidad de Etilcelulosa (X_2) con un valor de -7.52 el cual no afecta en igual o mayor magnitud que el factor X_1 a la respuesta. Ambos valores de los coeficientes de los factores tienen un signo negativo lo que significa que ambos factores van a disminuir la respuesta ya que estos factores tienen un efecto antagonista en la respuesta, es decir cuando se tenga una mayor cantidad de Gelucire o de Etilcelulosa menor será el porcentaje de Ranitidina disuelto en una hora. El valor cuadrático de cantidad de Gelucire (X_1) así como el valor del coeficiente de la interacción que tienen ambos factores afectan casi de la misma manera con valores de 3.79 y 3.19 respectivamente y el que menos efecto tiene es el valor cuadrático del factor cantidad de Etilcelulosa (X_2), sin embargo estos factores no afectan a la respuesta significativamente.

La ecuación del modelo es útil para explicar la variabilidad en magnitud que tienen los efectos sobre la respuesta, y esta se puede utilizar para sacar conclusiones después de considerar la magnitud del coeficiente y si el signo si es negativo o positivo, realizando así estimaciones adecuadas de la respuesta.

Para entender completamente el modelo de la ecuación se utiliza la gráfica de respuesta, la cual puede representarse en 2 diferentes tipos de gráficos los cuales se presentan a continuación:



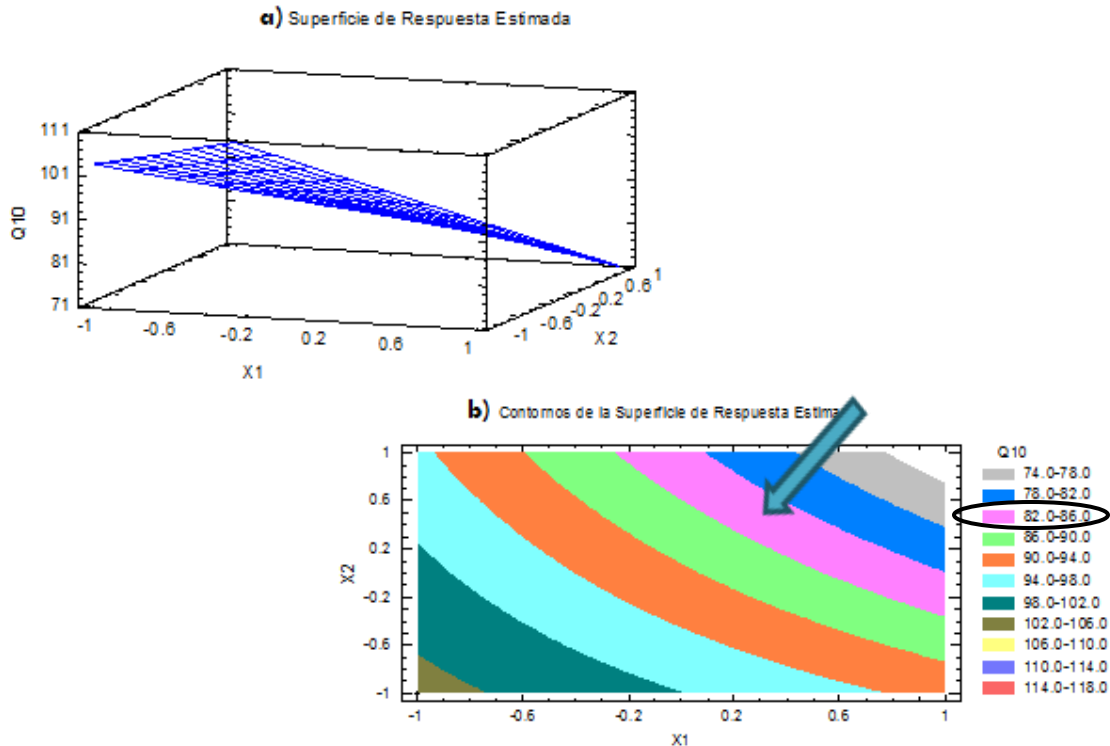


Gráfico 18: Gráficos de superficie de respuesta estimados para la respuesta Q10

El tipo de gráfico puede ser cambiado utilizando las opciones de ventana para el gráfico de superficie de respuesta, como se muestra en las Figuras 32 y 33 del manual.

El gráfico 18a muestra la superficie de respuesta estimada para el porcentaje de ranitidina disuelto en diez horas (Q10), la cantidad de Gelucire (X1) es el factor que más influye en la respuesta, lo cual se comprueba con el valor de su coeficiente mostrado en la ecuación E, ya que este es el valor absoluto mayor. En base a los signos de los coeficientes, se ve que la relación entre Q5 y X1 es inversa (signo negativo), lo que significa que al disminuir la cantidad de Gelucire aumenta el porcentaje disuelto de ranitidina. Se puede observar en este grafico que cuando el factor cantidad de Etilcelulosa se encuentra en su nivel más bajo, la respuesta porcentaje de ranitidina disuelto en diez horas aumenta, lo mismo pasa con el factor cantidad de Gelucire en su nivel más bajo la respuesta aumenta y como se observa en la ecuación E este factor también tiene un signo negativo, por lo que la relación de Q10 y X2 de igual forma será inversa.

Ahora bien se desea tener un porcentaje alto de ranitidina disuelto en diez horas, el porcentaje disuelto que se espera tener es del 80 al 85% en diez horas, dado que se tienen gránulos de ranitidina de liberación controlada formulados para 12 horas de duración.

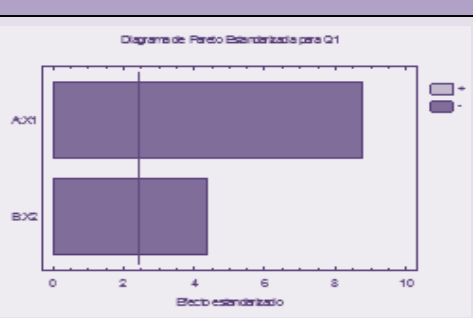
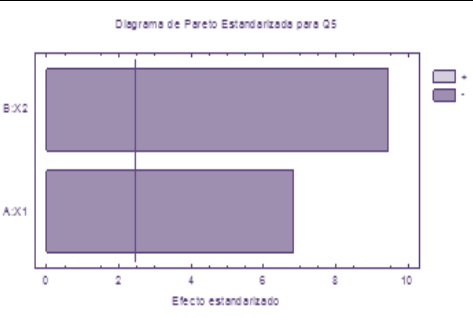
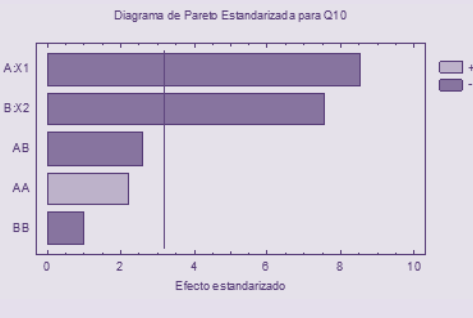
En el gráfico 18b se muestran los contornos de la superficie estimada de respuesta para el porcentaje disuelto de Ranitidina en diez horas, como se desea obtener una liberación del fármaco del 80 al 85% se debe de ir al área indicada para este valor, la cual se encuentra indicada en color rosa, en esta área del grafico se debe de consultar que concentraciones de cada componente están contenidas en este rango para obtener este porcentaje disuelto de ranitidina. Con ayuda de la gráfica de contornos de la superficie se puede determinar la cantidad de Gelucire y de Etilcelulosa que se debe de utilizar en la formulación para tener un porcentaje de ranitidina liberada del 80 al 85% en diez horas de disolución.



3.4.1.10 Discusión

Como se indicó el objetivo del estudio fue diseñar gránulos flotantes de liberación controlada; la formulación se optimizó utilizando un diseño factorial completo 3², tomando como factores la cantidad de Gelucire y la cantidad de Etilcelulosa que se agregan a la formulación. El análisis del diseño factorial 3² arrojó los siguientes resultados:

Tabla 20: Resultados obtenidos en el diseño factorial 3² para la optimización de gránulos de ranitidina de liberación controlada.

Respuesta (% de Ranitidina Liberado)	Efecto significativo	Modelo determinado	R ²	Error relativo (%)
Q1 (1 hora)		$Q1 = 37.0022 - 7.91833*X1 - 3.955*X2$	92.147	10.04
Q5 (5 horas)		$Q5 = 75.08 - 6.35833*X1 - 8.795*X2$	94.372	4.06
Q10 (10 horas)		$Q10 = 89.21 - 8.49*X1 - 7.52*X2 + 3.79*X1^2 - 3.19*X1*X2 - 1.72*X2^2$	94.496	3.18

El factor cantidad de Gelucire (X1) es el factor crítico debido a que es el que más influye en el porcentaje de Ranitidina disuelto, como se observa en la tabla 1 este factor es significativo en todas



las respuestas y afecta en mayor proporción a dos de estas respuestas Q1 y Q10. En las ecuaciones del modelo presentadas en la Tabla 19 se puede observar que los factores significativos X1 y X2 afectan de forma indirecta (signo negativo), lo que significa que al disminuir la cantidad utilizada en la formulación aumenta la respuesta, por lo tanto para el porcentaje disuelto de ranitidina no es conveniente utilizar ambos factores en su nivel más bajo, dado que no debe existir una liberación rápida del fármaco ya que se está evaluando gránulos de liberación controlada de 12 horas. Los resultados revelan que la cantidad moderada de Gelucire y Etilcelulosa proporcionan la liberación deseada de Ranitidina a partir del granulo flotante. La formulación 4 y 8 presentadas en la Tabla 7 pueden considerarse como óptimas, en la formulación 4 se utiliza el nivel medio del factor X1 (672 mg de Gelucire) y el nivel alto de X2 (252 mg de Etilcelulosa) y en la formulación 8 se utiliza el nivel alto del factor X1 (840 mg de Gelucire) y el nivel medio de X2 (168 mg de Etilcelulosa), se consideran óptimas debido a que presentan porcentajes de liberación de Ranitidina adecuados.



Como se puede observar no se utilizan los niveles más bajos de los factores, pues esto daría como resultado un porcentaje de ranitidina alto esto se puede observar en los resultados obtenidos de las formulaciones 1,2,3,6 y 9 (Tabla 7) en donde al menos un factor se utilizó en su nivel más bajo.

En los gráficos 6, 12 y 18 de superficie de respuesta se puede observar que al utilizar el nivel medio del factor X1 y el nivel alto del factor X2 o viceversa se obtienen porcentajes de ranitidina disuelta óptimos.

Del análisis de los residuales se comprueba que si se cumplen los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad, para las tres respuestas, lo que indica que el modelo se adecua a los datos de porcentaje de Ranitidina disuelta en 1, 5 y 10 horas, además el máximo porcentaje de error que se puede tener al utilizar los modelos para explicar la variabilidad en los datos del porcentaje de ranitidina disuelta en 1, 5 y 10 horas es de 10.04, 4.06 y 3.18% respectivamente.

Los valores de R cuadrada también son indicativos de que los modelos son probables, se puede observar en el análisis estadístico que para las respuestas Q1 y Q5 se tomaron los modelos reducidos, es decir los modelos que solo contenían los factores significativos, mientras que para Q10 se tomó el modelo completo que incluía aquellos factores no significativos dado que se tenía un valor más alto de R cuadrada y al no tomar todos los efectos en el modelo reducido, se volvía no probable, en la tabla 19 se muestra los valores obtenidos para R cuadrada, lo que indica que todos los modelos son probables.

3.4.1.11 Conclusiones

-  El diseño Factorial 3² sirvió para conocer los factores significativos, efectos principales y determinar las cantidades de Gelucire y Etilcelulosa que se deben utilizar para obtener el porcentaje de Ranitidina disuelto deseado.
-  Se obtuvieron modelos probables que explican la variación en los datos obtenidos experimentalmente para el porcentaje de Ranitidina disuelta en 1, 5 y 10 horas.



- ☞ El efecto principal que afecta al porcentaje disuelto de ranitidina en 1 y 10 horas corresponde al factor X1, mientras que el efecto principal que afecta al porcentaje disuelto de ranitidina en 5 horas es X2.
- ☞ Se verificó el cumplimiento de los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad de los residuales para el porcentaje disuelto de Ranitidina en 1, 5 y 10 horas.
- ☞ Los gránulos flotantes de Ranitidina se deben formular utilizando el nivel medio y el nivel alto de los factores para lograr tener un porcentaje de Ranitidina liberado adecuado.
- ☞ Aplicando de manera correcta los métodos estadísticos y sabiendo utilizar el software estadístico estaremos seguros de la veracidad y validez de los resultados.



Capítulo 4:

“Diseños de

Plackett-Burman”

4. Diseños Plackett-Burman

4.1 Diseños factoriales fraccionados

Los diseños factoriales fraccionados se utilizan como estrategia cuando se tiene un número de factores mayor a 5 en un diseño factorial completo 2^k , esto debido a que el número de tratamientos que se tendrían que llevar a cabo serían demasiados, y en la práctica no es posible realizar tantas corridas experimentales. Por ejemplo para $k=6$ factores se tendría un diseño factorial completo 2^6 con 64 corridas experimentales, para experimentar con esta cantidad de factores se requiere de una estrategia que permita reducir el número de corridas experimentales sin que se pierda información valiosa.

Los diseños factoriales fraccionados eliminan el exceso de información que proporcionan los diseños factoriales completos para dar como resultado un diseño manejable en cuanto a corridas experimentales, las corridas en los diseños factoriales fraccionados son como lo dice su nombre una fracción de las corridas de los diseños factoriales completos.

Este tipo de diseños experimentales se utilizan en las primeras etapas de la investigación cuando se requiere estudiar varios factores (más de 5), para ello la teoría de los diseños factoriales fraccionados se basa en la jerarquización de los efectos; es decir, se tomarán los efectos en nivel de importancia siendo los efectos principales los más importantes, seguidos de las interacciones dobles, luego las triples y así sucesivamente. [13] A continuación se ejemplifica la jerarquización de factores:

Tabla 21: Efectos de los factores en los diseños factoriales 2^k [13]

Diseño 2^k	Total de efectos	Efectos no ignorables	Efectos ignorables
2^2	3	3	0
2^3	7	6	1
2^4	15	10	5
2^5	31	15	16
2^6	63	21	42
2^7	127	28	99

En la tabla 21 se observa que para los diseños con menos de 5 factores ($k < 5$) los efectos no ignorables superan a los efectos ignorables, lo que quiere decir que si se fraccionan estos diseños se perderá mucha de la información relevante, por otra parte para los diseños con más de 5 factores ($k > 5$) el número de efectos ignorables es mayor al número de efectos no ignorables por lo que se pueden fraccionar sin pérdida de información, por ejemplo para un diseño factorial 2^5 se tiene un total de 31 efectos de los cuales 15 son no ignorables pues dentro de estos 15 efectos tenemos 5 efectos principales y 10 interacciones dobles, los 16 efectos restantes considerados como no ignorables son interacciones de tres o más factores las cuales se pueden ignorar dado que no es probable que sucedan. En un diseño factorial fraccionado 2^{5-1} se pueden estimar limpiamente los 15 efectos no ignorables, así con un diseño factorial fraccionado 2^{5-1} se obtiene la misma información que con un diseño factorial completo 2^5 utilizando la mitad de corridas experimentales, y por ende disminuyendo el costo experimental.[13]

En conclusión los diseños factoriales fraccionados utilizan solo una parte de los diseños factoriales completos, sin embargo estudian el mismo número de efectos importantes utilizando menos corridas experimentales. [13]



4.2 Que son y para que se utilizan los Diseños Plackett-Burman.

Los diseños Plackett-Burman son diseños factoriales fraccionados de dos niveles (2^k) y son utilizados como otra alternativa para fraccionar diseños factoriales completos 2^k en donde el número de tratamientos del diseño son múltiplos de 4 utilizando habitualmente 12, 20, 24 y 36 corridas.

Los diseños experimentales de Plackett-Burman son utilizados para identificar los factores más importantes, por lo regular son utilizados en las etapas tempranas de experimentación. Es un eficiente método de cribado para identificar los factores activos utilizando pocas corridas experimentales como sea posible. Los niveles de los factores se denotan como -1 y +1; pudiendo escribirse en forma simple como (-) y (+).

Los diseños Plackett-Burman no estudian efectos de interacción, sin embargo son útiles cuando se quiere detectar los factores que influyen en la salida del proceso o calidad del producto, estos diseños experimentales se consideran de primer orden debido a que solo estudian efectos lineales. [11]

El diseño de Plackett-Burman, es un diseño de *screening* o de barrido, lo que significa que va a discriminar de un número alto de factores, solo aquellos que realmente afecten a la respuesta de una manera significativa, la ventaja que presenta los diseños de Plackett-Burman respecto a otros diseños de 'screening' (factoriales completos, factoriales fraccionarios y Taguchi), es el número reducido de experimentos cuando se trabaja con muchos factores (factores > 5).[20]

Los diseños Plackett-Burman se consideran diseños completamente ortogonales que reducen substancialmente el número de experimentos a realizarse con un elevado número de variables. En este diseño cada factor se coloca a 2 niveles y el número de experimentos N es múltiplo de 4. Las variables pueden ser de tipo cualitativa o cuantitativa. [20]

4.2.1 Ejemplo integrador: “Matrices hidrófilas: Aplicación de un diseño Plackett-Burman para modelar el efecto de las mezclas POLYOX-Carbopol en la liberación del fármaco.” [11]

La Teofilina es un fármaco que actualmente es utilizado para el tratamiento del asma ya que actúa como broncodilatador de larga duración. La teofilina está disponible en una variedad de formas de dosificación, siendo las formas de liberación prolongada las que garantizan un nivel constante de fármaco en plasma, sin embargo un tratamiento basado en una forma de dosificación de liberación controlada de Teofilina no sería óptimo, debido a que el asma muestran distinta fluctuación diaria. Las investigaciones realizadas demuestran que la incidencia de la enfermedad se basa en los ciclos circadianos, es por ello que es necesario modificar las formas de liberación del fármaco. [11]

Se han propuesto numerosas formulaciones para preparar formas de dosificación de liberación prolongada que cumplan con la especificación de liberar el fármaco en el ritmo circadiano de la enfermedad. Las matrices (comprimidos) hidrofílicas a base de polímeros se consideran uno de los enfoques más atractivos para lograr la liberación de Teofilina deseada. Varios estudios informan sobre factores que afectan de manera significativa a la liberación de Teofilina de las matrices hidrofílicas, entre estos factores se pueden mencionar, la concentración de polímero, diluyentes, agentes osmóticos, y las variables de proceso tales como la fuerza de compresión, es por ello que en el presente estudio se estudió el efecto de siete factores, los cuales son: concentración y peso molecular de POLYOX; concentración de Carbopol, lactosa, cloruro de sodio y ácido cítrico; y la



presión de compresión, que tienen efecto sobre las siguientes respuestas: la liberación de Teofilina a partir de las matrices hidrófilas demostrada por cambios en la velocidad de disolución, y el impacto sobre el exponente de liberación [n], el exponente de liberación es indicativo del mecanismo de transporte de fármacos a través de la matriz de difusión.[11]

La liberación del fármaco a partir de las matrices hidrófilas se basa en la hinchazón equilibrada y la erosión del polímero. Como polímeros en la formulación se utiliza POLYOX, que es un polímero soluble en agua que puede ser utilizado como aglutinante, lubricante o para la formación de alguna película, el otro polímero que se utiliza es Carbopol que también es un polímero hidrofílico al igual que POLYOX, solo que este tiene la propiedad de aumentar su volumen en presencia del agua, por lo que adquiere una viscosidad alta que da el aspecto de gel.

Para poder determinar si la Teofilina se libera de las matrices hidrofílicas se utiliza el exponente de liberación [n] el cual es indicativo del mecanismo de transporte y puede ser estimado a partir del siguiente modelo:

$$\log \frac{M_t}{M_\infty} = \log K + n \log t$$

Donde M_t / M_∞ es la fracción de droga liberada, t el tiempo de liberación, k es la constante, y n es el exponente de liberación.

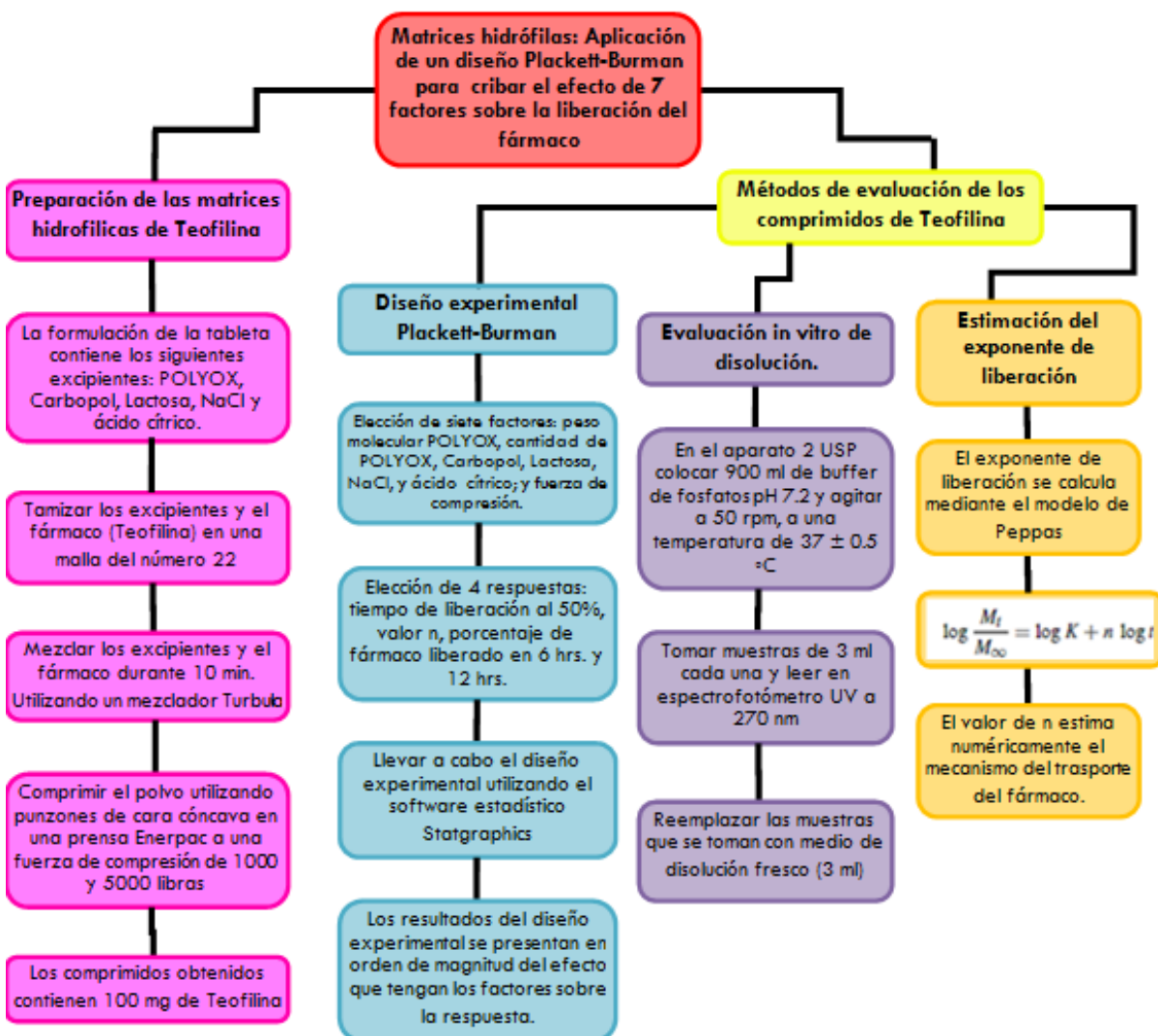
Cuando [n] se aproxima a 0.5, se deduce que la difusión del fármaco se lleva a cabo a través de canales llenos de líquido. Cuando [n] es igual a 1, el mecanismo de transporte del fármaco se rige por difusión a través de la capa de polímero. Y cuando $0.5 < [n] < 1$, indica un mecanismo de liberación del fármaco anómalo.[11]

4.2.1.1 **Objetivo y Planteamiento del problema.**

- 📄 **Objetivo:** El objetivo del estudio fue cribar el efecto que presentaban siete factores sobre la liberación de teofilina de matrices hidrofílicas, para ello se utilizó un diseño de cribado Plackett-Burman. Las matrices de teofilina se sometieron a un estudio de disolución de 24 horas en buffer de Fosfatos pH 7.2
- 📄 **Planteamiento del problema:** Discriminar de los siete factores aquellos que no tengan un efecto significativo sobre la liberación de Teofilina de las matrices hidrofílicas.



4.2.1.2 Descripción del proceso







4.2.1.3 Factores de estudio.

Tabla 22: Factores y niveles involucrados en el diseño Plackett-Burman para las matrices hidrofílicas




FACTOR	FACTOR CODIFICADO	TIPO DE FACTOR	NIVELES USADOS PARA CADA FACTOR	
			-1	1
Peso molecular de POLYOX	X1	cuantitativo	6×10^5	7×10^6
Cantidad de POLYOX (mg)	X2	cuantitativo	100	300
Cantidad de Carbopol (mg)	X3	cuantitativo	0	50
Cantidad de Lactosa (mg)	X4	cuantitativo	0	100
Cantidad de NaCl (mg)	X5	cuantitativo	0	20
Cantidad de ácido cítrico (mg)	X6	cuantitativo	0	5
Fuerza de compresión (lb)	X7	cuantitativo	1000	5000



4.2.1.4 Variables de respuesta.

-  Tiempo de liberación al 50%
-  Valor n (exponente de liberación)
-  Porcentaje de fármaco liberado en 6 horas
-  Porcentaje de fármaco liberado en 12 horas

4.2.1.5 Plan experimental.

-  Tipo de diseño utilizado: Diseño de cribado Plackett-Burman
-  Hipótesis nula: el % de fármaco liberado después de 6 y 12 horas así como el tiempo de liberación al 50% y el exponente de liberación (n), no son afectados por las proporciones de los componentes en la formulación ni por la variable de proceso: fuerza de compresión.
-  Hipótesis alterna:

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_4 + b_5X_5 + b_6X_6 + b_7X_7 + \text{error}$$

El % de fármaco liberado después de 6 y 12 horas así como el tiempo de liberación al 50% y el exponente de liberación (n), son afectados de forma significativa por uno o más de los factores involucrados en el diseño Plackett-Burman.

La hipótesis alterna es el modelo matemático del diseño experimental, en este caso está es la forma en que se representa un modelo matemático para un Diseño de cribado Plackett-Burman. En donde Y es la variable de respuesta, b_0 es la media aritmética de las respuestas de las 12 corridas; b_1 - b_7 son los coeficientes estimados para los factores X_1 - X_7 respectivamente; como se puede observar en el diseño Plackett-Burman no se estudian las interacciones de los factores, solo se estiman los efectos principales y los factores se clasifican en base a la magnitud del efecto que tengan sobre la respuesta.

4.2.1.6 Matriz experimental.

La matriz experimental para este ejemplo se muestra en la tabla 23:

Tabla 23: Matriz experimental para el diseño Plackett-Burman.

corrida	X1 no codificado	X2 no codificado	X3 no codificado	X4 no codificado	X5 no codificado	X6 no codificado	X7 no codificado	X1 codificado	X2 codificado	X3 codificado	X4 codificado	X5 codificado	X6 codificado	X7 codificado	Y1	Y2	Y3	Y4
1	7	100	0	0	20	5	5000	1	-1	-1	-1	1	1	1	10.5	0.67	34.2	54.1
2	7	100	50	0	0	0	5000	1	-1	1	-1	-1	-1	-1	12.8	0.72	27.8	41.6
3	6	100	0	0	0	0	1000	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	4.2	0.66	79.3	100.5
4	6	300	50	0	20	0	1000	-1	1	1	-1	1	-1	-1	10.4	0.8	31.4	67
5	7	300	50	0	20	5	1000	1	1	1	-1	1	1	-1	12	0.69	26.9	46.5
6	6	300	50	100	0	5	5000	-1	1	1	1	-1	1	1	8.9	0.77	32.9	67.4
7	7	300	0	100	20	0	5000	1	1	-1	1	1	-1	1	10.5	0.72	28.7	52.4
8	6	300	0	0	0	5	5000	-1	1	-1	-1	-1	1	1	7.5	0.79	46.2	94.3
9	7	300	0	100	0	0	1000	1	1	-1	1	-1	-1	-1	11.4	0.68	27.7	49.4
10	6	100	50	100	20	0	5000	-1	-1	1	1	1	-1	1	8.4	0.73	36	70.8
11	7	100	50	100	0	5	1000	1	-1	1	1	-1	1	-1	11.4	0.67	32.5	47.8
12	6	100	0	100	20	5	1000	-1	-1	-1	1	1	1	-1	1.3	0.49	102.8	102.8



4.2.1.7 Herramientas para el análisis.

- Programa estadístico: Statgraphics Centurion XV®
- Tipo de diseño: Diseño de cribado Plackett-Burman
- Resultados del análisis: efectos principales de cada factor y coeficientes de la ecuación del modelo ajustado para explicar las variaciones obtenidas en cada respuesta.

4.2.1.8 Guía de uso para construir la matriz y realizar el análisis de un Plackett-Burman en Statgraphics Centurion XV®

Creación de la matriz experimental:

Abrir el programa Statgraphics Centurion XV®, nos aparecerá la siguiente pantalla (Fig. 34):

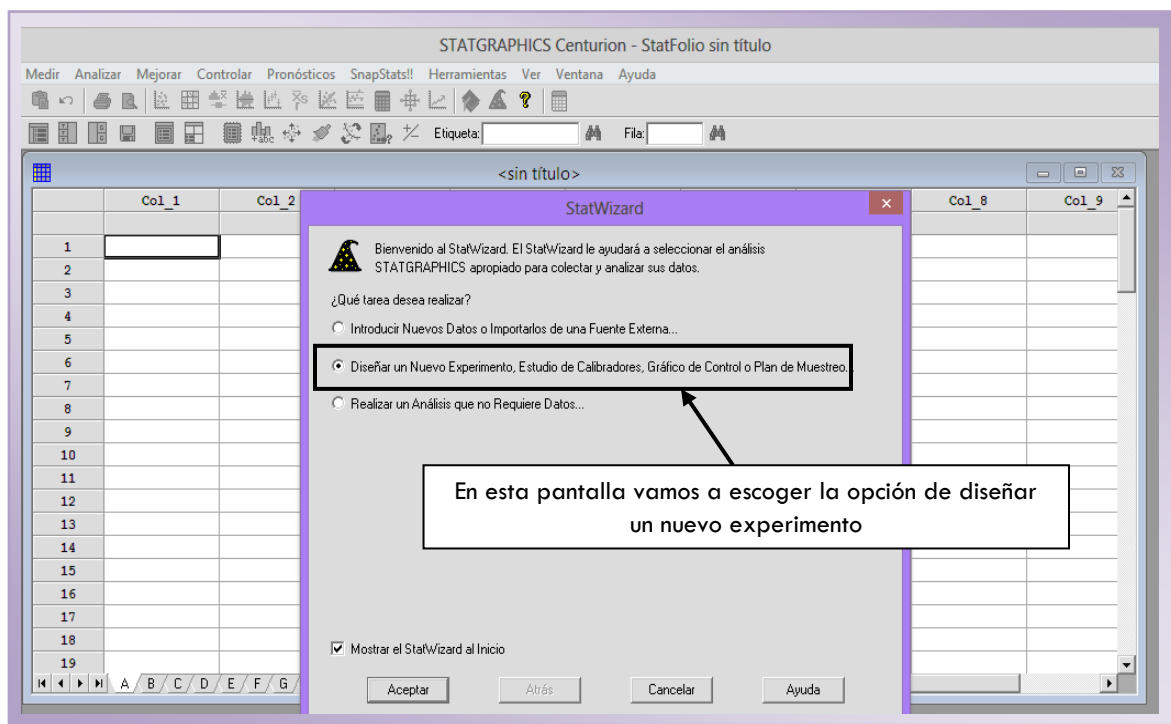


Figura 34: Pantalla inicial de Statgraphics Centurion XV P-B.

Una vez que se escogió la opción de diseñar un nuevo experimento se da clic en aceptar y nos aparecerá la pantalla de la Figura 35:



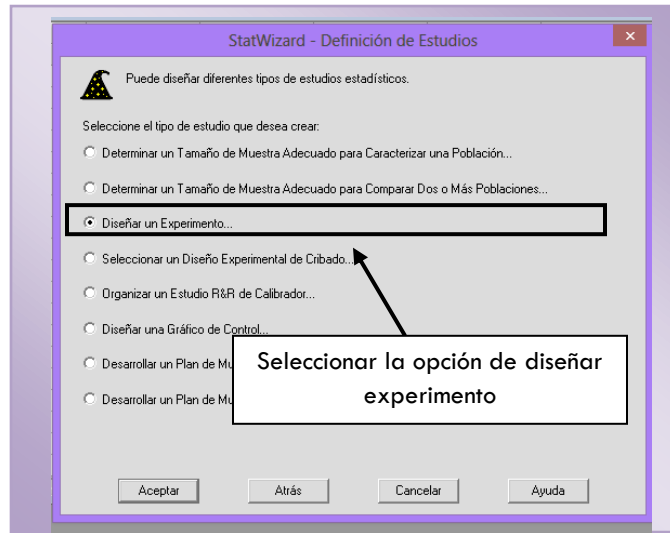


Figura 35: Elección del Diseño Experimental P-B.

Después de dar clic en aceptar, aparecerá otra pantalla en donde se escoge el tipo de diseño experimental que vamos a analizar, además de indicar las variables de respuesta y los factores implicados, para este ejemplo en particular se tienen 4 respuestas y 7 factores.

Se realizan los pasos de la figura 36 para crear nuestro diseño Plackett-Burman:

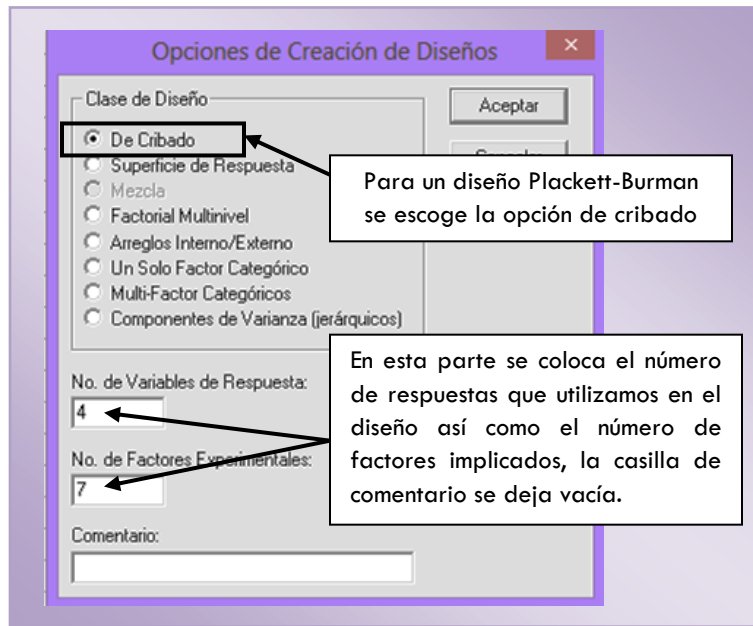


Figura 36: Opciones para la creación del diseño Plackett-Burman.



Cuando se da clic en aceptar nos aparecerán las siguientes ventanas (Fig. 37 y 38) en donde hay que especificar el nombre tanto de los factores como de las respuestas. Los factores son: peso molecular de POLYOX (X1), cantidad de POLYOX (X2), cantidad de Carbopol (X3), cantidad de Lactosa (X4), Cantidad de NaCl (X5), cantidad de ácido cítrico (X6) y fuerza de compresión (X7). Las variables de respuesta son tiempo de liberación del 50% de fármaco (Y1), valor n (exponente de liberación) (Y2), porcentaje de fármaco liberado después de 6 horas (Y3), y porcentaje de fármaco liberado después de 12 horas (Y12).

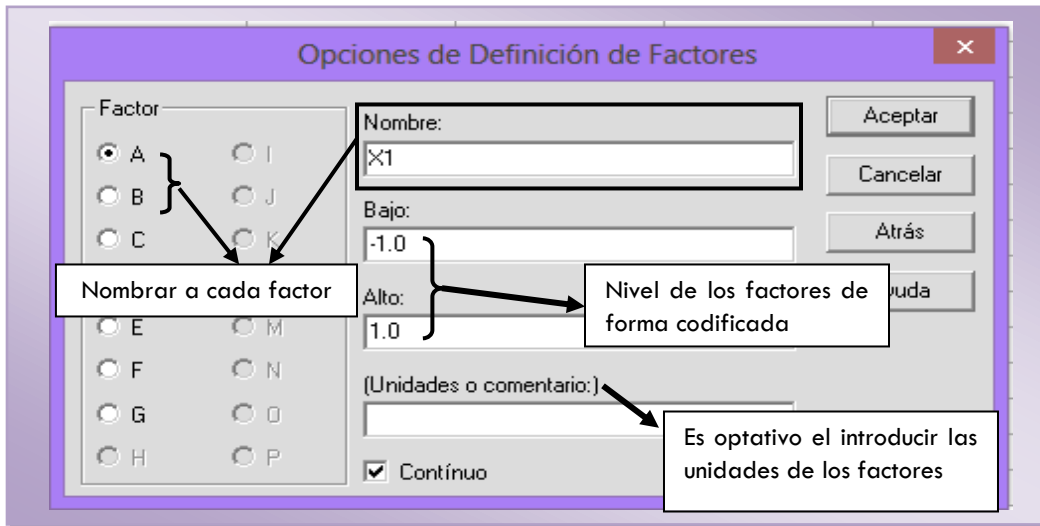


Figura 37: Nombramiento de los factores P-B.

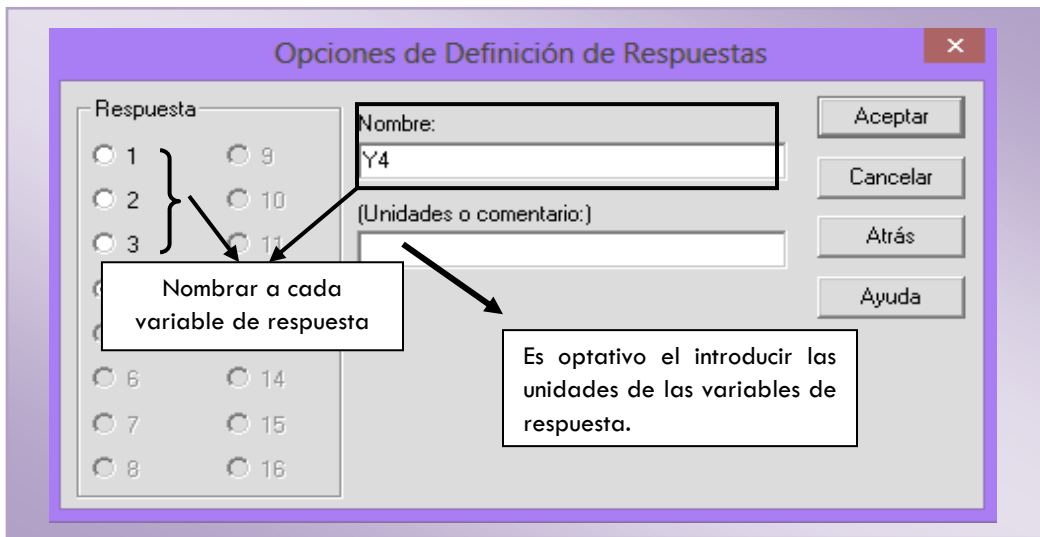


Figura 38: Nombramiento de las respuestas P-B

Una vez que se nombran tanto a los factores como a las respuestas, se elige el tipo de diseño que vamos a utilizar, en este caso se utiliza un diseño Plackett-Burman aleatorizado. A continuación se muestra en la Fig. 39 como escoger este diseño en Statgraphics.



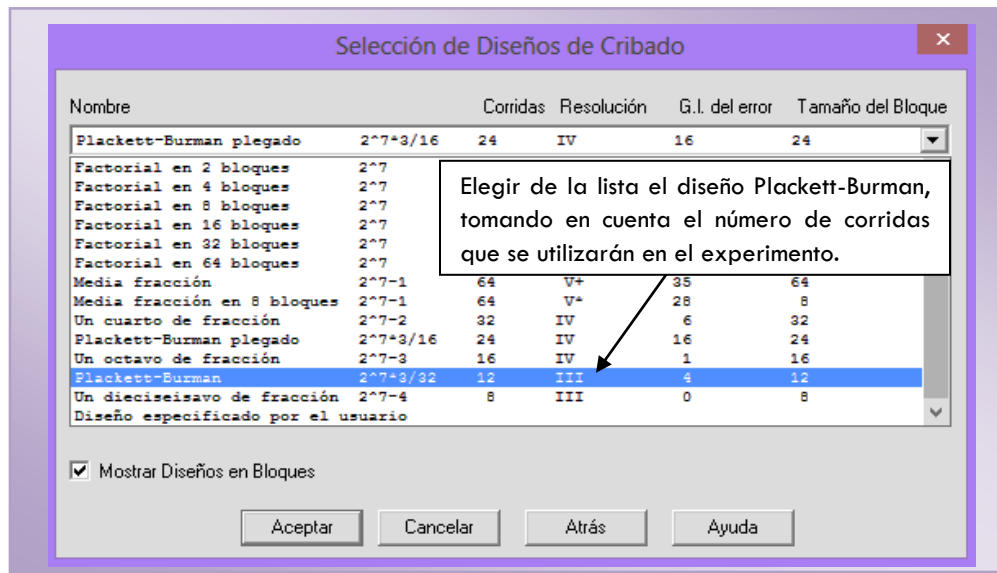


Figura 39: Selección del diseño Plackett-Burman.

Dar clic en aceptar y nos aparecerá la ventana de la Fig. 40:

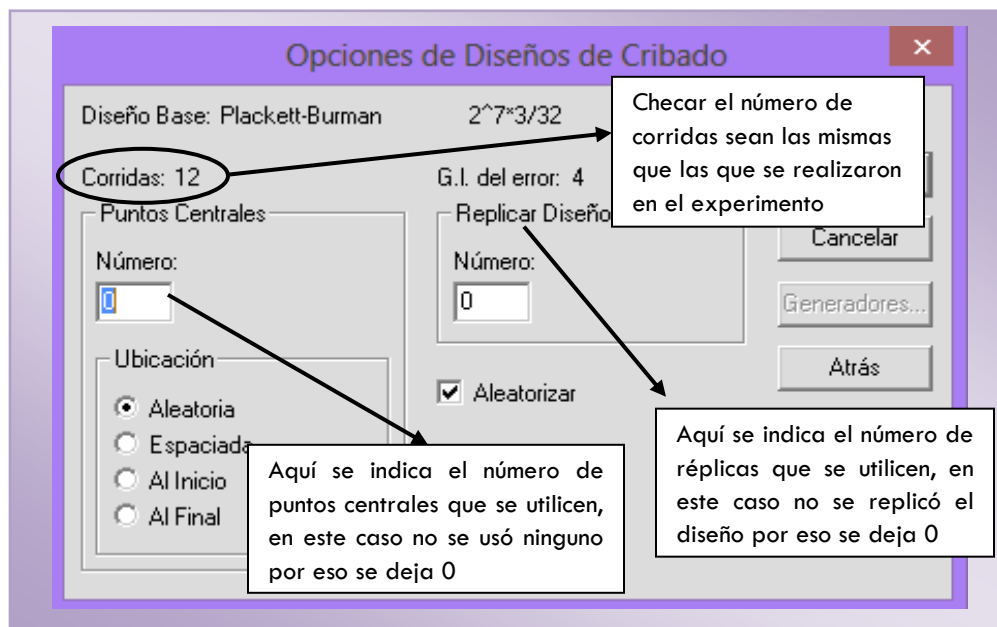


Figura 40: Elección de opciones para el diseño Plackett-Burman.

Como vemos en la Figura 40 dentro de las opciones que se nos presentan es la de aleatorizar, como bien sabemos este es uno de los principios de los diseños experimentales y se debe aleatorizar para nulificar el efecto que puedan llegar a tener los factores no controlados o de ruido; es por esto que se escoge esta opción para llevar a cabo el diseño experimental. Una vez que se da clic en aceptar aparecerá la siguiente ventana (Fig. 41):



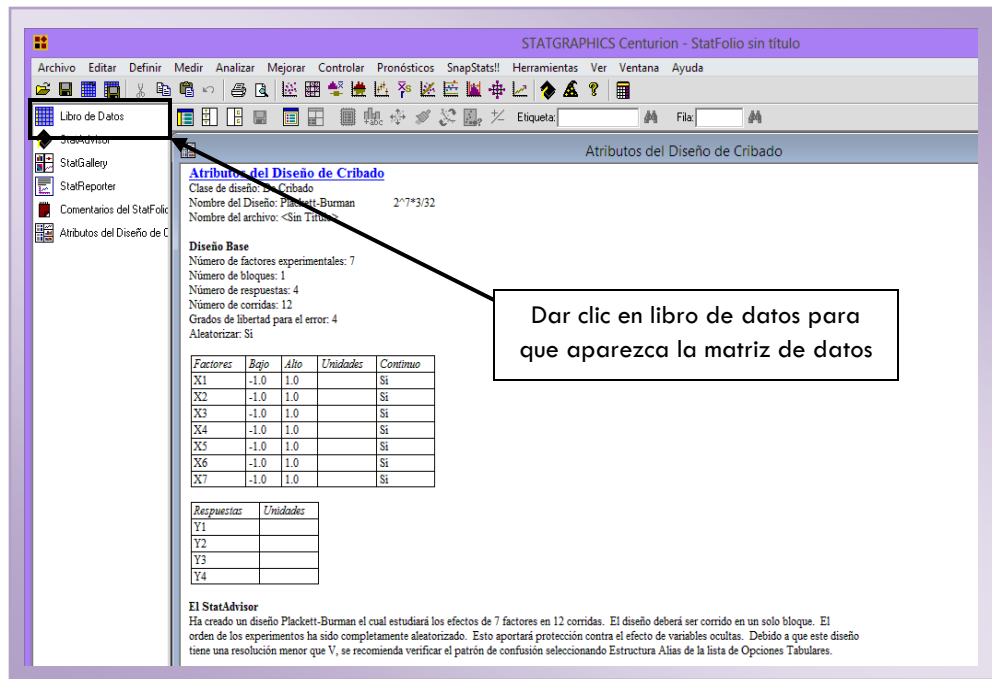


Figura 41: Matriz de datos en Statgraphics para diseño Plackett-Burman

Una vez que el programa proporciona la matriz experimental, se introducen los resultados experimentales obtenidos para cada variable de respuesta. Es recomendable cortar y pegar en la hoja de datos de Statgraphics la matriz que se diseñó en Excel, solo se introducirán a Statgraphics los factores codificados y los resultados obtenidos en las respuestas, de tal manera que la matriz quede como se muestra en la Fig. 42:



Figura 42: Matriz completa en Statgraphics para diseño Plackett-Burman.



📄 Análisis del diseño experimental:

Ya que se tiene la matriz experimental, se procede a realizar el análisis del diseño para cada variable de respuesta. Esto se hace de la siguiente manera (Fig. 43):

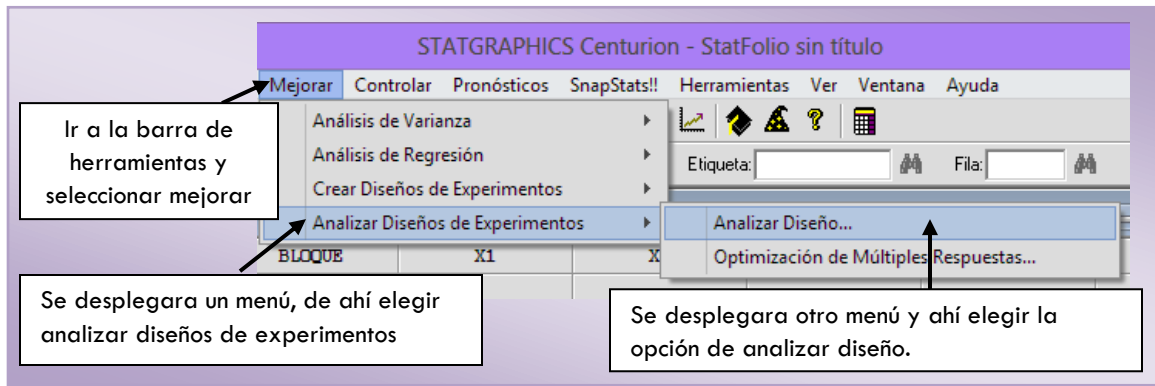


Figura 43: Análisis del diseño experimental

Una vez que se siguieron estos pasos se abrirá la siguiente ventana (Fig. 44):

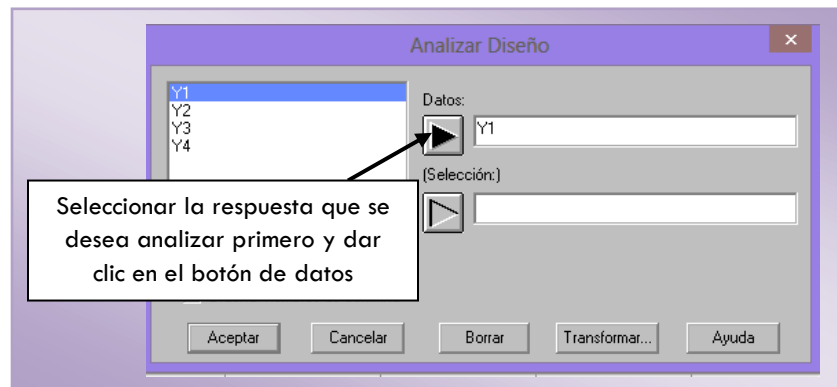


Figura 44: Análisis para las variables de respuesta individuales.

En cuanto se dé clic en aceptar se abrirá el análisis del experimento, en el cual se elegirán las siguientes opciones de tabla: el resumen del análisis, la tabla de ANOVA del modelo, los coeficientes del modelo, la matriz de correlación y las predicciones. Por otra parte también se tienen que elegir opciones de gráficas, dentro de las cuales solo elegiremos: el gráfico de Pareto, gráfico de efecto principal, gráfico de probabilidad normal para los efectos, gráfico de la respuesta y gráfico de diagnóstico. Para elegir estas opciones lo hacemos como se indica en la Fig. 45 y 46:



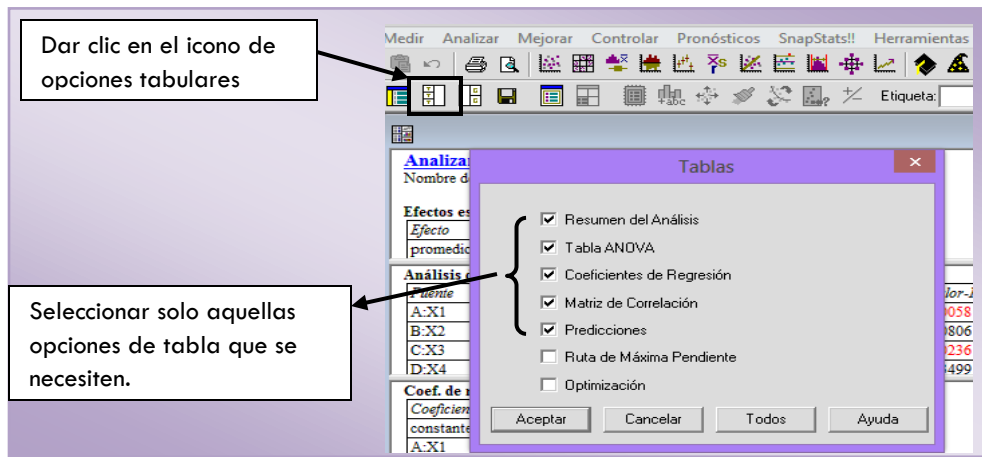


Figura 45: opciones de tabla para el análisis.

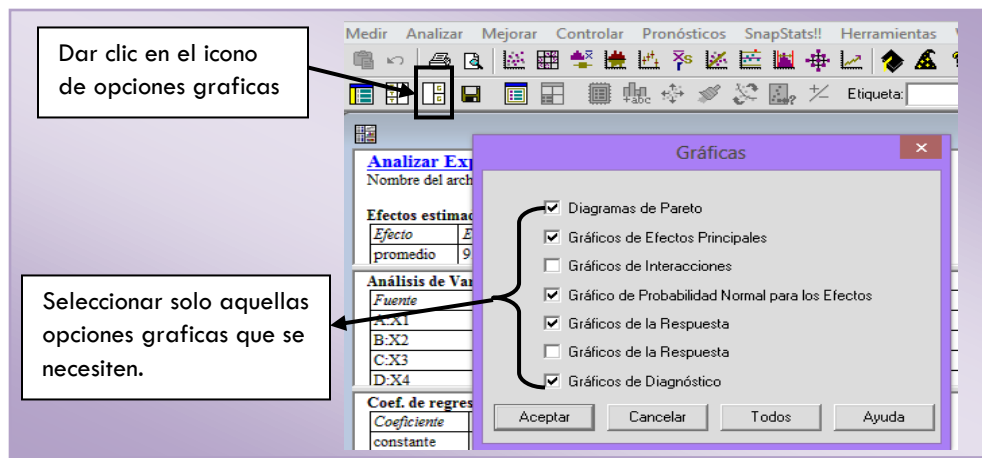


Figura 46: opciones de gráficas para el análisis.

Una vez que se eligió las opciones que se necesitan para realizar el análisis del diseño, se analiza cada ventana que aparece en el análisis. Para ver completa cada ventana del análisis se debe dar doble clic sobre esta. Con el botón derecho del mouse aparecen más opciones en cada ventana, lo mismo pasa con las gráficas al hacer clic con el botón derecho del mouse se elige opciones de ventana para hacer modificaciones. Las ventanas de análisis que arroja el programa son las que se muestran en la Fig. 47:



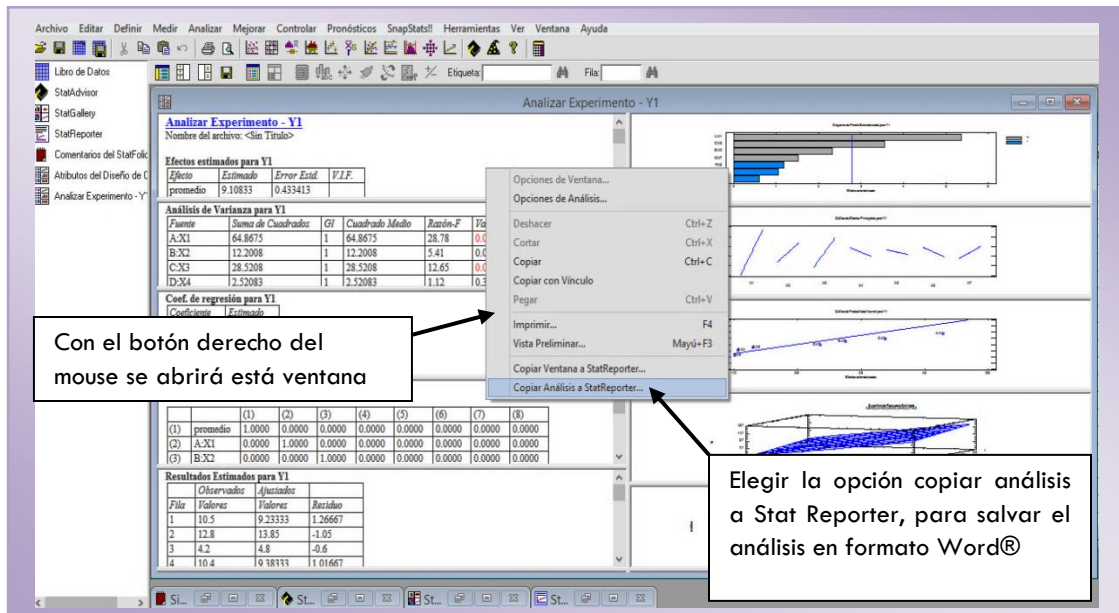


Figura 47: reporte de análisis en Statgraphics

Para obtener el análisis de las demás variables de respuesta se siguen los pasos de la Fig. 48:

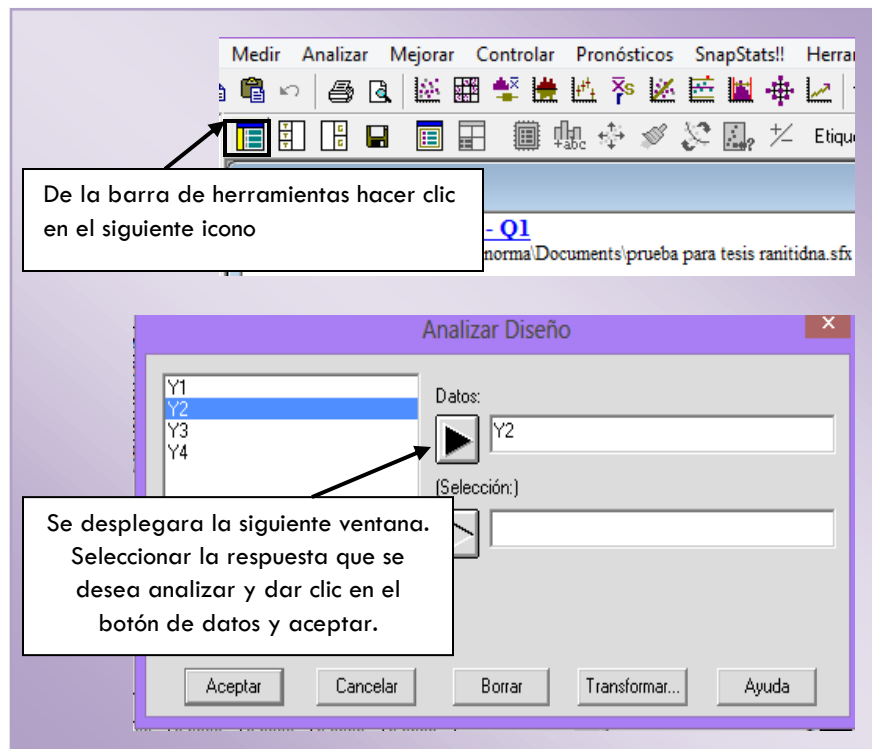


Figura 48: análisis para las variables de respuesta Y2, Y3 y Y4.



Este paso se repite para cada variable de respuesta que se desee analizar. Una vez que se analizan todas las variables de respuesta se guarda el trabajo completo para una posterior consulta. Esto se hace de la siguiente forma (Fig. 49):

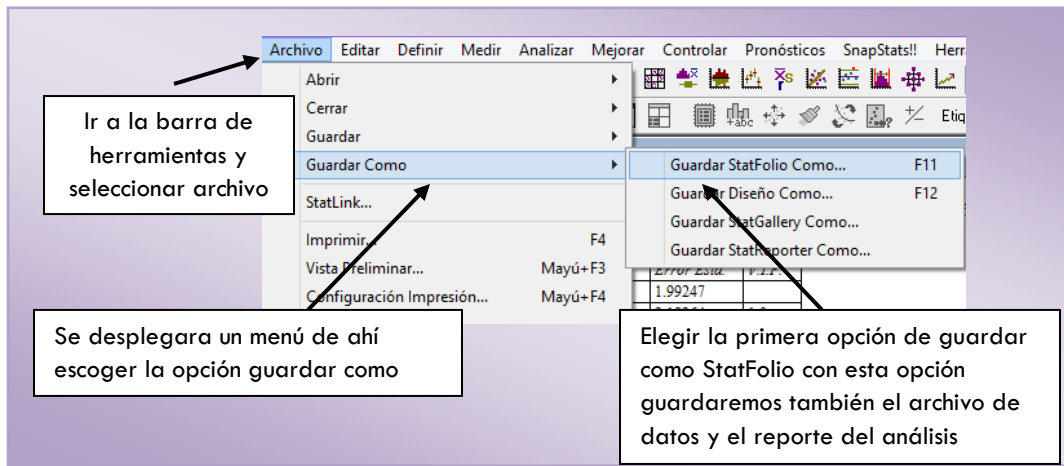


Figura 49: guardado del archivo Statgraphics

Una vez que se ha guardado el archivo de datos, el análisis del reporte con la opción StatFolio se procede a realizar el análisis estadístico detallado de los resultados que se obtuvieron en el programa.

4.2.1.9 Análisis estadístico del diseño Plackett-Burman

El análisis del diseño en Statgraphics se realiza para cada una de las respuestas por separado, a continuación se analiza detalladamente las respuestas del ejemplo.

📄 Tiempo de liberación al 50% (Y1)

En un diseño Plackett-Burman se estudian solo los efectos principales de los factores que afectan de forma significativa a la variable de respuesta, estos efectos pueden representarse de manera gráfica como se muestra en el gráfico 19.

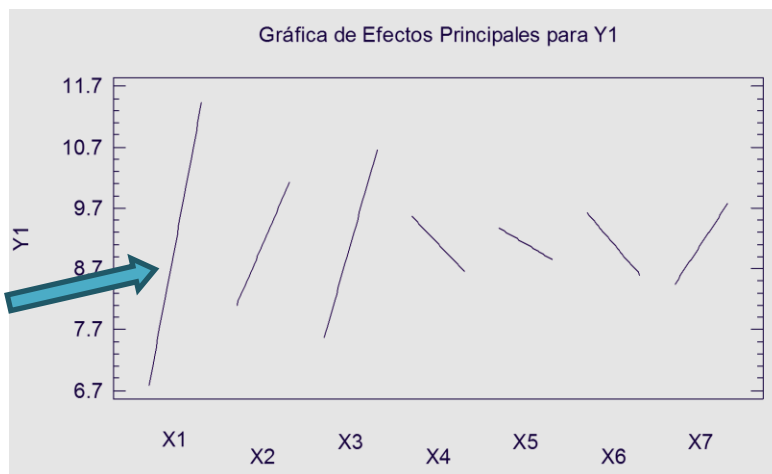


Gráfico 19: efectos principales para Y1



En el gráfico 19 se muestran los efectos principales de los siete factores estudiados, se puede observar que el efecto principal del factor peso molecular de POLYOX (X1) es el que afecta en mayor magnitud al tiempo de liberación al 50% (Y1), seguido del factor cantidad de Carbopol (X3) y el factor cantidad de POLYOX (X2) estos tres factores ejercen un efecto importante sobre la respuesta, los efectos principales para los demás factores se consideran distinguibles de ruido dado que casi no tienen efecto sobre la respuesta. El factor peso molecular de POLYOX (X1) como se mencionó anteriormente es el que tiene el efecto principal más grande en comparación con los demás factores, esto se puede comprobar con el valor estimado que se muestra en la Tabla 24.

Los efectos predominan linealmente, esto se deduce por que las líneas no presentan curvatura, y como se mencionó anteriormente el diseño Plackett-Burman solo estudia efectos lineales también llamados de primer orden.

Tabla 24: Efectos estimados para Y1

Efecto	Estimado	Error Estd.	V.I.F.
promedio	9.10833	0.433413	
A:X1	4.65	0.866827	1.0
B:X2	2.01	0.866827	1.0
C:X3	3.08	0.866827	1.0
D:X4	-0.91	0.866827	1.0
E:X5	-0.51	0.866827	1.0
F:X6	-1.01	0.866827	1.0
G:X7	1.31	0.866827	1.0

Los valores estimados para los efectos principales de los siete factores se muestran en la tabla 24 y deben de ser interpretados individualmente. Se puede ver que existe un efecto principal grande del factor peso molecular de POLYOX (X1) con un valor absoluto de 4.65, seguido del factor cantidad de Carbopol (X3) con un valor absoluto de 3.08 y el factor cantidad de POLYOX con un valor absoluto de 2.01, estos tres factores son los que tienen valores estimados altos en comparación con los demás factores cuyos valores son más pequeños. Con ayuda de esta tabla podemos justificar lo antes observado en las gráficas de efectos, teniendo así que el factor que tiene más efecto sobre el tiempo de liberación al 50% (Y1) es el factor peso molecular de POLYOX (X1).

Sin embargo, las estimaciones que se hacen para calcular los efectos principales son muestrales, para saber si los efectos son estadísticamente significativos se requiere el análisis de varianza (ANOVA) que a continuación se presenta.

Tabla 25: Análisis de Varianza para Y1

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:X1	64.8675	1	64.8675	28.78	0.0058
B:X2	12.2008	1	12.2008	5.41	0.0806
C:X3	28.5208	1	28.5208	12.65	0.0236
D:X4	2.52083	1	2.52083	1.12	0.3499
E:X5	0.800833	1	0.800833	0.36	0.5832
F:X6	3.10083	1	3.10083	1.38	0.3059
G:X7	5.20083	1	5.20083	2.31	0.2034
Error total	9.01667	4	2.25417		
Total (corr.)	126.229	11			



R-cuadrada = 92.8569 por ciento
R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 80.3565 por ciento
Error estándar del est. = 1.50139
 Error absoluto medio = 0.825
Estadístico Durbin-Watson = 2.01543 (P=0.2882)

El análisis de varianza también llamado ANOVA sirve para concluir si los factores tienen efecto significativo sobre la variable de respuesta, para este ejemplo en específico el ANOVA va a determinar cuántos de los siete factores estudiados (peso molecular POLYOX, cantidad de POLYOX, cantidad de Carbopol, cantidad de lactosa, cantidad de NaCl, cantidad de ácido cítrico y la fuerza de compresión) tienen efecto significativo sobre el tiempo de liberación al 50% (Y1).

En la Tabla 25 se muestra el ANOVA que el programa estadístico Statgraphics nos arroja cuando se analiza la respuesta Y1, siendo de interés solamente el valor-P que es indicativo del nivel de significancia de los factores. Si el valor-P es menor que el nivel de significancia fijado por el programa de $\alpha=0.05$, se concluye que el efecto correspondiente es estadísticamente diferente de cero, es decir, el efecto influye de manera significativa sobre la respuesta. Cabe mencionar que entre más pequeño sea el valor-P de un efecto, este efecto es el que más influye sobre la respuesta.

Ahora bien en la Tabla 25 se muestran los niveles de significancia de X2, X4, X5, X6 y X7 los cuales tienen un valor- P = 0.0806, 0.3499, 0.5832, 0.3059 y 0.2034, respectivamente, por lo que se concluye que estos factores no tendrán un efecto significativo sobre la respuesta, así que deben de omitirse del modelo completo para generar un modelo reducido.

Un modelo reducido se genera excluyendo del diseño aquellos factores que no tienen un efecto significativo, en este caso se debe de excluir X2, X4, X5, X6 y X7, esto se hace de la siguiente forma (Fig. 50-52):

Análisis de Varianza para Y1

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:X1	64.8675	1	64.8675	28.78	0.0058
B:X2	12.2008	1	12.2008	5.41	0.0806
C:X3	28.5208	1	28.5208	12.65	0.0236
D:X4	2.52083	1	2.52083	1.12	0.3499
E:X5	0.800833	1	0.800833	0.36	0.5832
F:X6	3.10083	1	3.10083	1.38	0.3059
G:X7	5.20083	1	5.20083	2.31	0.2034
Error total	9.01667	4	2.25417		
Total (corr.)	126.229	11			

R-cuadrada = 92.8569 por ciento
 R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 80.3565 por ciento
 Error estándar del est. = 1.50139
 Error absoluto medio = 0.825
 Estadístico Durbin-Watson = 2.01543 (P=0.2882)
 Autocorrelación residual de Lag 1 = -0.157825

El StatAdvisor
 La tabla ANOVA particiona la variabilidad de Y1 en piezas separadas para efecto comparando su cuadrado medio contra un estimado de error esencial.

Presionar el botón derecho del mouse y se desplegará esta pantalla de la cual se elegirá la opción de análisis.

Figura 50: Opciones de análisis de ventana ANOVA



Una vez que se elige la opción de análisis se despliega la siguiente ventana:

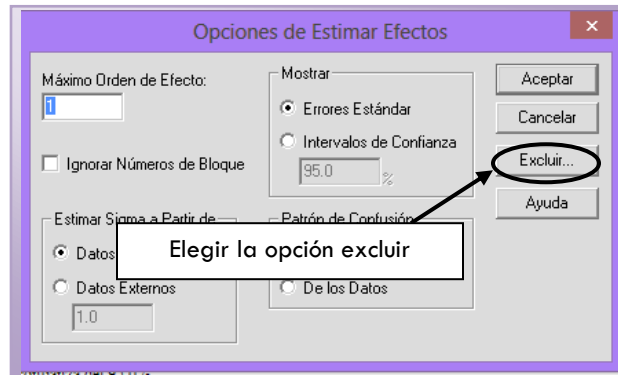


Figura 51: Opciones para estimar efectos

Al hacer clic en la opción excluir nos aparecerá la siguiente ventana, en la cual excluderemos aquellos efectos que no tienen efecto significativo en el modelo.

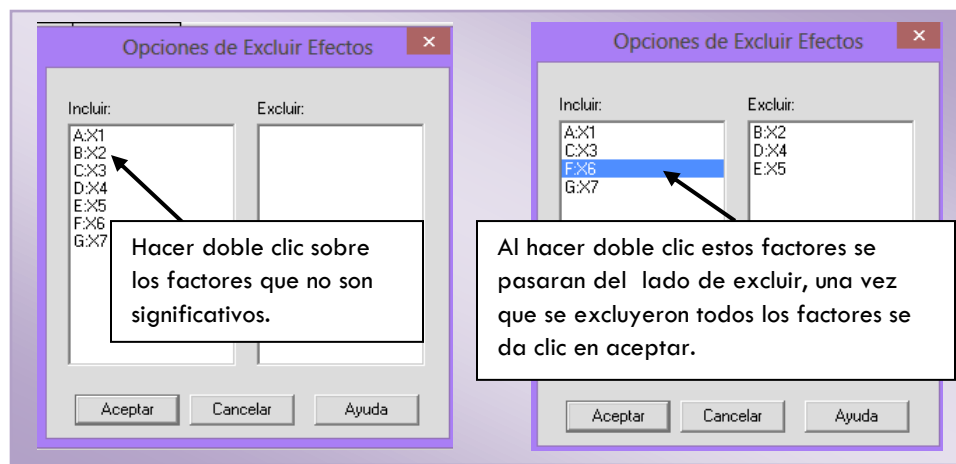


Figura 52: Exclusión de efectos no significativos.

Con el modelo reducido se tiene un nuevo ANOVA el cual se presenta continuación:

Tabla 26: Análisis de Varianza con modelo reducido para Y1

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:X1	64.8675	1	64.8675	17.78	0.0023
C:X3	28.5208	1	28.5208	7.82	0.0209
Error total	32.8408	9	3.64898		
Total (corr.)	126.229	11			

R-cuadrada = 73.9832 por ciento

R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 68.2016 por ciento

Error estándar del est. = 1.91023

Error absoluto medio = 1.28472

Estadístico Durbin-Watson = 1.10982 (P=0.0634)



Como se puede observar en la Tabla 26 los factores X1 y X3 resultaron ser significativos ya que su valor-P es menor que el nivel de significancia de $\alpha=0.05$ por lo que ambos factores afectan a la respuesta, pero si se pone atención se puede observar que el valor-P del factor peso molecular POLYOX (X1) es mucho más pequeño por lo que va a afectar en mayor proporción a la respuesta.

El ANOVA contiene el valor de error estándar de estimación y de la R cuadrada estimada para el modelo, el valor de R cuadrada ajustada o coeficiente de determinación sirve para seleccionar el modelo más probable, el modelo más probable será aquel que tenga un valor mayor de R cuadrada estimada debido a que los factores implicados en este modelo explican mejor a la respuesta evaluada. Para el modelo completo la R cuadrada es de 80.35 lo que significa que el modelo explica el 80.35% de la variabilidad en los valores de la respuestas (Tabla 25) mientras que para el modelo reducido (Tabla 26) el valor de R cuadrada ajustado o coeficiente de determinación es de 68.20 por lo que con este modelo se explica el 68.20% de la variabilidad en los valores de la respuesta para éste modelo. En este caso el modelo más probable es el modelo completo y utilizando este modelo se realizara el análisis faltante del diseño.

Como se indicó las tablas de ANOVA contienen el error estándar de estimación, el cual es una medida de la desviación estándar de los residuales con respecto a la línea de ajuste, su valor para este ejemplo es de 1.50. El estadístico de Durbin-Watson (DW) prueba los residuales para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en que se presentan los datos, para Y1 DW es 2.01 con un valor-P de 0.28, como el valor-P es mayor al 5% no hay autocorrelación en los residuos del modelo.

Dentro del contexto de evaluar los errores, el análisis de los gráficos de residuales es una herramienta útil para comprobar la adecuación de un modelo por medio de la verificación de los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad. Para comprobar el supuesto de normalidad es útil construir un gráfico de probabilidad normal de los residuos, la construcción de esta gráfica la hace el programa Statgraphics Centurion XV solo que el programa por default arroja la gráfica de residuos vs predichos. A continuación se ejemplifica como cambiar esta gráfica por el gráfico de probabilidad normal. Se debe dar doble clic en la gráfica de diagnóstico para que se agrande una vez que se agranda la gráfica dar clic con el botón derecho del mouse y se despliega la ventana de la Fig. 53:

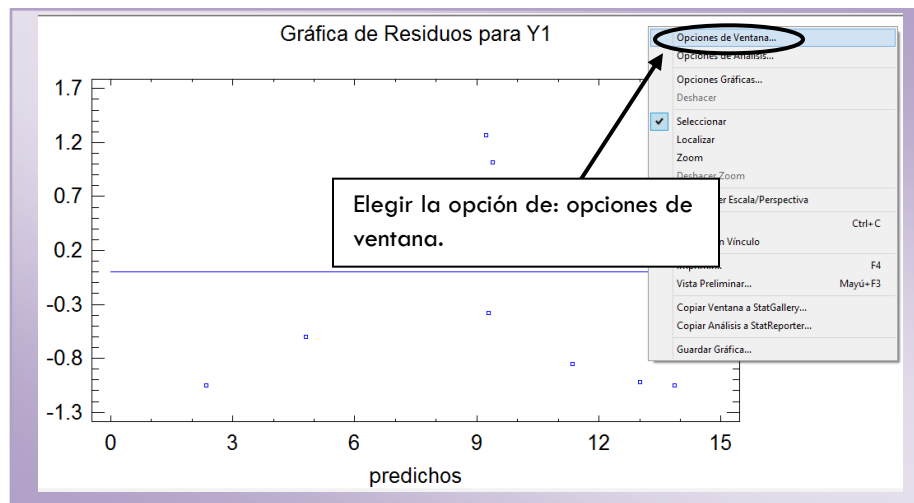


Figura 53: Opciones de ventana para cambiar tipo de gráfico



Al elegir esta opción se abrirá una ventana (Fig. 54) en donde elegiremos el tipo de gráfico que deseemos analizar, en este caso se elige el gráfico de probabilidad normal.

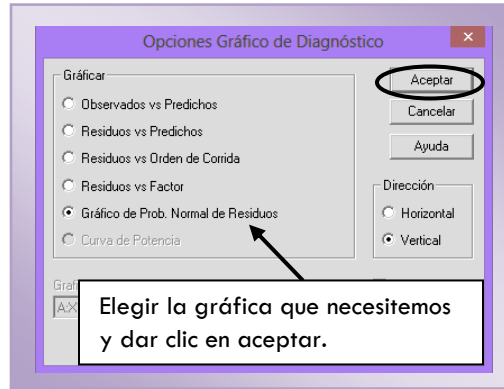


Figura 54: Elección del gráfico para analizar.

El gráfico de probabilidad normal para los residuos en la respuesta Y1 es el siguiente:

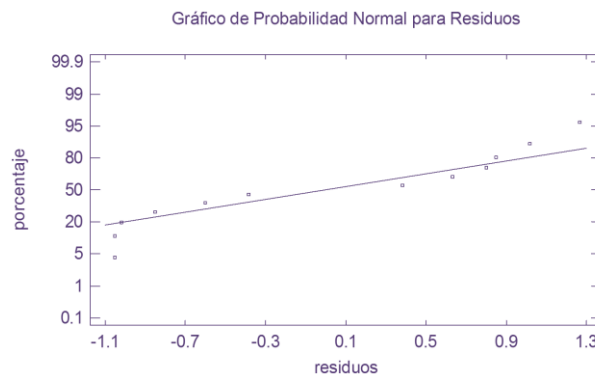


Gráfico20: gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.

En el gráfico 20 se representa la distribución acumulada de los residuos, cuando existe una distribución normal los valores de los residuos forman una recta, lo que indica que la distribución de los errores es normal. Para los datos de tiempo de liberación al 50% si se cumple el supuesto de normalidad de los residuales.

Por otra parte para comprobar que el supuesto de independencia de residuos se cumple, se gráfica el número de corrida contra los residuales para detectar si existe alguna correlación entre ellos, para cambiar el tipo de gráfica se siguen los pasos de las figuras 53 y 54, seleccionando la gráfica de residuos vs orden de corrida.





Gráfico 21: Gráfico de residuos vs número de corrida para comprobar el supuesto de independencia del ANOVA.

Una tendencia creciente o decreciente, indica una correlación que implica que el supuesto de independencia no se cumpla. En el gráfico 21 se observa que el tiempo de liberación al 50% (Y1) si cumple con el supuesto de independencia debido a que no se observa ninguna tendencia en la distribución de los datos.

El último supuesto del ANOVA que hay que cumplir es el homocedasticidad, este supuesto se puede comprobar graficando los residuales contra los valores predichos, cambiando el tipo de grafico siguiendo los pasos de las figuras 53 y 54, con esta grafica se puede comprobar si el modelo es correcto y si se cumple este supuesto de homoscedasticidad.

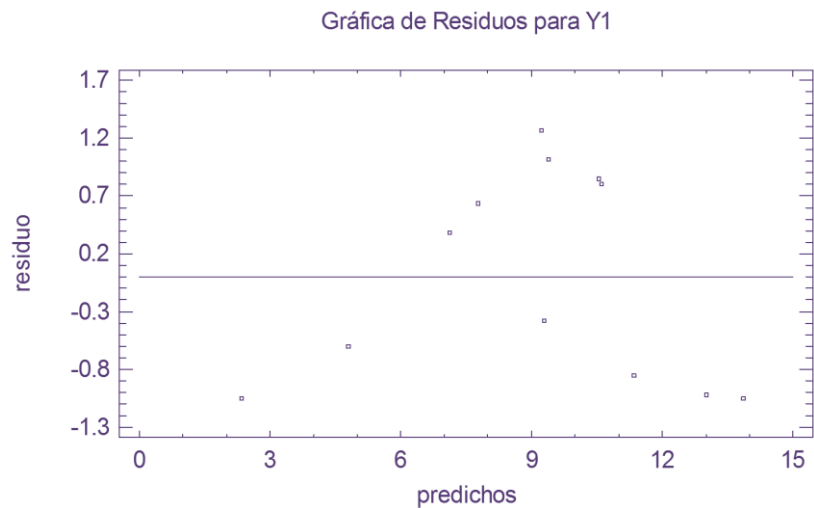


Gráfico 22: Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.

En el gráfico 22 se observa que para este caso los residuales no muestran ningún patrón por lo que el supuesto de homocedasticidad si se cumple.



Para finalizar el análisis de los residuos, se debe de calcular el porcentaje de error del modelo y esto se hace utilizando el valor mayor absoluto del residuo contenido en la tabla de resultados estimados para Y1.

Tabla 27: Resultados Estimados para Y1

Fila	Observados Valores	Ajustados Valores	Residuo
1	34.2	46.2	-12.0
2	27.8	14.6	13.2
3	79.3	77.4333	1.86667
4	31.4	38.0	-6.6
5	26.9	20.3	6.6
6	32.9	29.8333	3.06667
7	28.7	21.4333	7.26667
8	46.2	49.2667	-3.06667
9	27.7	34.9667	-7.26667
10	36.0	44.4667	-8.46667
11	32.5	40.3	-7.8
12	102.8	89.6	13.2

La Tabla 27 muestra los valores de los residuales, los valores que se toman para calcular el porcentaje de error del modelo son los de la fila 12 pues esta fila es la que contiene al residual de mayor valor en valor absoluto que es de 13.2. Para calcular el porcentaje de error se hace en base a la siguiente formula:

$$\% \text{ Error} = \frac{|\text{valor de residuo}|}{\text{valor observado}} \times 100$$

El porcentaje de error del modelo para este caso es:

$$\% \text{ Error} = \frac{13.2}{102.8} \times 100 = 12.84\%$$

Por lo tanto el máximo error que se puede tener al utilizar este modelo para explicar la variabilidad en el tiempo de disolución al 50%, es de 12.84%. Tomando en cuenta que el porcentaje de error se utiliza para determinar la capacidad predictiva del modelo (capacidad que tienen el modelo para predecir a la variable de respuesta que se está estudiando) su valor debe de ser menor a 10%.

Otro análisis que se lleva a cabo en el diseño experimental es el análisis de la ecuación del modelo, evaluar la ecuación del modelo nos va determinar cómo y cuánto influyen los factores sobre la variable de respuesta. A continuación se presenta la ecuación del modelo que se ajusta a los datos obtenidos para el tiempo de disolución al 50%.

$$\text{A. } Y1 = 9.10833 + 2.325 \cdot X1 + 1.00833 \cdot X2 + 1.54167 \cdot X3 - 0.458333 \cdot X4 - 0.258333 \cdot X5 - 0.508333 \cdot X6 + 0.658333 \cdot X7$$



La ecuación A es la que se obtiene en el modelo completo, como se puede observar solo se estudia los efectos principales en el modelo matemático. A continuación se evaluará la magnitud en que afectan los factores a la respuesta.

Como se puede observar en la ecuación del modelo el valor de 9.1083 es la media aritmética de los valores de la respuesta obtenidos en las 12 corridas del experimento, los factores que ejercen un efecto importante sobre la respuesta son tres, el factor peso molecular de POLYOX (X1) afecta al tiempo de disolución al 50% de manera significativa con un valor de 2.325, es el factor con el coeficiente de valor absoluto más alto, seguido del factor cantidad de POLYOX (X3) con un valor de 1.541 y por último el factor cantidad de Carbopol (X2) con un valor de 1.008. Los valores de los coeficientes de los factores tienen un signo positivo lo que significa que tienen un efecto directamente proporcional, cuando el efecto del factor aumenta, la respuesta va a aumentar también, es decir cuando se tengan en sus niveles altos a los tres factores que ejercen efecto importante en la respuesta (X1, X2, X3) aumentara el tiempo de disolución al 50%. La ecuación del modelo es útil para explicar la variabilidad en magnitud que tienen los efectos sobre la respuesta, y esta se puede utilizar para sacar conclusiones después de considerar la magnitud del coeficiente y si el signo si es negativo o positivo, realizando así estimaciones adecuadas de la respuesta.

Para entender completamente el modelo de la ecuación se utiliza la gráfica de respuesta, la cual puede representarse en 2 diferentes tipos de gráficos los cuales se presentan en el gráfico 23:

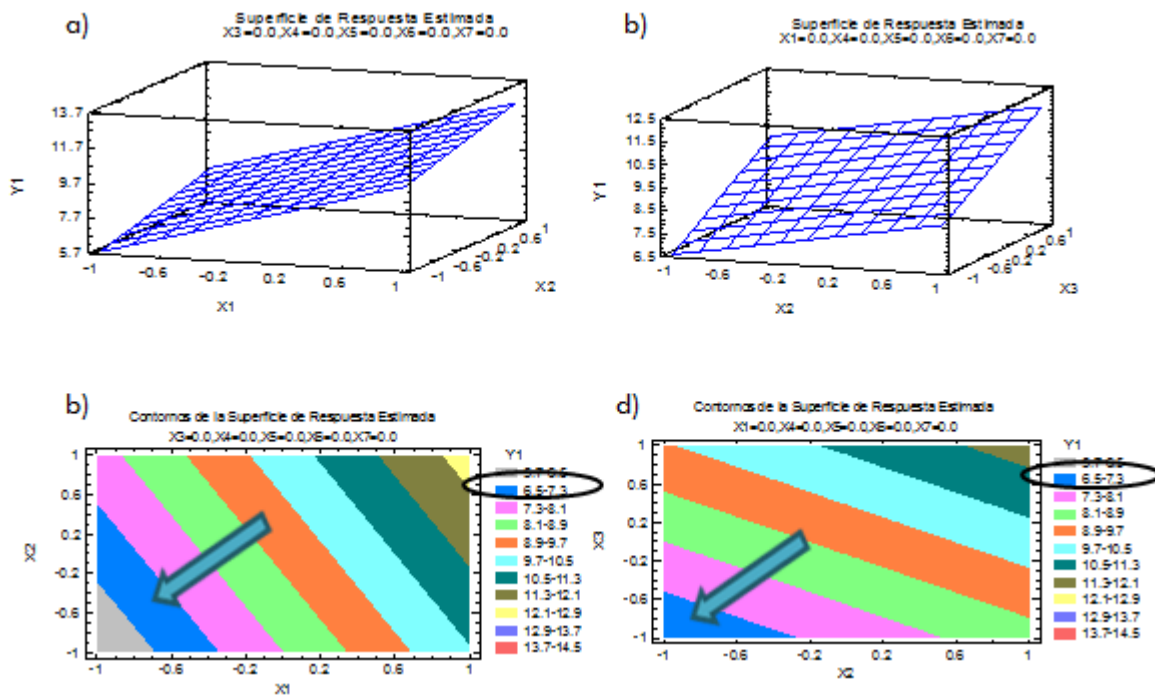


Gráfico 23: Gráficos de superficie de respuesta estimados para la respuesta Y1



El tipo de gráfico puede ser cambiado utilizando las opciones de ventana como se muestra en la Fig. 55:

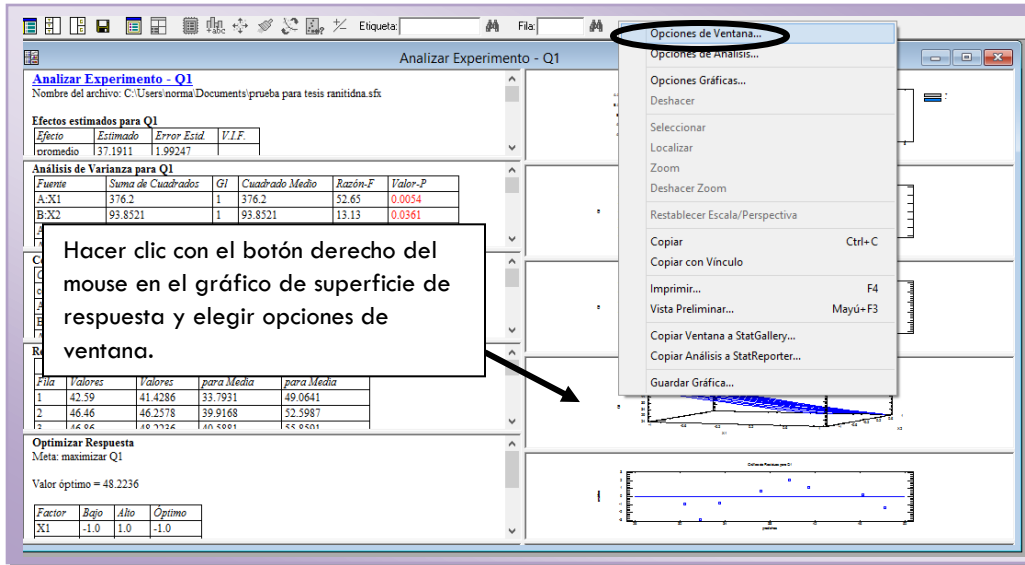


Figura 55: Opciones de ventana para el grafico superficie de respuesta.

Se desplegará la siguiente ventana de opciones en donde se cambia el tipo de gráfico según lo que se necesite. Para el gráfico 23 a y b se debe de seleccionar las opciones tipo superficie por líneas, y para el gráfico 23 c y d se seleccionan las opciones tipo contorno por pintar regiones.

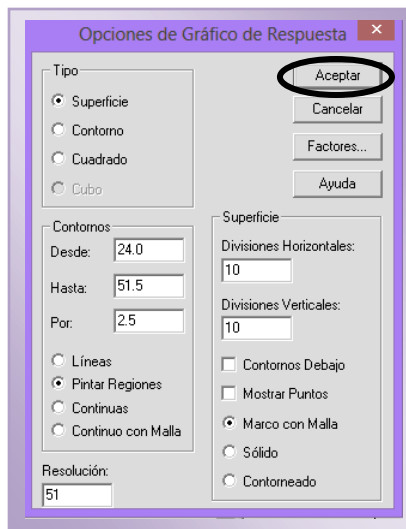


Figura 56: Elección del tipo de gráfico de respuesta.

En el gráfico 23 se muestran los gráficos de superficie respuesta para tres de los factores estudiados, el factor X1, el factor X2 y el factor X3, los demás factores se fijan a cero dado que ninguno de estos factores afecta significativamente a la respuesta. En el gráfico 23a se muestra la superficie de respuesta estimada para el tiempo de liberación al 50%, graficando el factor X1 y X2, el peso molecular de POLYOX (X1) es el factor que más influye en la respuesta, lo cual se comprueba con el valor de su coeficiente mostrado en la ecuación A (2.325), ya que este es el valor mayor. En base a los signos de los coeficientes, se ve que la relación entre Y1 y X1 es directa (signo positivo), lo que significa que al utilizar el POLYOX de mayor peso molecular se va a aumentar el



tiempo de liberación en que se disuelve el 50% de Teofilina. Se puede observar en este gráfico que cuando el factor peso molecular de POLYOX se encuentra en su nivel más alto, la respuesta aumenta, lo mismo pasa con el factor cantidad de Carbopol (X3) en su nivel más alto la respuesta aumenta y como se observa en la ecuación A este factor también tiene un signo positivo, por lo que la relación de Y1 y X3 de igual forma será directa. Por otra parte en el gráfico 23b se muestra la superficie de respuesta graficando a X2 y X3, la cantidad de POLYOX (X2) es la que afecta más al tiempo de liberación al 50%, este es el segundo factor que afecta de manera significativa a la respuesta y esto se puede comprobar con el valor del coeficiente mostrado en la ecuación A, ya que este es el segundo valor más grande (1.541). Este factor presenta un signo positivo lo que significa que la relación entre Y1 y X2 es directa, es decir al aumentar la cantidad de POLYOX se aumentara el tiempo de liberación al 50%. El factor X2 es uno de los tres factores que ejercen un efecto importante sobre la respuesta sin embargo en comparación con los otros dos factores su efecto no es tan grande.

Ahora bien la respuesta que se está evaluando es el tiempo en que se disuelve el 50% de teofilina, las matrices hidrofílicas de Teofilina fueron formulados para 12 horas de duración, y como se sabe las matrices hidrofílicas son utilizadas para lograr un efecto prolongado del fármaco (liberación prolongada) ya que se modula la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica, esto se logra al comprimir un fármaco altamente soluble con un polímero hidrofílico, al entrar el polímero en medio acuoso se hincha por hidratación y disminuye la velocidad de liberación del fármaco hasta que llega a ser constante esta liberación. La liberación del fármaco dependerá en gran medida de la difusión que tenga a través de la red formada por el gel, así como también de la capacidad de erosión de la matriz. [21]

Al tener matrices hidrofílicas se está formulando solidos de liberación prolongada, para este ejemplo en específico se formularon matrices hidrófilas destinadas a una liberación del fármaco sostenida de 12 horas, por lo que es deseable que el tiempo en que se libera el 50% del fármaco sea de 6 a 7 horas, como se muestra en el grafico 23a y b si se utilizan los factores principales X1, X2 y X3 en sus niveles más altos el tiempo al que se libera el 50% de teofilina va a aumentar.

Para poder determinar los niveles en los que se tiene que trabajar estos efectos principales y dar como resultado una respuesta deseable se utiliza el grafico de superficie de respuesta en contornos, que se muestran en el gráfico 23 c y d. En el gráfico 23 c y d se muestran los contornos de la superficie estimada de respuesta para el tiempo de liberación al 50%, como se desea obtener un tiempo de aproximadamente 6 a 7 horas se debe de ir al área indicada para este valor, la cual se encuentra indicada en color azul, en esta área del grafico se debe de consultar que niveles de cada factor están contenidas en este rango para obtener un tiempo de 6 a 7 horas en donde se libere el 50 % de Teofilina. Con ayuda de la gráfica de contornos de la superficie se puede determinar los niveles en los que se puede trabajar os factores para obtener el tiempo de liberación al 50% deseado.

Un último análisis importante que se debe de llevar a cabo en este tipo de diseños experimentales es el análisis del gráfico de probabilidad normal para los efectos. La grafica de probabilidad normal grafica a los efectos para determinar si siguen una distribución normal, si los efectos se rigen por esta distribución al graficarlos tienden a quedar alineados en una línea recta.

Este tipo de gráfico va a identificar a los factores importantes y los factores despreciables, todos los efectos que se ajusten a la línea recta en el gráfico de probabilidad normal serán los efectos despreciables o los que no afectan de forma significativa a la respuesta y aquellos efectos que no



se ajusten y queden separados de la línea recta corresponderán a los efectos importantes o significativos. A continuación se muestra el gráfico de probabilidad normal para el tiempo de liberación al 50%.

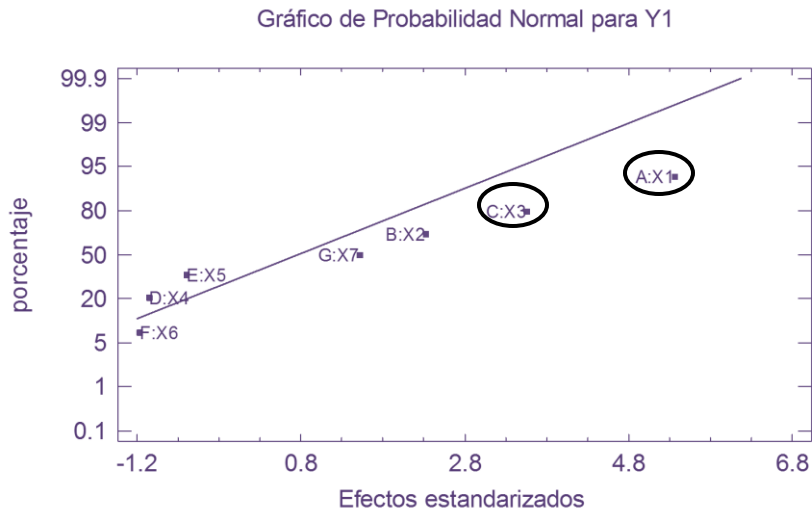


Gráfico 24: Gráfico de probabilidad normal para Y1

Como se puede observar en el gráfico 24 los efectos significativos son X1 y X3 dado que estos son los puntos que más se alejan de la línea, con esto se puede comprobar lo antes analizado en la ecuación del modelo y los gráficos de superficie de respuesta. Los factores que tuvieron un efecto significativo sobre la respuesta tiempo de liberación al 50% y en orden de importancia son: peso molecular POLYOX (X1), cantidad de Carbopol (X3) y cantidad de POLYOX (X2).

 **Valor de n (exponente de liberación)**

Para obtener el análisis de esta variable de respuesta se siguen las instrucciones de la Figura 48, escogiendo como factor a analizar Y2. Los efectos principales de los factores sobre el valor de n, se muestran a continuación:

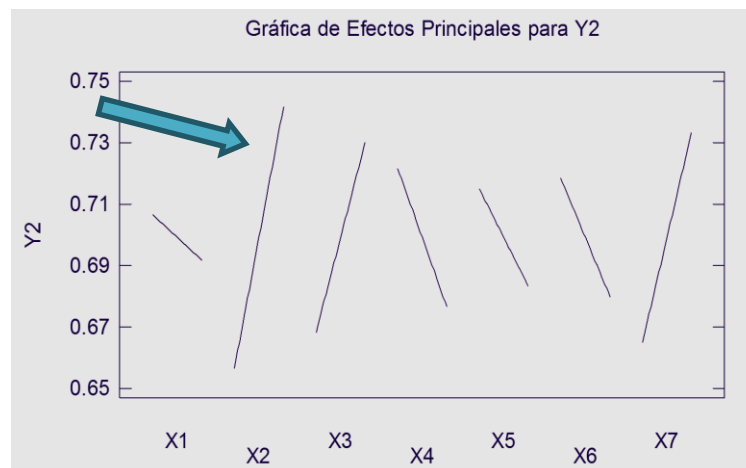


Gráfico 25: efectos principales para Y2

En el gráfico 25 se muestran los efectos principales de los siete factores estudiados, se puede observar que el efecto principal del factor cantidad de POLYOX (X2) es el que afecta en mayor



magnitud al valor n (Y2), seguido del factor fuerza de compresión (X7) y el factor cantidad de Carbopol (X3) estos tres factores ejercen un efecto importante sobre la respuesta, los efectos principales para los demás factores se consideran distinguibles de ruido dado que casi no tienen efecto sobre la respuesta. El factor cantidad de POLYOX (X2) como se mencionó anteriormente es el que tiene el efecto principal más grande en comparación con los demás factores, esto se puede comprobar con el valor estimado que se muestra en la Tabla 28.

Los efectos predominan linealmente, como se mencionó anteriormente el diseño Plackett-Burman solo estudia efectos lineales también llamados de primer orden.

Tabla 28: Efectos estimados para Y2

Efecto	Estimado	Error Estd.	V.I.F.
promedio	75.29	2.07095	
A:X1	-0.015	0.0308671	1.0
B:X2	0.085	0.0308671	1.0
C:X3	0.0616667	0.0308671	1.0
D:X4	-0.045	0.0308671	1.0
E:X5	-0.0316667	0.0308671	1.0
F:X6	-0.0383333	0.0308671	1.0
G:X7	0.0683333	0.0308671	1.0

Los valores estimados para los efectos principales de los siete factores se muestran en la tabla 28 y deben de ser interpretados individualmente. Se puede ver que existe un efecto principal grande del factor cantidad de POLYOX (X2) con un valor absoluto de 0.085, seguido del factor fuerza de compresión (X7) con un valor absoluto de 0.068 y el factor cantidad de Carbopol con un valor absoluto de 0.061, estos tres factores son los que tienen valores estimados altos en comparación con los demás factores cuyos valores son más pequeños. Con ayuda de esta tabla podemos justificar lo antes observado en el gráfico de efectos principales, teniendo así que el factor que tiene más efecto sobre el valor n (Y2) es el factor cantidad de POLYOX (X2).

Sin embargo, las estimaciones que se hacen para calcular los efectos principales son muestrales, para saber si los efectos son estadísticamente significativos se requiere el análisis de varianza (ANOVA) que a continuación se presenta.

Tabla 29: Análisis de Varianza para Y2

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:X1	0.000675	1	0.000675	0.24	0.6524
B:X2	0.021675	1	0.021675	7.58	0.0512
C:X3	0.0114083	1	0.0114083	3.99	0.1164
D:X4	0.006075	1	0.006075	2.13	0.2186
E:X5	0.00300833	1	0.00300833	1.05	0.3629
F:X6	0.00440833	1	0.00440833	1.54	0.2821
G:X7	0.0140083	1	0.0140083	4.90	0.0912
Error total	0.0114333	4	0.00285833		
Total (corr.)	0.0726917	11			



R-cuadrada = 84.2715 por ciento
R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 56.7465 por ciento
Error estándar del est. = 0.0534634
Estadístico Durbin-Watson = 2.31025 (P=0.5485)

El análisis de varianza también llamado ANOVA sirve para concluir si los factores tienen efecto significativo sobre la variable de respuesta, para este ejemplo en específico el ANOVA va a determinar cuántos de los siete factores estudiados (peso molecular POLYOX, cantidad de POLYOX, cantidad de Carbopol, cantidad de lactosa, cantidad de NaCl, cantidad de ácido cítrico y la fuerza de compresión) tienen efecto significativo sobre el valor de n (Y2).

En la Tabla 29 se muestra el ANOVA que el programa estadístico Statgraphics nos arroja cuando se analiza la respuesta Y2, siendo de interés solamente el valor-P que es indicativo del nivel de significancia de los factores. Si el valor-P es menor que el nivel de significancia fijado por el programa de $\alpha=0.05$, se concluye que el efecto correspondiente es estadísticamente diferente de cero, es decir, el efecto influye de manera significativa sobre la respuesta. Cabe mencionar que entre más pequeño sea el valor-P de un efecto, este efecto es el que más influye sobre la respuesta.

Sin embargo como se puede apreciar en la tabla 29 ninguno de los factores presenta valores-P menores a 0.05 por lo que ningún factor influye de forma significativa sobre la respuesta, haciendo que el modelo utilizado sea no probable. Para hacer al modelo probable, se debe omitir del modelo el factor que tenga el valor-P más alto, en este caso sería el factor X1 (peso molecular POLYOX) con un valor-P de 0.6524, esto se hace siguiendo los pasos de las figuras 50, 51 y 52, excluyendo solo al factor X1. Al excluir el factor X1 del modelo se tiene el siguiente ANOVA:

Tabla 30: Análisis de Varianza con modelo reducido para Y2

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
B:X2	0.021675	1	0.021675	8.95	0.0304
C:X3	0.0114083	1	0.0114083	4.71	0.0821
D:X4	0.006075	1	0.006075	2.51	0.1741
E:X5	0.00300833	1	0.00300833	1.24	0.3157
F:X6	0.00440833	1	0.00440833	1.82	0.2351
G:X7	0.0140083	1	0.0140083	5.78	0.0612
Error total	0.0121083	5	0.00242167		
Total (corr.)	0.0726917	11			

R-cuadrada = 83.3429 por ciento
R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 63.3544 por ciento
Error estándar del est. = 0.0492104
Estadístico Durbin-Watson = 2.4189 (P=0.5048)

Como se puede observar en la Tabla 30 el factor X2 es significativo ya que su valor-P es menor que el nivel de significancia de $\alpha=0.05$ por lo que este factor afecta a la respuesta, si se pone atención se puede observar que el valor-P del factor cantidad de POLYOX (X1) es el más pequeño en comparación con los demás factores, por lo que este factor va a afectar en mayor proporción a la respuesta.

El ANOVA contiene el valor de error estándar de estimación y de la R cuadrada estimada para el modelo, el valor de R cuadrada ajustada o coeficiente de determinación sirve para seleccionar el



modelo más probable, el modelo más probable será aquel que tenga un valor mayor de R cuadrada estimada, debido a que los factores implicados en este modelo explican mejor a la respuesta evaluada. Para el modelo completo la R cuadrada es de 56.74 lo que significa que el modelo explica solo el 56.74% de la variabilidad en los valores de la respuestas (Tabla 29) mientras que para el modelo reducido (Tabla 30) el valor de R cuadrada ajustado o coeficiente de determinación es de 63.35 por lo que con este modelo se explica el 63.35% de la variabilidad en los valores de la respuesta para éste modelo. En este caso se comprueba que el ANOVA del modelo completo (tabla 29) no es probable al tener una R cuadrada ajustada menor en comparación con la R cuadrada ajustada del modelo más probable ANOVA reducido (tabla 30). Dado que el modelo reducido es el más probable con este modelo se realizara el análisis faltante del diseño.

Como se indicó las tablas de ANOVA contienen el error estándar de estimación, el cual es una medida de la desviación estándar de los residuales con respecto a la línea de ajuste, su valor para este ejemplo es de 0.49. El estadístico de Durbin-Watson (DW) prueba los residuales para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en que se presentan los datos, para Y2 DW es 2.41 con un valor-P de 0.50, como el valor-P es mayor al 5% no hay autocorrelación en los residuos del modelo.

Dentro del contexto de evaluar los errores, el análisis de los gráficos de residuales es una herramienta útil para comprobar la adecuación de un modelo por medio de la verificación de los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad. Para comprobar el supuesto de normalidad es útil construir un gráfico de probabilidad normal de los residuos, la construcción de esta gráfica la hace el programa Statgraphics Centurion XV solo que el programa por default arroja la gráfica de residuos vs predichos. Para cambiar el tipo de grafico se debe dar doble clic en la gráfica de diagnóstico para que se agrande una vez que se agranda la gráfica dar clic con el botón derecho del mouse y elegir opciones de ventana, en las opciones de ventana se elige el tipo de grafico que se desee analizar, las instrucciones detalladas se pueden consultar en las Figuras 53 y 54 del manual.

El gráfico de probabilidad normal para los residuos en la respuesta Y2 se muestra en el gráfico 26:

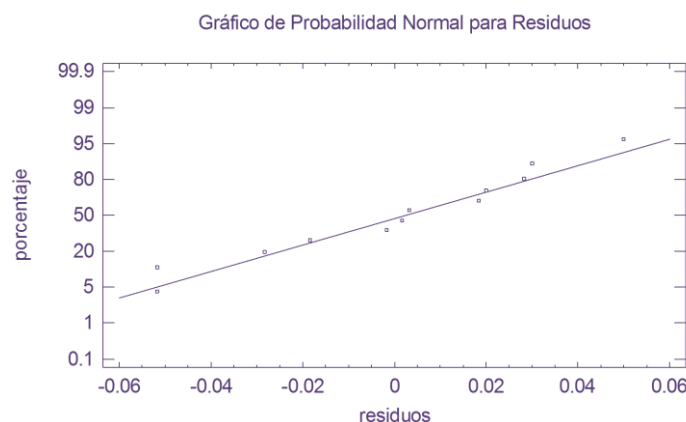


Gráfico26: Gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.



En el gráfico 26 se representa la distribución acumulada de los residuos, cuando existe una distribución normal los valores de los residuos forman una recta, lo que indica que la distribución de los errores es normal. Para los datos de valor n , si se cumple el supuesto de normalidad de los residuales.

Por otra parte para comprobar que el supuesto de independencia de residuos se cumple, se grafica el número de corrida contra los residuales para detectar si existe alguna correlación entre ellos, para cambiar el tipo de gráfica se siguen los pasos de las figuras 53 y 54, seleccionando la gráfica de residuos vs orden de corrida.

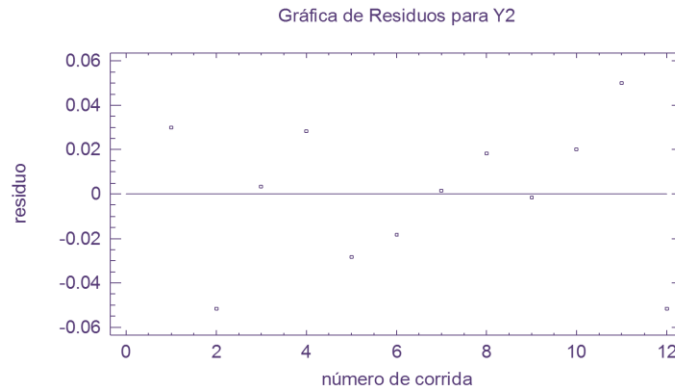


Gráfico 27: Gráfico de residuos vs número de corrida para comprobar el supuesto de independencia del ANOVA.

Una tendencia creciente o decreciente, indica una correlación que implica que el supuesto de independencia no se cumpla. En el grafico 27 se observa que valor de n (Y2) si cumple con el supuesto de independencia debido a que no se observa ninguna tendencia en la distribución de los datos.

El último supuesto del ANOVA que hay que cumplir es el de homocedasticidad, este supuesto se puede comprobar graficando los residuales contra los valores predichos, cambiando el tipo de grafico siguiendo los pasos de las figuras 53 y 54, con esta gráfica se puede comprobar si el modelo es correcto y si se cumple este supuesto de homoscedasticidad.

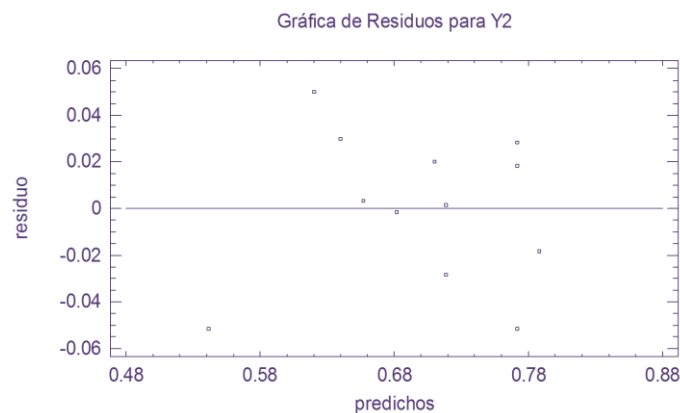


Gráfico 28: Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.



En el gráfico 28 se observa que para este caso los residuales no muestran ningún patrón por lo que el supuesto de homocedasticidad si se cumple.

Para finalizar el análisis de los residuos, se debe de calcular el porcentaje de error del modelo y esto se hace utilizando el valor mayor absoluto del residuo contenido en la tabla de resultados estimados para Y2.

Tabla 31: Resultados Estimados para Y2

Fila	Observados Valores	Ajustados Valores	Residuo
1	0.67	0.64	0.03
2	0.72	0.771667	-0.0516667
3	0.66	0.656667	0.00333333
4	0.8	0.771667	0.0283333
5	0.69	0.718333	-0.0283333
6	0.77	0.788333	-0.0183333
7	0.72	0.718333	0.00166667
8	0.79	0.771667	0.0183333
9	0.68	0.681667	-0.00166667
10	0.73	0.71	0.02
11	0.67	0.62	0.05
12	0.49	0.541667	-0.0516667

La Tabla 31 muestra los valores de los residuales, los valores que se toman para calcular el porcentaje de error del modelo son los de la fila 2 pues esta fila es la que contiene al residuo de mayor valor en valor absoluto que es de 0.0516. Para calcular el porcentaje de error se hace en base a la siguiente formula:

$$\% \text{ Error} = \frac{|\text{valor de residuo}|}{\text{valor observado}} \times 100$$

El porcentaje de error del modelo para este caso es:

$$\% \text{ Error} = \frac{0.051}{0.72} \times 100 = 7.17\%$$

Por lo tanto el máximo error que se puede tener al utilizar este modelo para explicar la variabilidad en el valor n_t , es de 7.17%. Tomando en cuenta que el porcentaje de error se utiliza para determinar la capacidad predictiva del modelo (capacidad que tienen el modelo para predecir a la variable de respuesta que se está estudiando) su valor debe de ser menor a 10%.

Otro análisis que se lleva a cabo en el diseño experimental es el análisis de la ecuación del modelo, evaluar la ecuación del modelo nos va determinar cómo y cuánto influyen los factores sobre la variable de respuesta. A continuación se presenta la ecuación del modelo que se ajusta a los datos obtenidos para el tiempo de disolución al 50%.

B. $Y_2 = 0.699167 + 0.0425 \cdot X_2 + 0.0308333 \cdot X_3 - 0.0225 \cdot X_4 - 0.0158333 \cdot X_5 - 0.0191667 \cdot X_6 + 0.0341667 \cdot X_7$



La ecuación B es la que se obtiene en el modelo reducido, como se puede observar solo se estudia los efectos principales en el modelo matemático. A continuación se evaluará la magnitud en que afectan los factores a la respuesta.

Como se puede observar en la ecuación del modelo el valor de 0.699 es la media aritmética de los valores de la respuesta obtenidos en las 12 corridas del experimento, los factores que ejercen un efecto importante sobre la respuesta son tres, el factor cantidad de POLYOX (X2) afecta al valor n de manera significativa con un valor de 0.042, es el factor con el coeficiente de valor absoluto más alto, seguido del factor fuerza de compresión (X7) con un valor de 0.034 y por último el factor cantidad de Carbopol (X3) con un valor de 0.030. Los valores de los coeficientes de los factores tienen un signo positivo lo que significa que tienen un efecto directamente proporcional, cuando el efecto del factor aumenta, la respuesta va a aumentar también, es decir cuando se tengan en sus niveles altos a los tres factores que ejercen efecto importante en la respuesta (X2, X7, X3) aumentara el valor de n. La ecuación del modelo es útil para explicar la variabilidad en magnitud que tienen los efectos sobre la respuesta, y esta se puede utilizar para sacar conclusiones después de considerar la magnitud del coeficiente y si el signo si es negativo o positivo, realizando así estimaciones adecuadas de la respuesta.

Para entender completamente el modelo de la ecuación se utiliza la gráfica de respuesta, la cual puede representarse en 2 diferentes tipos de gráficos los cuales se representan en el gráfico 29:

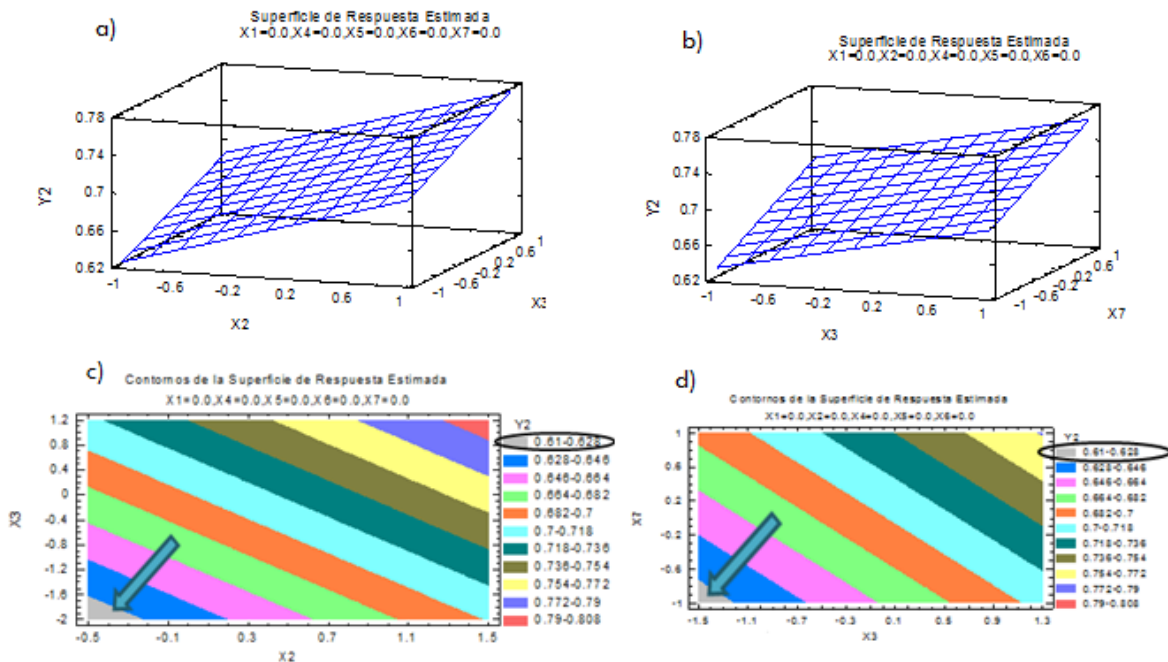


Gráfico 29: Gráficos de superficie de respuesta estimados para la respuesta Y2

El tipo de gráfico puede ser cambiado utilizando las opciones de ventana para el gráfico de superficie de respuesta, como se muestra en las Figuras 55 y 56 del manual.

En el gráfico 29 se muestran los gráficos de superficie respuesta para los tres factores que ejercen un efecto importante sobre la respuesta, el factor X2, el factor X7 y el factor X3, los demás factores se fijan a cero dado que ninguno de estos factores afecta significativamente a la respuesta. En el



gráfico 29a se muestra la superficie de respuesta estimada para el valor de n , graficando el factor X_2 y X_3 se observa que si se utilizan ambos factores en sus niveles más altos, el valor de n aumenta. En base a los signos de los coeficientes, se ve que la relación entre Y_2 y X_3 es directa (signo positivo) lo mismo que la relación Y_2 y X_2 , lo que significa que al utilizar una cantidad alta de Carbopol y de POLYOX se aumenta el valor de n , y esto es lo que se muestra en el gráfico 29a. Por otra parte en el gráfico 29b se muestra la superficie de respuesta graficando a X_3 y X_7 , el factor fuerza de compresión (X_7) es el que afecta más al valor de n , este es el segundo factor que afecta de manera significativa a la respuesta y esto se puede comprobar con el valor del coeficiente mostrado en la ecuación B, ya que este es el segundo valor de coeficiente más grande (0.0341). Este factor presenta un signo positivo lo que significa que la relación entre Y_1 y X_7 es directa, al aumentar la fuerza de compresión se aumentara el valor de $[n]$.

Ahora bien la respuesta que se está evaluando es valor $[n]$, y $[n]$ es el exponente de liberación del fármaco que es indicativo del mecanismo de transporte del fármaco. Cuando $[n]$ se aproxima a 0.5, se deduce que la difusión del fármaco se lleva a cabo a través de canales llenos de líquido. Cuando $[n]$ es igual a 1, el mecanismo de transporte del fármaco se rige por difusión a través de la capa de polímero. Y cuando $0.5 < [n] < 1$, indica un mecanismo de liberación del fármaco anómala.[11]

Para tener una buena liberación de Teofilina desde las matrices hidrofílicas se deben de tener valores de $[n]$ menores a 0.5 o iguales a 1, para poder determinar los niveles en los que se tiene que trabajar a los factores y dar como resultado una respuesta deseable se utiliza el gráfico de superficie de respuesta en contornos, que se muestran en el gráfico 29 c y d. En el gráfico 29 c y d se muestran los contornos de la superficie estimada de respuesta para el valor de $[n]$, como se desea obtener valores menores a 0.5 o iguales a 1 en donde se dé la liberación del fármaco adecuadamente, se debe de ir al área indicada para este valor. Como se ve tanto en el gráfico 29 c y d no se tienen valores menores a 0.5 o iguales a 1, lo que significa que con los niveles en los que se están trabajando los factores que ejercen efecto importante sobre esta variable de respuesta (X_2 , X_7 y X_3) no son los adecuados para obtener una respuesta deseable, sin embargo se señala el área de color gris, ya que en esta área del gráfico es en donde se tienen los valores más bajos de $[n]$, y a partir de esta región se puede establecer adecuadamente los niveles en los que se deben de trabajar los factores para obtener las respuestas deseadas.

Un último análisis importante que se debe de llevar a cabo en este tipo de diseños experimentales es el análisis del gráfico de probabilidad normal para los efectos. La grafica de probabilidad normal gráfica a los efectos para determinar si siguen una distribución normal, si los efectos se rigen por esta distribución al graficarlos tienden a quedar alineados en una línea recta.

Este tipo de gráfico va a identificar a los factores importantes y los factores despreciables, todos los efectos que se ajusten a la línea recta en el gráfico de probabilidad normal serán los efectos despreciables o los que no afectan de forma significativa a la respuesta y aquellos efectos que no se ajusten y queden separados de la línea recta corresponderán a los efectos importantes o significativos. A continuación se muestra el gráfico de probabilidad normal para el valor de $[n]$.



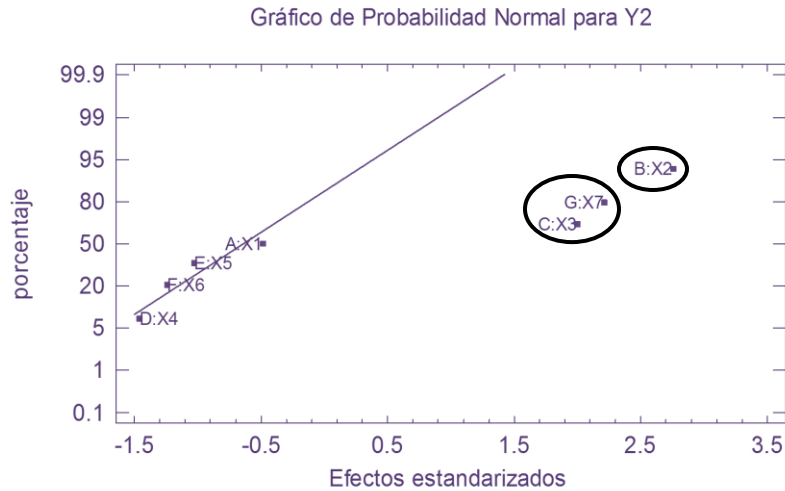


Gráfico 30: Gráfico de probabilidad normal para Y2

Como se puede observar en el gráfico 30 los efectos significativos son X2, X7 y X3 dado que estos son los puntos que más se alejan de la línea, con esto se puede comprobar lo antes analizado en la ecuación del modelo y el gráfico de efectos principales. Los factores que tuvieron un efecto significativo sobre la respuesta valor de [n] en orden de importancia son: cantidad de POLYOX (X1), fuerza de compresión (X7) y cantidad de Carbopol (X3).

 **Porcentaje de fármaco liberado después de 6 horas (Y3)**

Para obtener el análisis de esta variable de respuesta se siguen las instrucciones de la Figura 48, escogiendo como factor a analizar Y3. Los efectos principales de los factores sobre el porcentaje de fármaco liberado después de 6 hrs., se muestran a continuación:

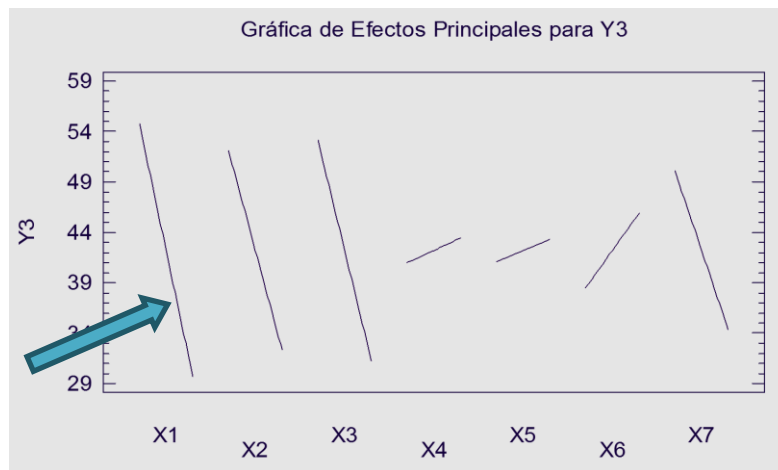


Gráfico 31: efectos principales para Y3

En el gráfico 31 se muestran los efectos principales de los siete factores estudiados, se puede observar que el efecto principal del factor peso molecular de POLYOX (X1) es el que afecta en mayor magnitud al porcentaje de fármaco liberado en 6 hrs (Y3), seguido del factor cantidad de Carbopol (X3), y por último el factor cantidad de POLYOX (X2), estos tres factores ejercen un efecto importante sobre la respuesta, los efectos principales para los demás factores se consideran



distinguibles de ruido dado que casi no tienen efecto sobre la respuesta. El factor peso molecular de POLYOX (X1) como se mencionó anteriormente es el que tiene el efecto principal más grande en comparación con los demás factores, esto se puede comprobar con el valor estimado que se muestra en la Tabla 32.

Los efectos predominan linealmente, ya que las líneas no presentan curvatura, y el diseño Plackett-Burman solo estudia efectos lineales también llamados de primer orden.

Tabla 32: Efectos estimados para Y3

Efecto	Estimado	Error Estd.	V.I.F.
promedio	42.2	4.18337	
A:X1	-25.1333	8.36673	1.0
B:X2	-19.8	8.36673	1.0
C:X3	-21.9	8.36673	1.0
D:X4	2.46667	8.36673	1.0
E:X5	2.26667	8.36673	1.0
F:X6	7.43333	8.36673	1.0
G:X7	-15.8	8.36673	1.0

Los valores estimados para los efectos principales de los siete factores se muestran en la tabla 32 y deben de ser interpretados individualmente. Se puede ver que existe un efecto principal grande del factor peso molecular de POLYOX (X1) con un valor absoluto de 25.13, seguido del factor cantidad de Carbopol (X3) con un valor absoluto de 21.9, y el factor cantidad de POLYOX con un valor absoluto de 19.8, estos tres factores son los que tienen valores estimados altos en comparación con los demás factores cuyos valores son más pequeños. Con ayuda de esta tabla podemos justificar lo antes observado en el gráfico de efectos principales, teniendo así que el factor que tiene más efecto sobre el porcentaje de Teofilina liberada después de 6 hrs (Y3) es el factor peso molecular de POLYOX (X1).

Sin embargo, las estimaciones que se hacen para calcular los efectos principales son muestrales, para saber si los efectos son estadísticamente significativos se requiere el análisis de varianza (ANOVA) que a continuación se presenta.

Tabla 33: Análisis de Varianza para Y3

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:X1	1895.05	1	1895.05	9.02	0.0398
B:X2	1176.12	1	1176.12	5.60	0.0771
C:X3	1438.83	1	1438.83	6.85	0.0590
D:X4	18.2533	1	18.2533	0.09	0.7828
E:X5	15.4133	1	15.4133	0.07	0.7999
F:X6	165.763	1	165.763	0.79	0.4245
G:X7	748.92	1	748.92	3.57	0.1320
Error total	840.027	4	210.007		
Total (corr.)	6298.38	11			

R-cuadrada = 86.6628 por ciento

R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 63.3227 por ciento

Error estándar del est. = 14.4916

Estadístico Durbin-Watson = 1.91284 (P=0.2134)



El análisis de varianza también llamado ANOVA sirve para concluir si los factores tienen efecto significativo sobre la variable de respuesta, para este ejemplo en específico el ANOVA va a determinar cuántos de los siete factores estudiados (peso molecular POLYOX, cantidad de POLYOX, cantidad de Carbopol, cantidad de lactosa, cantidad de NaCl, cantidad de ácido cítrico y la fuerza de compresión) tienen efecto significativo sobre el porcentaje de Teofilina liberado después de 6 hrs (Y3).

En la Tabla 33 se muestra el ANOVA que el programa estadístico Statgraphics nos arroja cuando se analiza la respuesta Y1, siendo de interés solamente el valor-P que es indicativo del nivel de significancia de los factores. Si el valor-P es menor que el nivel de significancia fijado por el programa de $\alpha=0.05$, se concluye que el efecto correspondiente es estadísticamente diferente de cero, es decir, el efecto influye de manera significativa sobre la respuesta. Cabe mencionar que entre más pequeño sea el valor-P de un efecto, este efecto es el que más influye sobre la respuesta.

Como se puede apreciar en la tabla 33 solo el factor X1 presenta el valor-P menor a 0.05 por lo que influye de forma significativa sobre la respuesta, haciendo que el modelo utilizado sea probable, sin embargo para hacer al modelo probable (R cuadrada ajustada mayor), se deben omitir aquellos factores que tenga el valor-P más alto, en este caso sería los factores X5 (cantidad de NaCl) con un valor-P de 0.7999 y el factor X4 (cantidad de lactosa) con un valor-P de 0.7828, esto se hace siguiendo los pasos de las figuras 50, 51 y 52 del presente manual, excluyendo solo a los factores antes mencionados (X4, X5). Al excluir estos factores del modelo se tiene el siguiente ANOVA:

Tabla 34: Análisis de Varianza con modelo reducido para Y3

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:X1	1895.05	1	1895.05	13.01	0.0113
B:X2	1176.12	1	1176.12	8.08	0.0295
C:X3	1438.83	1	1438.83	9.88	0.0200
F:X6	165.763	1	165.763	1.14	0.3270
G:X7	748.92	1	748.92	5.14	0.0639
Error total	873.693	6	145.616		
Total (corr.)	6298.38	11			

R-cuadrada = 86.1283 por ciento

R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 74.5685 por ciento

Error estándar del est. = 12.0671

Estadístico Durbin-Watson = 1.94008 (P=0.3727)

Como se puede observar en la Tabla 34 al excluir a los factores con valores-P muy altos se aumenta el número de factores significativos y el valor de la R cuadrada ajustada. Los factores X1, X2 y X3 resultaron ser significativos ya que su valor-P es menor que el nivel de significancia de $\alpha=0.05$ por lo que estos factores afectan a la respuesta de forma significativa, pero si se pone atención se puede observar que el valor-P del factor peso molecular POLYOX (X1) es mucho más pequeño por lo que va a afectar en mayor proporción a la respuesta.

El ANOVA contiene el valor de error estándar de estimación y de la R cuadrada estimada para el modelo, el valor de R cuadrada ajustada o coeficiente de determinación sirve para seleccionar el modelo más probable, el modelo más probable será aquel que tenga un valor mayor de R cuadrada estimada debido a que los factores implicados en este modelo explican mejor a la respuesta evaluada. Para el modelo completo la R cuadrada es de 63.32 lo que significa que el modelo explica el 63.32% de la variabilidad en los valores de la respuestas (Tabla 33) mientras



que para el modelo reducido (Tabla 34) el valor de R cuadrada ajustado o coeficiente de determinación es de 74.56 por lo que con este modelo se explica el 74.56% de la variabilidad en los valores de la respuesta. En este caso el modelo más probable es el modelo reducido y utilizando este modelo se realizara el análisis faltante del diseño.

Como se indicó las tablas de ANOVA contienen el error estándar de estimación, el cual es una medida de la desviación estándar de los residuales con respecto a la línea de ajuste, su valor para este ejemplo es de 12.07. El estadístico de Durbin-Watson (DW) prueba los residuales para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en que se presentan los datos, para Y3 DW es 1.94 con un valor-P de 0.37, como el valor-P es mayor al 5% no hay autocorrelación en los residuos del modelo.

Dentro del contexto de evaluar los errores, el análisis de los gráficos de residuales es una herramienta útil para comprobar la adecuación de un modelo por medio de la verificación de los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad. Para comprobar el supuesto de normalidad es útil construir un gráfico de probabilidad normal de los residuos, la construcción de esta gráfica la hace el programa Statgraphics Centurion XV solo que el programa por default arroja la gráfica de residuos vs predichos.

Para cambiar el tipo de grafico se debe dar doble clic en la gráfica de diagnóstico para que se agrande una vez que se agranda la gráfica dar clic con el botón derecho del mouse y elegir opciones de ventana, en las opciones de ventana se elige el tipo de grafico que se desee analizar, las instrucciones detalladas se pueden consultar en las Figuras 53 y 54 del manual. El gráfico de probabilidad normal para los residuos en la respuesta Y3 es el siguiente:

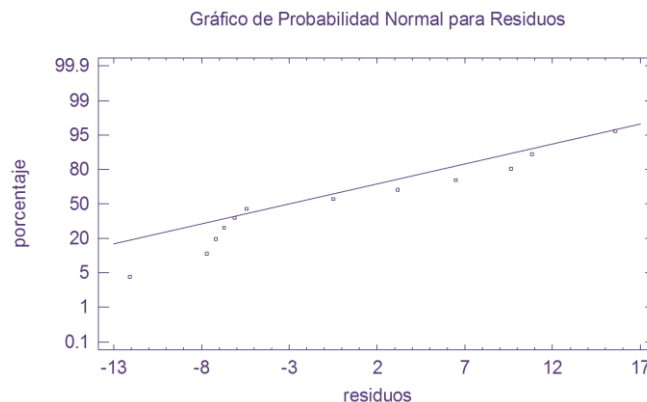


Gráfico32: Gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.

En el gráfico 32 se representa la distribución acumulada de los residuos, cuando existe una distribución normal los valores de los residuos forman una recta, lo que indica que la distribución de los errores es normal. Para los datos del porcentaje de Teofilina liberado en 6 hrs si se cumple el supuesto de normalidad de los residuales.

Por otra parte para comprobar que el supuesto de independencia de residuos se cumple, se grafica el número de corrida contra los residuales para detectar si existe alguna correlación entre ellos,



para cambiar el tipo de grafica se siguen los pasos de las figuras 53 y 54, seleccionando la gráfica de residuos vs orden de corrida.



Gráfico 33: Gráfico de residuos vs número de corrida para comprobar el supuesto de independencia del ANOVA.

Una tendencia creciente o decreciente, indica una correlación que implica que el supuesto de independencia no se cumpla. En el grafico 33 se observa que para los datos del porcentaje de Teofilina liberado en 6 hrs si cumplen con el supuesto de independencia debido a que no se observa ninguna tendencia en la distribución de los datos.

El último supuesto del ANOVA que hay que cumplir es el homocedasticidad, este supuesto se puede comprobar graficando los residuales contra los valores predichos, cambiando el tipo de grafico siguiendo los pasos de las figuras 53 y 54, con esta grafica se puede comprobar si el modelo es correcto y si se cumple este supuesto de homoscedasticidad.

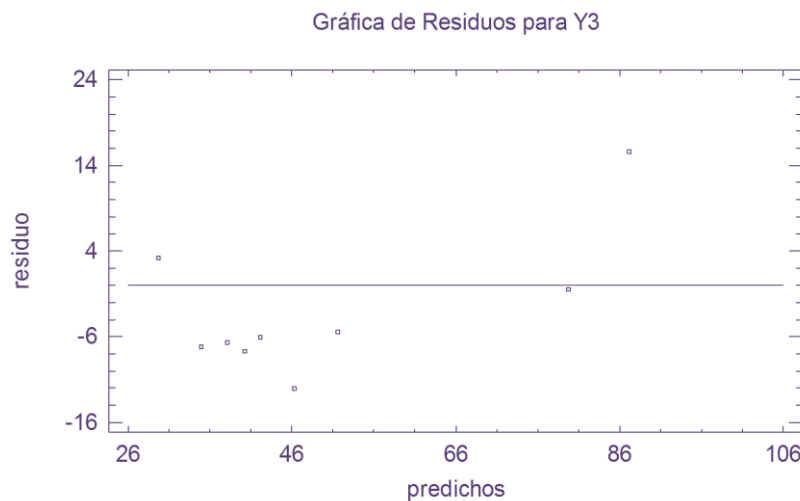


Gráfico 34: Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.



En el gráfico 34 se observa que para este caso los residuales no muestran ningún patrón por lo que el supuesto de homocedasticidad si se cumple.

Para finalizar el análisis de los residuos, se debe de calcular el porcentaje de error del modelo y esto se hace utilizando el valor mayor absoluto del residuo contenido en la tabla de resultados estimados para Y3.

Tabla 35: Resultados Estimados para Y3

Fila	Observados Valores	Ajustados Valores	Residuo
1	34.2	46.3	-12.1
2	27.8	16.9667	10.8333
3	79.3	79.8	-0.5
4	31.4	38.1	-6.7
5	26.9	20.4	6.5
6	32.9	29.7333	3.16667
7	28.7	19.0667	9.63333
8	46.2	51.6333	-5.43333
9	27.7	34.8667	-7.16667
10	36.0	42.1	-6.1
11	32.5	40.2	-7.7
12	102.8	87.2333	15.5667

La Tabla 35 muestra los valores de los residuales, los valores que se toman para calcular el porcentaje de error del modelo son los de la fila 12 pues esta fila es la que contiene al residuo de mayor valor en valor absoluto que es de 15.56. Para calcular el porcentaje de error se hace en base a la siguiente formula:

$$\% \text{ Error} = \frac{|\text{valor de residuo}|}{\text{valor observado}} \times 100$$

El porcentaje de error del modelo para este caso es:

$$\% \text{ Error} = \frac{15.56}{102.8} \times 100 = 15.14\%$$

Por lo tanto el máximo error que se puede tener al utilizar este modelo para explicar la variabilidad en el porcentaje de teofilina liberado en 6 hrs, es de 15.14%. Tomando en cuenta que el porcentaje de error se utiliza para determinar la capacidad predictiva del modelo (capacidad que tienen el modelo para predecir a la variable de respuesta que se está estudiando) su valor debe de ser menor a 10%.

Otro análisis que se lleva a cabo en el diseño experimental es el análisis de la ecuación del modelo, evaluar la ecuación del modelo nos va determinar cómo y cuánto influyen los factores sobre la variable de respuesta. A continuación se presenta la ecuación del modelo que se ajusta a los datos obtenidos para el porcentaje de teofilina liberado en 6 hrs.

$$C. Y3 = 42.2 - 12.5667 \cdot X1 - 9.9 \cdot X2 - 10.95 \cdot X3 + 3.71667 \cdot X6 - 7.9 \cdot X7$$



La ecuación C es la que se obtiene en el modelo reducido, como se puede observar solo se estudia los efectos principales en el modelo matemático. A continuación se evaluará la magnitud en que afectan los factores a la respuesta.

Como se puede observar en la ecuación del modelo el valor de 42.2 es la media aritmética de los valores de la respuesta obtenidos en las 12 corridas del experimento, los factores que ejercen un efecto importante sobre la respuesta son tres, el factor peso molecular de POLYOX (X1) afecta al porcentaje de Teofilina liberado en 6 hrs de manera significativa con un valor de 12.56, es el factor con el coeficiente de valor absoluto más alto, seguido del factor cantidad de POLYOX (X3) con un valor de 10.95 y por último el factor cantidad de Carbopol (X2) con un valor de 9.9. Los valores de los coeficientes de los factores tienen un signo negativo lo que significa que estos factores van a disminuir la respuesta ya que tienen un efecto antagonista sobre la respuesta, es decir cuando se trabaje con los niveles más bajos de estos factores mayor será el porcentaje de Teofilina liberado en 6 hrs.

La ecuación del modelo es útil para explicar la variabilidad en magnitud que tienen los efectos sobre la respuesta, y esta se puede utilizar para sacar conclusiones después de considerar la magnitud del coeficiente y si el signo si es negativo o positivo, realizando así estimaciones adecuadas de la respuesta.

Para entender completamente el modelo de la ecuación se utiliza la gráfica de respuesta, la cual puede representarse en 2 diferentes tipos de gráficos los cuales se presentan a continuación:

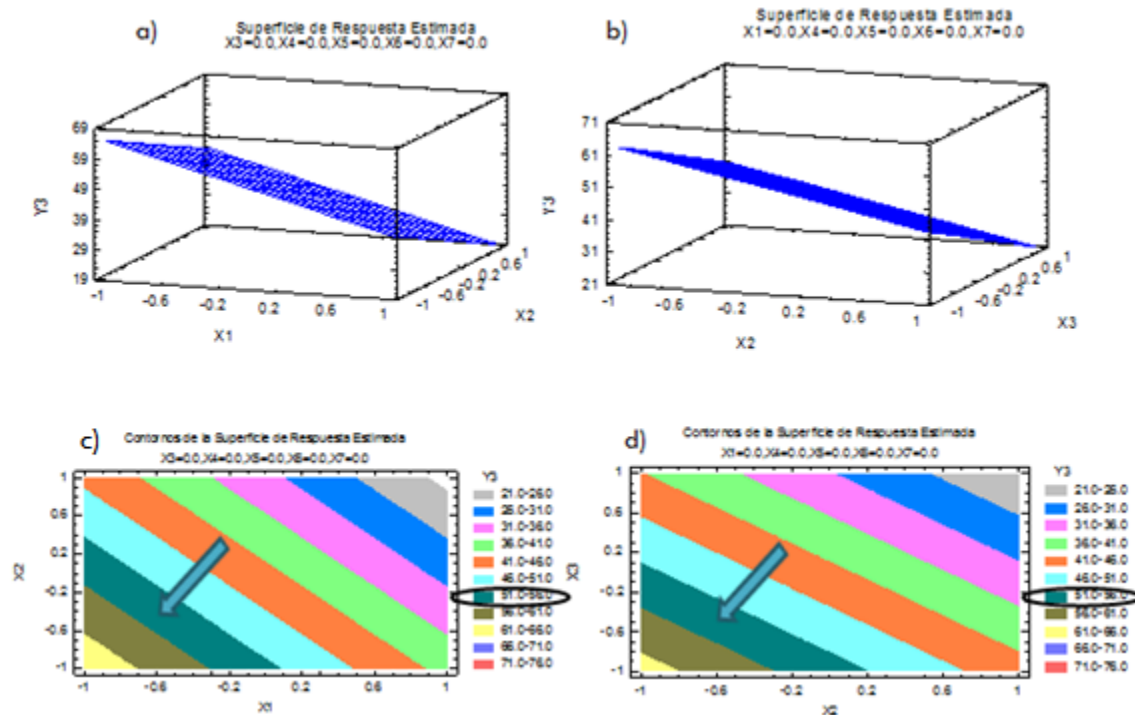


Gráfico 35: Gráficos de superficie de respuesta estimados para la respuesta Y3

El tipo de gráfico puede ser cambiado utilizando las opciones de ventana para el gráfico de superficie de respuesta, como se muestra en las Figuras 55 y 56 del manual.



En el grafico 35 se muestran los gráficos de superficie respuesta para tres de los factores estudiados, el factor X1, el factor X2 y el factor X3, los demás factores se fijan a cero dado que ninguno de estos factores afecta significativamente a la respuesta. En el gráfico 35a se muestra la superficie de respuesta estimada para el porcentaje de fármaco liberado después de 6 hrs, graficando el factor X1 y X2, el peso molecular de POLYOX (X1) es el factor que más influye en la respuesta, lo cual se comprueba con el valor de su coeficiente mostrado en la ecuación C (12.56), ya que este es el valor mayor. En base a los signos de los coeficientes, se ve que la relación entre Y3 y X1 es inversa (signo negativo), lo que significa que al utilizar el POLYOX de menor peso molecular se va a aumentar el porcentaje de fármaco liberado en 6 hrs. Se puede observar en este grafico que cuando ambos factores (X1 y X2) se encuentran en sus niveles bajos el porcentaje de liberación de teofilina a las 6 hrs aumenta, esto debido a que cuando la cantidad de POLYOX aumenta en la formulación, las cadenas de polímero empiezan a enredarse y por consiguiente atrapan al fármaco dentro de la red de polímero causando un retraso de la difusión del fármaco desde la matriz y por consiguiente un bajo porcentaje de fármaco liberado [11], es por ello que entre menor sea la cantidad de POLYOX que se utilice en la formulación mayor será el porcentaje de teofilina liberado en seis horas, por otra parte al utilizar el POLYOX de menor peso molecular se favorece la liberación del fármaco de la matriz dado que se disminuye la concentración del polímero y existe una mayor movilidad del fármaco a través de la red de éste.

Ahora bien en el grafico 35b se muestra la superficie de respuesta graficando a X2 y X3, se observa que si se utilizan ambos factores en sus niveles bajos, el porcentaje de fármaco liberado en 6 horas aumenta. En base a los signos de los coeficientes, se ve que la relación entre Y3 y X3 es inversa (signo negativo) lo mismo que la relación Y3 y X2, lo que significa que al utilizar menor cantidad tanto de Carbopol como de POLYOX se aumenta el porcentaje de fármaco liberado en 6 hrs. El factor cantidad de Carbopol es el segundo factor que ejerce un efecto importante en la respuesta y esto se comprueba con su valor en la ecuación del modelo que es de 10.95, el segundo coeficiente de valor más alto, la cantidad de Carbopol afecta significativamente debido a que al aumentar la concentración de Carbopol por comprimido, la capa de gel en la interface núcleo-agua aumentó en espesor, lo que da como resultado una disminución de fármaco liberado después de 6 hrs., y es por esta razón que si se disminuye la cantidad de Carbopol utilizada en la formulación se favorecerá la liberación del fármaco de la matriz.

La respuesta que se está evaluando es el porcentaje de teofilina liberado en 6 hrs, las matrices hidrofílicas de Teofilina fueron formuladas para 12 horas de duración, y como se sabe las matrices hidrofílicas son utilizadas para lograr un efecto prolongado del fármaco (liberación prolongada) ya que se modula la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica. La liberación del fármaco dependerá en gran medida de la difusión que tenga a través de la red formada por el gel, así como también de la capacidad de erosión de la matriz. [21] Al tener matrices hidrofílicas se está formulando sólidos de liberación prolongada, por lo que es deseable que el porcentaje de fármaco liberado en 6 hrs sea del 50-60%.

Para poder determinar los niveles en los que se tiene que trabajar estos efectos principales y dar como resultado una respuesta deseable se utiliza el grafico de superficie de respuesta en contornos, que se muestran en la figura 35 c y d. Como se desea obtener un porcentaje liberado de teofilina de aproximadamente 50% se debe de ir al área indicada para este valor, la cual se encuentra indicada en color aqua marino, en esta área del grafico se debe de consultar que niveles de cada factor están contenidas en este rango para obtener una liberación del 50 % de Teofilina. Con



ayuda de la gráfica de contornos de la superficie se puede determinar los niveles en los que se puede trabajar a los factores para obtener el tiempo de liberación al 50% deseado.

Un último análisis importante que se debe de llevar a cabo en este tipo de diseños experimentales es el análisis del gráfico de probabilidad normal para los efectos. La grafica de probabilidad normal grafica a los efectos para determinar si siguen una distribución normal, si los efectos se rigen por esta distribución al graficarlos tienden a quedar alineados en una línea recta.

Este tipo de gráfico va a identificar a los factores importantes y los factores despreciables, todos los efectos que se ajusten a la línea recta en el gráfico de probabilidad normal serán los efectos despreciables o los que no afectan de forma significativa a la respuesta y aquellos efectos que no se ajusten y queden separados de la línea recta corresponderán a los efectos importantes o significativos. A continuación se muestra el grafico de probabilidad normal para el porcentaje de Teofilina liberado en 6 horas.

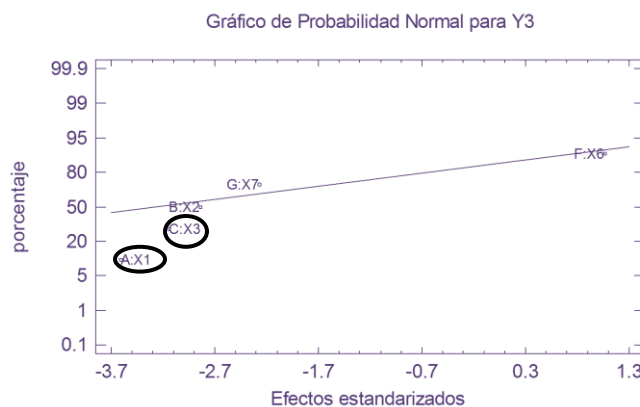


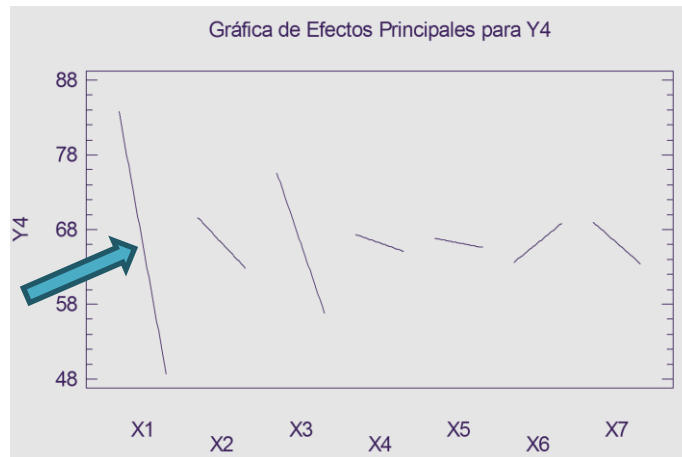
Gráfico 36: Gráfico de probabilidad normal para Y3

Como se puede observar en el gráfico 36 los efectos significativos son X1 y X3 dado que estos son los puntos que más se alejan de la línea, con esto se puede comprobar lo antes analizado en la ecuación del modelo y el grafico de efectos principales. Los factores que tuvieron un efecto significativo sobre la respuesta porcentaje de fármaco liberado en 6 hrs, en orden de importancia son: peso molecular POLYOX (X1), cantidad de Carbopol (X3) y cantidad de POLYOX (X2).

Porcentaje de fármaco liberado después de 12 horas (Y4)

Para obtener el análisis de esta variable de respuesta se siguen las instrucciones de la Figura 48, escogiendo como factor a analizar Y4. Los efectos principales de los factores sobre el porcentaje de fármaco liberado después de 12 hrs., se muestran a continuación:




Grafico 37: efectos principales para Y4

En el grafico 37 se muestran los efectos principales de los siete factores estudiados, se puede observar que el efecto principal del factor peso molecular de POLYOX (X1) es el que afecta en mayor magnitud al porcentaje de fármaco liberado en 6 hrs (Y3), seguido del factor cantidad de Carbopol (X3), estos dos factores ejercen un efecto importante sobre la respuesta, los efectos principales para los demás factores se consideran distinguibles de ruido dado que casi no tienen efecto sobre la respuesta. El factor peso molecular de POLYOX (X1) como se mencionó anteriormente es el que tiene el efecto principal más grande en comparación con los demás factores, esto se puede comprobar con el valor estimado que se muestra en la Tabla 36.

Los efectos predominan linealmente, ya que las líneas no presentan curvatura, y el diseño Plackett-Burman solo estudia efectos lineales también llamados de primer orden.

Tabla 36: Efectos estimados para Y4

Efecto	Estimado	Error Estd.	V.I.F.
promedio	66.2167	1.96811	
A:X1	-35.1667	3.93623	1.0
B:X2	-6.76667	3.93623	1.0
C:X3	-18.7333	3.93623	1.0
D:X4	-2.23333	3.93623	1.0
E:X5	-1.23333	3.93623	1.0
F:X6	5.2	3.93623	1.0
G:X7	-5.56667	3.93623	1.0

Los valores estimados para los efectos principales de los siete factores se muestran en la tabla 36 y deben de ser interpretados individualmente. Se puede ver que existe un efecto principal grande del factor peso molecular de POLYOX (X1) con un valor absoluto de 35.16, seguido del factor cantidad de Carbopol (X3) con un valor absoluto de 18.73, estos dos factores son los que tienen valores estimados altos en comparación con los demás factores cuyos valores son más pequeños. Con ayuda de esta tabla podemos justificar lo antes observado en el gráfico de efectos principales, teniendo así que el factor que tiene más efecto sobre el porcentaje de Teofilina liberada después de 12 hrs (Y4) es el factor peso molecular de POLYOX (X1).



Sin embargo, las estimaciones que se hacen para calcular los efectos principales son muestrales, para saber si los efectos son estadísticamente significativos se requiere el análisis de varianza (ANOVA) que a continuación se presenta.

Tabla 37: Análisis de Varianza para Y4

Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:X1	3710.08	1	3710.08	79.82	0.0009
B:X2	137.363	1	137.363	2.96	0.1607
C:X3	1052.81	1	1052.81	22.65	0.0089
D:X4	14.9633	1	14.9633	0.32	0.6008
E:X5	4.56333	1	4.56333	0.10	0.7697
F:X6	81.12	1	81.12	1.75	0.2570
G:X7	92.9633	1	92.9633	2.00	0.2302
Error total	185.927	4	46.4817		
Total (corr.)	5279.8	11			

R-cuadrada = 96.4785 por ciento

R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 90.3159 por ciento

Error estándar del est. = 6.81775

Estadístico Durbin-Watson = 2.45815 (P=0.6809)

El análisis de varianza también llamado ANOVA sirve para concluir si los factores tienen efecto significativo sobre la variable de respuesta, para este ejemplo en específico el ANOVA va a determinar cuántos de los siete factores estudiados (peso molecular POLYOX, cantidad de POLYOX, cantidad de Carbopol, cantidad de lactosa, cantidad de NaCl, cantidad de ácido cítrico y la fuerza de compresión) tienen efecto significativo sobre el porcentaje de Teofilina liberado después de 12 hrs (Y4).

En la Tabla 37 se muestra el ANOVA que el programa estadístico Statgraphics nos arroja cuando se analiza la respuesta Y4, siendo de interés solamente el valor-P que es indicativo del nivel de significancia de los factores. Si el valor-P es menor que el nivel de significancia fijado por el programa de $\alpha=0.05$, se concluye que el efecto correspondiente es estadísticamente diferente de cero, es decir, el efecto influye de manera significativa sobre la respuesta. Cabe mencionar que entre más pequeño sea el valor-P de un efecto, este efecto es el que más influye sobre la respuesta. Como se puede observar en la Tabla 37 los factores X1 y X3 resultaron ser significativos ya que su valor-P es menor que el nivel de significancia de $\alpha=0.05$ por lo que ambos factores afectan a la respuesta, pero si se pone atención se puede observar que el valor-P del factor peso molecular POLYOX (X1) es mucho más pequeño por lo que va a afectar en mayor proporción a la respuesta.

Los valores de nivel de significancia de X2, X4, X5, X6 y X7 tienen valores- P = 0.1607, 0.6008, 0.7697, 0.2570 y 0.2302 respectivamente, por lo que se concluye que estos factores no tendrán un efecto significativo sobre la respuesta, así que deben de omitirse del modelo completo para generar un modelo reducido. Un modelo reducido se genera excluyendo del diseño aquellos factores que no tienen un efecto significativo, en este caso se debe de excluir a los factores X2, X4, X5, X6 y X7, esto se hace al hacer clic con el botón derecho del mouse sobre la ventana del ANOVA, se despliega la ventana de opciones para estimar efectos, en esta ventana se elige la opción de excluir, una vez que se elige esta opción se despliega otra ventana llamada opciones de



excluir efectos en donde al hacer doble clic sobre los factores que no son significativos se excluyen del modelo, las instrucciones detalladas se pueden consultar en Figuras 50, 51 y 52 del manual. El ANOVA para el modelo reducido se presenta a continuación:

Tabla 38: Análisis de Varianza con modelo reducido para Y4

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:X1	3710.08	1	3710.08	64.60	0.0000
C:X3	1052.81	1	1052.81	18.33	0.0020
Error total	516.9	9	57.4333		
Total (corr.)	5279.8	11			

R-cuadrada = 90.2099 por ciento

R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 88.0343 por ciento

Error estándar del est. = 7.57848

Estadístico Durbin-Watson = 1.96671 (P=0.5614)

El ANOVA contiene el valor de error estándar de estimación y de la R cuadrada estimada para el modelo, el valor de R cuadrada ajustada o coeficiente de determinación sirve para seleccionar el modelo más probable, el modelo más probable será aquel que tenga un valor mayor de R cuadrada estimada debido a que los factores implicados en este modelo explican mejor a la respuesta evaluada. Para el modelo completo la R cuadrada es de 90.315 lo que significa que el modelo explica el 90.31% de la variabilidad en los valores de la respuestas (Tabla 37) mientras que para el modelo reducido (Tabla 38) el valor de R cuadrada ajustado o coeficiente de determinación es de 88.03 por lo que con este modelo se explica el 88.03% de la variabilidad en los valores de la respuesta. En este caso el modelo más probable es el modelo completo y utilizando este modelo se realizara el análisis faltante del diseño.

Como se indicó las tablas de ANOVA contienen el error estándar de estimación, el cual es una medida de la desviación estándar de los residuales con respecto a la línea de ajuste, su valor para este ejemplo es de 6.18. El estadístico de Durbin-Watson (DW) prueba los residuales para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en que se presentan los datos, para Y4 DW es 2.45 con un valor-P de 0.68, como el valor-P es mayor al 5% no hay autocorrelación en los residuos del modelo.

Dentro del contexto de evaluar los errores, el análisis de los gráficos de residuales es una herramienta útil para comprobar la adecuación de un modelo por medio de la verificación de los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad. Para comprobar el supuesto de normalidad es útil construir un gráfico de probabilidad normal de los residuos, la construcción de esta gráfica la hace el programa Statgraphics Centurion XV solo que el programa por default arroja la gráfica de residuos vs predichos.

Para cambiar el tipo de grafico se debe dar doble clic en la gráfica de diagnóstico para que se agrande una vez que se agranda la gráfica dar clic con el botón derecho del mouse y elegir opciones de ventana, en las opciones de ventana se elige el tipo de grafico que se desee analizar, las instrucciones detalladas se pueden consultar en las Figuras 53 y 54 del manual. El gráfico de probabilidad normal para los residuos en la respuesta Y4 es el siguiente:



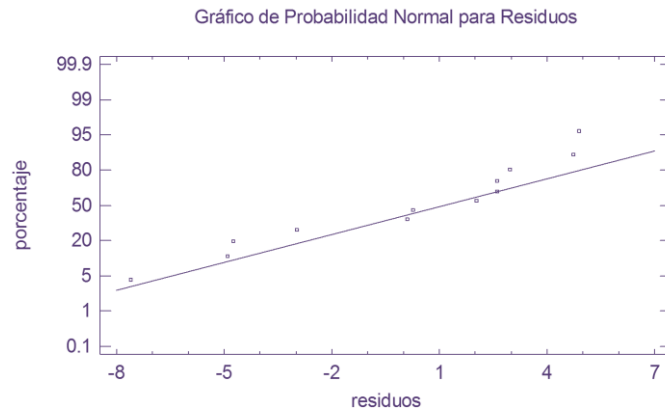


Gráfico 38: Gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.

En el gráfico 38 se representa la distribución acumulada de los residuos, cuando existe una distribución normal los valores de los residuos forman una recta, lo que indica que la distribución de los errores es normal. Para los datos del porcentaje de Teofilina liberado en 12 hrs si se cumple el supuesto de normalidad de los residuales.

Por otra parte para comprobar que el supuesto de independencia de residuos se cumple, se grafica el número de corrida contra los residuales para detectar si existe alguna correlación entre ellos, para cambiar el tipo de grafica se siguen los pasos de las figuras 53 y 54, seleccionando la gráfica de residuos vs orden de corrida.

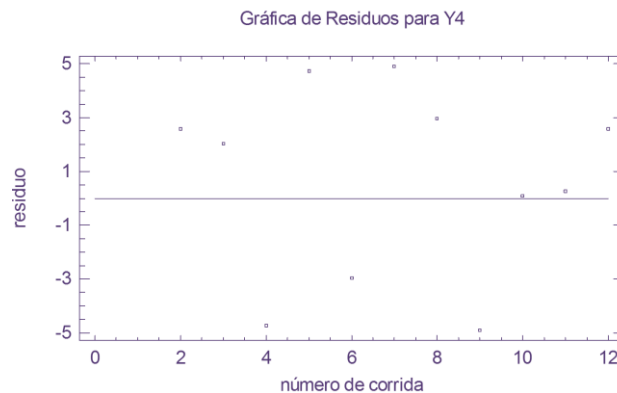


Gráfico 39: Gráfico de residuos vs número de corrida para comprobar el supuesto de independencia del ANOVA.

Una tendencia creciente o decreciente, indica una correlación que implica que el supuesto de independencia no se cumpla. En el grafico 39 se observa que para los datos del porcentaje de Teofilina liberado en 12 hrs si cumplen con el supuesto de independencia debido a que no se observa ninguna tendencia en la distribución de los datos.



El último supuesto del ANOVA que hay que cumplir es el homocedasticidad, este supuesto se puede comprobar graficando los residuales contra los valores predichos, cambiando el tipo de grafico siguiendo los pasos de las figuras 53 y 54, con esta grafica se puede comprobar si el modelo es correcto y si se cumple este supuesto de homocedasticidad.



Gráfico 40: Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.

En el grafico 40 se observa que para este caso los residuales no muestran ningún patrón por lo que el supuesto de homocedasticidad si se cumple.

Para finalizar el análisis de los residuos, se debe de calcular el porcentaje de error del modelo y esto se hace utilizando el valor mayor absoluto del residuo contenido en la tabla de resultados estimados para Y4.

Tabla 39: Resultados Estimados para Y4

Fila	Observados Valores	Ajustados Valores	Residuo
1	54.1	61.7	-7.6
2	41.6	39.0	2.6
3	100.5	98.4667	2.03333
4	67.0	71.7333	-4.73333
5	46.5	41.7667	4.73333
6	67.4	70.3667	-2.96667
7	52.4	47.5	4.9
8	94.3	91.3333	2.96667
9	49.4	54.3	-4.9
10	70.8	70.7	0.1
11	47.8	47.5333	0.26667
12	102.8	100.2	2.6

La Tabla 39 muestra los valores de los residuales, los valores que se toman para calcular el porcentaje de error del modelo son los de la fila 1 pues esta fila es la que contiene al residuo de mayor valor en valor absoluto que es de 7.6. Para calcular el porcentaje de error se hace en base a la siguiente fórmula:



$$\% \text{ Error} = \frac{|\text{valor de residuo}|}{\text{valor observado}} \times 100$$

El porcentaje de error del modelo para este caso es:

$$\% \text{ Error} = \frac{7.6}{54.1} \times 100 = 14.04\%$$

Por lo tanto el máximo error que se puede tener al utilizar este modelo para explicar la variabilidad en el porcentaje de teofilina liberado en 12 hrs, es de 14.04%. Tomando en cuenta que el porcentaje de error se utiliza para determinar la capacidad predictiva del modelo (capacidad que tienen el modelo para predecir a la variable de respuesta que se está estudiando) su valor debe de ser menor a 10%.

Otro análisis que se lleva a cabo en el diseño experimental es el análisis de la ecuación del modelo, evaluar la ecuación del modelo nos va determinar cómo y cuánto influyen los factores sobre la variable de respuesta. A continuación se presenta la ecuación del modelo que se ajusta a los datos obtenidos para el porcentaje de teofilina liberado en 6 hrs.

$$\text{D. } Y_4 = 66.2167 - 17.5833 \cdot X_1 - 3.3833 \cdot X_2 - 9.3667 \cdot X_3 - 1.1167 \cdot X_4 - 0.61667 \cdot X_5 + 2.6 \cdot X_6 - 2.7833 \cdot X_7$$

La ecuación D es la que se obtiene en el modelo completo, como se puede observar solo se estudia los efectos principales en el modelo matemático. A continuación se evaluará la magnitud en que afectan los factores a la respuesta.

Como se puede observar en la ecuación del modelo el valor de 66.21 es la media aritmética de los valores de la respuesta obtenidos en las 12 corridas del experimento, los factores que ejercen un efecto importante sobre la respuesta son dos, el factor peso molecular de POLYOX (X_1) afecta al porcentaje de Teofilina liberado en 12 hrs de manera significativa con un valor de 17.58, es el factor con el coeficiente de valor absoluto más alto, seguido del factor cantidad de POLYOX (X_3) con un valor de 9.36. Los valores de los coeficientes de los factores tienen un signo negativo lo que significa que estos factores van a disminuir la respuesta ya que tienen un efecto antagonista sobre la respuesta, es decir cuando se trabaje con los niveles más bajos de estos factores mayor será el porcentaje de Teofilina liberado en 12 hrs.

La ecuación del modelo es útil para explicar la variabilidad en magnitud que tienen los efectos sobre la respuesta, y esta se puede utilizar para sacar conclusiones después de considerar la magnitud del coeficiente y si el signo si es negativo o positivo, realizando así estimaciones adecuadas de la respuesta.

Para entender completamente el modelo de la ecuación se utiliza la gráfica de respuesta, la cual puede representarse en 2 diferentes tipos de gráficos los cuales se presentan a continuación:



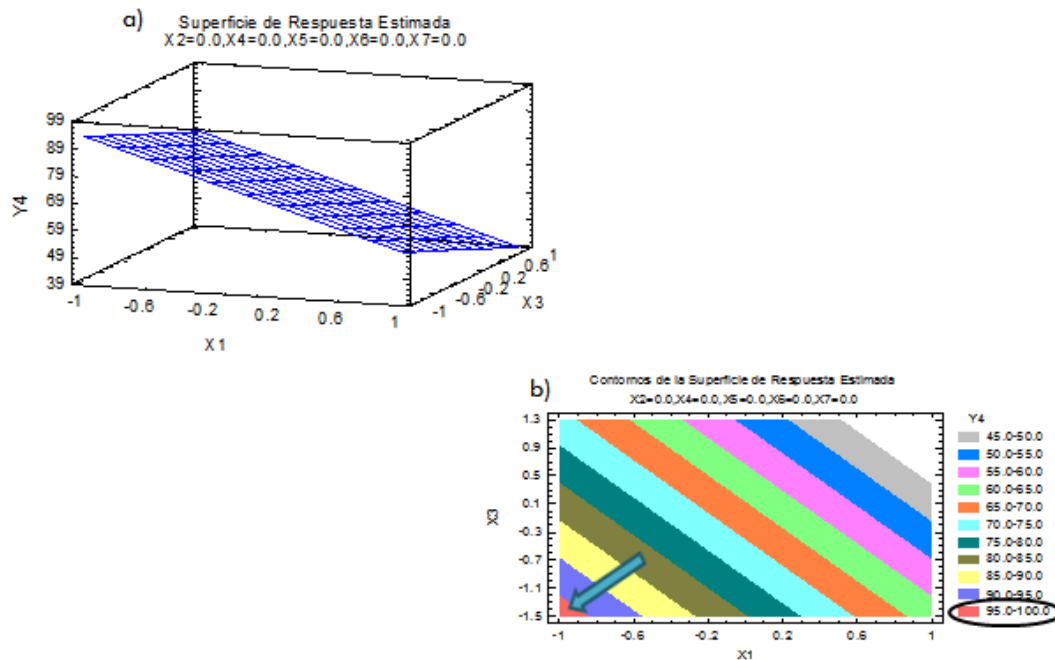


Gráfico 41: Gráficos de superficie de respuesta estimados para la respuesta Y4

El tipo de gráfico puede ser cambiado utilizando las opciones de ventana para el gráfico de superficie de respuesta, como se muestra en las Figuras 55 y 56 del manual.

En el gráfico 41 se muestran los gráficos de superficie respuesta para los dos factores que ejercen un efecto importante sobre la respuesta el factor X1 y el factor X3, los demás factores se fijan a cero dado que ninguno de estos factores afecta significativamente a la respuesta. En el gráfico 41 a se muestra la superficie de respuesta estimada para el porcentaje de fármaco liberado después de 12 hrs, graficando el factor X1 y X3, el peso molecular de POLYOX (X1) es el factor que más influye en la respuesta, lo cual se comprueba con el valor de su coeficiente mostrado en la ecuación C (17.58), ya que este es el valor mayor. En base a los signos de los coeficientes, se ve que la relación entre Y4 y X1 es inversa (signo negativo), lo que significa que al utilizar el POLYOX de menor peso molecular se va a aumentar el porcentaje de fármaco liberado en 12 hrs. Se puede observar en este gráfico que cuando ambos factores (X1 y X3) se encuentran en sus niveles bajos el porcentaje de liberación de teofilina a las 12 hrs aumenta, esto debido a que al aumentar la concentración de Carbopol por comprimido, la capa de gel en la interface núcleo-agua aumenta en espesor, lo que da como resultado una disminución de fármaco liberado después de 12 hrs, y es por esta razón que si se disminuye la cantidad de Carbopol utilizada en la formulación se favorecerá la liberación del fármaco de la matriz. [11] Por otra parte al utilizar el POLYOX de menor peso molecular se favorece la liberación del fármaco de la matriz dado que se disminuye la concentración del polímero y existe una mayor movilidad del fármaco a través de la red de éste.

La respuesta que se está evaluando es el porcentaje de teofilina liberado en 12 hrs, las matrices hidrofílicas de Teofilina fueron formuladas para 12 horas de duración, y como se sabe las matrices hidrofílicas son utilizadas para lograr un efecto prolongado del fármaco (liberación prolongada) ya



que se modula la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica. La liberación del fármaco dependerá en gran medida de la difusión que tenga a través de la red formada por el gel, así como también de la capacidad de erosión de la matriz. [21] Es por esta razón que los factores que más afectan a esta variable de respuesta son el peso molecular de POLYOX así como la cantidad de Carbopol utilizada en la formulación.

Al tener matrices hidrofílicas se está formulando sólidos de liberación prolongada, por lo que es deseable que el porcentaje de fármaco liberado en 12 hrs sea del 100%.

Para poder determinar los niveles en los que se tiene que trabajar estos efectos principales y dar como resultado una respuesta deseable se utiliza el gráfico de superficie de respuesta en contornos, que se muestran en el gráfico 41b. Como se desea obtener un porcentaje liberado de teofilina del 100% a las 12 horas, se debe de ir al área indicada para este valor, la cual se encuentra indicada en color rojo, en esta área del gráfico se debe de consultar que niveles de cada factor están contenidas en este rango para obtener una liberación de aproximadamente el 100 % de Teofilina. Con ayuda de la gráfica de contornos de la superficie se puede determinar los niveles en los que se puede trabajar a los factores para obtener el tiempo de liberación al 100% deseado.

Un último análisis importante que se debe de llevar a cabo en este tipo de diseños experimentales es el análisis del gráfico de probabilidad normal para los efectos. La grafica de probabilidad normal gráfica a los efectos para determinar si siguen una distribución normal, si los efectos se rigen por esta distribución al graficarlos tienden a quedar alineados en una línea recta.

Este tipo de gráfico va a identificar a los factores importantes y los factores despreciables, todos los efectos que se ajusten a la línea recta en el gráfico de probabilidad normal serán los efectos despreciables o los que no afectan de forma significativa a la respuesta y aquellos efectos que no se ajusten y queden separados de la línea recta corresponderán a los efectos importantes o significativos. A continuación se muestra el gráfico de probabilidad normal para el porcentaje liberado de teofilina en 12 horas.

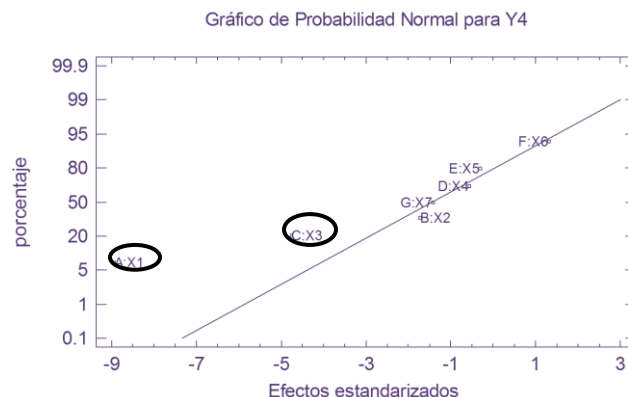


Gráfico 42: Gráfico de probabilidad normal para Y4

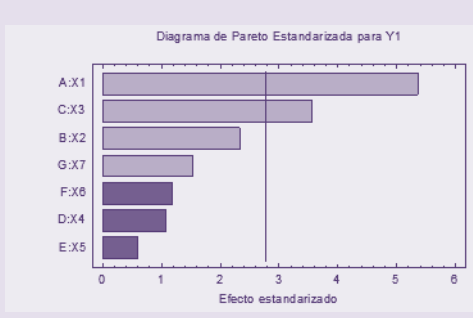
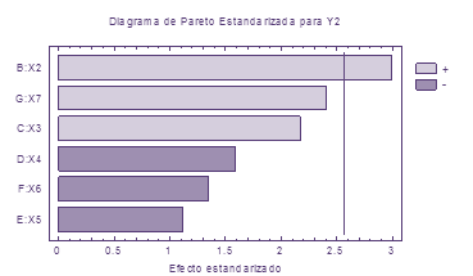
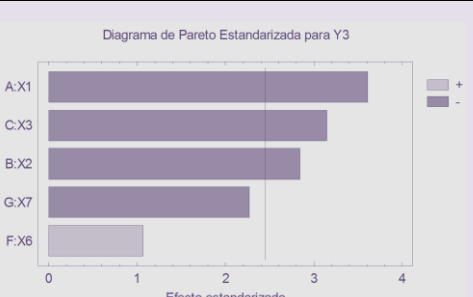
Como se puede observar en el gráfico 42 los efectos significativos son X1 y X3 dado que estos son los puntos que más se alejan de la línea, con esto se puede comprobar lo antes analizado en la ecuación del modelo y el gráfico de efectos principales. Los factores que tuvieron un efecto significativo sobre la respuesta porcentaje de fármaco liberado en 12 hrs, en orden de importancia son: peso molecular POLYOX (X1) y cantidad de Carbopol (X3).



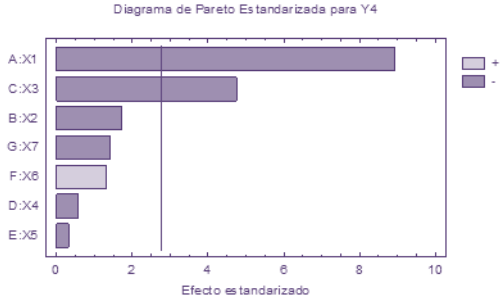
4.2.1.10 Discusión

Como se indicó el objetivo del estudio fue cribar el efecto que presentaban siete factores sobre la liberación de teofilina de matrices hidrofílicas, para ello se utilizó un diseño de cribado Plackett-Burman, tomando como factores el peso molecular de POLYOX (X1), la cantidad de POLYOX (X2), la cantidad de Carbopol (X3), la cantidad de Lactosa (X4), la cantidad de NaCl (X5), la cantidad de ácido cítrico (X6) y la fuerza de compresión (X7). El análisis del diseño Plackett-Burman arrojó los siguientes resultados:

Tabla 40: Resultados obtenidos en el diseño Plackett-Burman para la evaluar la liberación de Teofilina de matrices hidrófilas.

Respuesta	Efecto significativo	Modelo determinado	R ²	Error relativo (%)
Tiempo de liberación al 50% (Y1)		$Y1 = 9.10833 + 2.32 * X1 + 1.00 * X2 + 1.54 * X3 - 0.45 * X4 - 0.25 * X5 - 0.50 * X6 + 0.65 * X7$	80.35	12.84
Valor de n (Y2)		$Y2 = 0.69 + 0.04 * X2 + 0.03 * X3 - 0.02 * X4 - 0.01 * X5 - 0.019 * X6 + 0.034 * X7$	63.35	7.17
Liberación de Teofilina en 6 horas (Y3)		$Y3 = 42.2 - 12.56 * X1 - 9.9 * X2 - 10.95 * X3 + 3.71 * X6 - 7.9 * X7$	74.56	15.14



Respuesta	Efecto significativo	Modelo determinado	R ²	Error relativo (%)
Liberación de Teofilina en 12 horas (Y4)		$Y4 = 66.21 - 17.58*X1 - 3.38*X2 - 9.36*X3 - 1.11*X4 - 0.61*X5 + 2.6*X6 - 2.78*X7$	90.315	14.04

El factor cantidad de Carbopol (X3) es el factor crítico debido a que ejerce un efecto importante sobre todas las variables de respuesta estudiadas, como se observa en la tabla 40 este factor es significativo en todas las respuestas y afecta en mayor proporción a las respuestas Y1, Y3 y Y4. En las ecuaciones del modelo presentadas en la Tabla 40 se puede observar que los factores significativos en todas las variables de respuestas son el factor X1, X2 y X3, dependiendo de la variable de respuesta es la forma en que estos factores afectan es decir el factor X3 que es el factor crítico en las respuestas Y1 y Y3 afecta de forma directa (signo positivo), lo que significa que al aumentar la cantidad de Carbopol que se utilice en la formulación se aumenta la variables de respuesta estudiada, por otra parte para las variables de respuesta Y3 y Y4 el factor X3 afecta de forma inversa (signo negativo), lo que significa que al disminuir la cantidad de Carbopol utilizada en la formulación aumenta la respuesta.

Con respecto a lo antes mencionado el factor cantidad de Carbopol es el factor crítico al afectar de forma significativa a todas las variables de respuesta esto se debe a que el Carbopol es un polímero que forma gel, el cual se compone de partículas hinchadas estrechamente empaquetadas que retrasan la liberación del fármaco de las matrices; cuando se aumenta la cantidad de Carbopol la capa de gel aumenta de espesor y como consecuencia se tiene una liberación lenta de Teofilina. [11] Para tener respuestas deseadas se debe de utilizar al factor cantidad de Carbopol (X3) en su nivel más bajo es decir de ser necesario no se debe de utilizar Carbopol en la formulación ya que si se utiliza en alta concentración se disminuirá la cantidad de fármaco liberada a las 6 y 12 horas, y aumentara el valor de [n] haciendo que se tenga mecanismos anómalos de liberación, también se aumentara el tiempo de disolución para tener el 50% de fármaco disuelto pudiendo exceder las 6 horas.

Ahora bien en orden de significancia el factor peso molecular de POLYOX es el segundo factor que ejerce un efecto importante sobre las variables de respuesta afectando a tres de estas, las cuales son Y1, Y3 y Y4. El factor peso molecular de POLYOX afecta de forma directa (signo positivo) a la respuesta Y1, es decir al utilizar el POLYOX de peso molecular más alto se aumenta la variable de respuesta, para las respuestas Y3 y Y4 afecta de forma inversa, es decir al utilizar el POLYOX de bajo peso molecular las variables de respuesta aumentan. El efecto del peso molecular sobre la



liberación de teofilina puede explicarse de la siguiente manera, al entrar en contacto el polímero con el medio acuoso, este se hincha dando como resultado la disminución de la concentración de polímero y una mayor movilidad del fármaco. A nivel molecular las cadenas del polímero se entrelazan, separan y modifican su configuración de entrelazamiento. Con el aumento del peso molecular del polímero, el grado de entrelazamiento del fármaco en el polímero aumenta [11], es por ello que para la variable de respuesta tiempo de liberación al 50% (Y1) se debe de utilizar el polímero de mayor peso molecular para que el fármaco no se libere tan rápido y se tenga en 6 horas al menos 50% de fármaco liberado. En cuanto a las variables de respuesta porcentaje liberado de fármaco a las 6 y 12 horas (Y3, Y4) también se recomienda usar el POLYOX de mayor peso molecular ya que si se utiliza el POLYOX de bajo peso molecular el grado de enmarañamiento del fármaco disminuye haciendo que el fármaco se libere más rápido, lo cual no es recomendable ya que se están formulando matrices hidrofílicas de liberación prolongada.

Y por último el tercer factor en orden de importancia que afecta de manera importante a las variables de respuesta es el factor cantidad de POLYOX (X2), que afecta a las variables de respuesta Y1, Y2 y Y3. Afecta de forma directa (signo positivo) a Y1 y Y2, es decir al utilizar más cantidad de POLYOX las variables de respuesta aumentan, para el factor Y3 afecta de forma inversa (signo negativo) lo que nos indica que al utilizar menos cantidad de POLYOX la variable de respuesta aumentara. Al aumentar la cantidad de POLYOX aumenta el número de enredo de las cadenas del polímero y, por consiguiente el fármaco queda atrapado dentro de la red de polímero, lo que causa un retraso en la difusión del fármaco desde la matriz.[11] Para la respuesta tiempo de liberación al 50% (Y1) se debe de usar el nivel más alto del factor que son 300 mg de POLYOX para asegurar que la liberación del fármaco no sea rápida y tener un tiempo de 6 horas en donde se libere el 50% de Teofilina, de la misma manera se debe de utilizar esta cantidad de POLYOX para tener un porcentaje de teofilina liberado del 50-60%. En cuanto a la respuesta valor [n] (Y2) se debe de utilizar cantidades bajas de POLYOX ya que se observó que al aumentar la cantidad de POLYOX se aumenta el valor [n] por lo que se tienen mecanismos anómalos de liberación.

Del análisis de los residuales se comprueba que si se cumplen los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad, para las cuatro respuestas, lo que indica que los modelos utilizados se adecuan a los datos obtenidos en las variables de respuesta (Y1-Y4), además el máximo porcentaje de error que se puede tener al utilizar los modelos para explicar la variabilidad en los datos en el tiempo de disolución al 50%, el valor de n , y los porcentajes de fármaco disueltos a las 6 y 12 horas es de 12.84, 7.17, 15.14 y 14.04% respectivamente. Como se puede observar la capacidad predictiva de los modelos no es buena debido a que este tipo de diseño experimental se utiliza solo para cribar los efectos estudiados, una vez que se seleccionan los que afecten de manera significativa a la respuesta entonces se escoge otro tipo de diseño dependiendo del tipo de factores y en este diseño se puede comprobar la probabilidad del modelo con que se estudien estos efectos.

Los valores de R cuadrada también son indicativos de que los modelos son probables, se puede observar en el análisis estadístico que para las respuestas Y2 y Y3 se tomaron los modelos reducidos, es decir los modelos que solo contenían los factores significativos, mientras que para Y1 y Y4 se tomaron los modelos completos que incluía aquellos factores no significativos dado que se tenía un valor más alto de R cuadrada y al no tomar todos los efectos en el modelo reducido, se volvía no probable, en la tabla 34 se muestra los valores obtenidos para R cuadrada, lo que indica que todos los modelos son probables.



4.2.1.11 Conclusiones

- 📄 El diseño de Plackett-Burman sirvió para cribar a los 7 factores estudiados, obteniendo que solo 3 de estos tiene un efecto significativo sobre las variables de respuesta, en orden de importancia son: Cantidad de Carbopol (X3), peso molecular de POLYOX (X1) y cantidad de POLYOX (X2).
- 📄 Se obtuvieron modelos probables que explican la variación en los datos obtenidos experimentalmente para el tiempo de liberación al 50%, el valor de n, y los porcentajes de fármaco disuelto a las 6 y 12 horas.
- 📄 El factor cantidad de Carbopol (X3) es el factor crítico debido a que ejerce un efecto importante sobre todas las variables de respuesta estudiadas
- 📄 Se verificó el cumplimiento de los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad de los residuales para el tiempo de liberación al 50%, el valor de n, y los porcentajes de fármaco disuelto a las 6 y 12 horas.
- 📄 Para modular tanto la cantidad y velocidad de liberación del fármaco de las matrices hidrófilas de teofilina se utiliza solo POLYOX ya que si se utilizan ambos polímeros (POLYOX-Carbopol) se tendría una liberación pobre de fármaco.
- 📄 Aplicando de manera correcta los métodos estadísticos y sabiendo utilizar el software estadístico estaremos seguros de la veracidad y validez de los resultados.



Capítulo 5:

Metodología superficie-
respuesta de segundo orden

“Diseños Compuesto Central y
Box-Benhken”

5. Metodología superficie-respuesta de segundo orden “Diseños Compuesto Central y Box-Benhken”

5.1 Introducción a la Metodología Superficie-Respuesta

La metodología superficie-respuesta se refiere al conjunto de técnicas matemáticas y estadísticas que sirven para analizar y modelar problemas en los cuales la variable de respuesta se ve afectada por uno o más factores y en donde el objetivo principal es optimizar esta variable de respuesta.[12]

Este tipo de diseños son utilizados cuando se han hecho experimentos previos con los que no se obtienen las respuestas deseadas o bien cuando es necesario experimentar de manera secuencial hasta encontrar el nivel de mejora deseado. Si en una primera etapa de experimentación no se obtuvieron las respuestas deseadas es conveniente desplazar la región experimental, o bien explorarla en forma detallada. La *región experimental* se define como el espacio delimitado por los niveles de experimentación utilizados para cada factor, si se desea explorar la región actual se emplean los niveles actuales de operación para cada factor, en el caso que se desee desplazar la región experimental los valores de los niveles de operación se incrementan y disminuyen en una cantidad determinada. Por otra parte en los diseños de superficie-respuesta se utiliza también el término *región de operabilidad* que son las condiciones en donde el equipo o proceso puede ser operado. En la metodología superficie-respuesta es importante tener presentes tanto la región de operabilidad como la región experimental ya que las condiciones óptimas de operación pudieran localizarse en cualquier punto de la región de operabilidad así como dentro y fuera de la región experimental. [13]

La metodología superficie-respuesta permite encontrar las condiciones óptimas de operación del proceso, estas condiciones óptimas son aquellas que dan por resultado los valores óptimos de las características de calidad del producto. [13]

La metodología superficie-respuesta tiene como objetivo principal determinar el punto óptimo por lo que se requiere realizar una estrategia más completa en la que se realicen varios experimentos en forma secuencial y se usen otras técnicas de análisis diferentes a las antes utilizadas en los Diseños factoriales o Plackett-Burman. En los capítulos anteriores (capítulo 3 y 4) se estudiaron diseños experimentales en donde se encontraba la mejor combinación de los niveles de los factores estudiados en el estudio experimental es decir se encontraba el mejor tratamiento. La diferencia que existe entre este tipo de diseños experimentales y la metodología superficie-respuesta, es que los diseños Factoriales dan como resultado el *mejor tratamiento* de entre todos los que se prueban durante el estudio, en cambio la metodología superficie-respuesta nos da como resultado la mejor combinación posible en toda la región de operabilidad también llamado el *punto óptimo*.

En la Figura 57 se presenta la diferencia entre el punto óptimo y el mejor tratamiento:



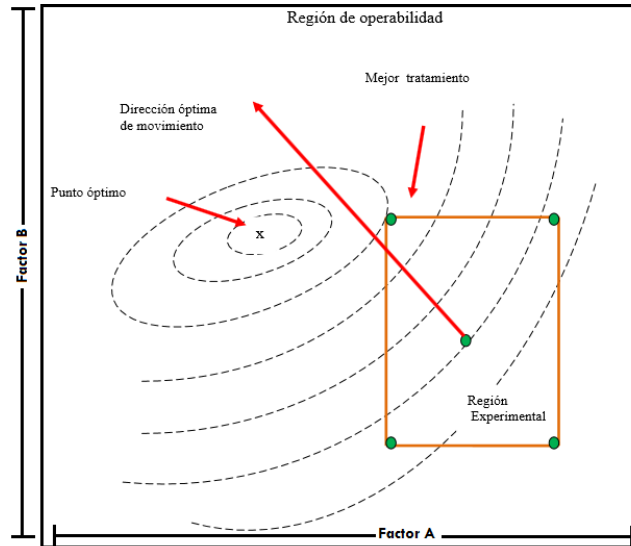


Fig. 57: Mejor tratamiento y punto óptimo, región experimental y de probabilidad. [13]

En la figura 57 se puede muestra la diferencia entre el punto óptimo y el mejor tratamiento, como se observa el punto óptimo se encuentra fuera de la región experimental, en base a lo antes mencionado el mejor tratamiento será el punto en donde las combinaciones de los niveles de los factores se acerque más al punto óptimo. En el caso de la figura 58 para llegar al punto óptimo se debe de desplazar la región experimental hacia arriba es decir se debe de incrementar los niveles de operación, para ello se debe de correr otro diseño experimental en el que se abarque al punto óptimo y permita estudiar los efectos de curvatura. [13]

5.2 Aspectos de la metodología Superficie-Respuesta

Toda metodología de superficie-respuesta implica tres aspectos los cuales son: diseño, modelo y técnica de optimización. El *diseño* implica la aplicación de los diseños experimentales particularmente aquellos que sirven para ajustar un modelo de regresión lineal múltiple también conocido como diseño de superficie de respuesta. El diseño en la metodología superficie-respuesta se basa en el conocimiento de la ubicación del punto óptimo y el modelo que se quiere ajustar. Ahora bien el aspecto *modelo* se refiere a la ecuación matemática que relaciona la variable de respuesta con los factores estudiados, y por último la *optimización* que son las técnicas matemáticas que se van a aplicar para explorar el modelo a fin de obtener la información necesaria del punto óptimo.[13]

La metodología de superficie de respuesta se lleva a cabo en tres etapas para llegar al punto óptimo; estas etapas son:

- I. Cribado: esta etapa se utiliza al optimizar un proceso en el cual se tienen que estudiar varios factores ($k \geq 6$), para ello se utiliza un diseño en el cual se puedan estudiar más de 6 factores que influyan sobre una o más variables de respuesta, en este tipo de diseños se identifican solo aquellos factores que tienen una mayor influencia sobre la respuesta. Un ejemplo de este tipo de diseños es el Diseño Plackett-Burman (véase capítulo 4).



- II. Búsqueda de primer orden: esta etapa se utiliza si se tienen que estudiar pocos efectos ($k \leq 5$) que influyan sobre la variable de respuesta, para ello se utilizan diseños de primer orden (solo estudian efectos lineales) que permitan detectar la presencia de curvatura. [13] Algunos diseños que pueden correrse son Diseños factoriales completos (véase capítulo 3) o fraccionados con repeticiones al centro.
- III. Búsqueda de segundo orden: esta etapa se utiliza cuando se ha detectado la presencia de curvatura en algún factor, para analizarlo de manera correcta se utiliza un diseño de segundo orden que caracteriza la superficie y modela la curvatura. Con el modelo ajustado se determinan las condiciones óptimas (punto óptimo) de operación del proceso.[13] Los diseños que se utilizan en esta etapa son los que se detallaran a lo largo de este capítulo, diseños Compuesto Centrado y diseños Box-Benhken.

5.3 Modelo de segundo orden

En los diseños experimentales de superficie de respuesta se deben de ajustar los datos experimentales a un modelo. Los modelos que se utilizan en este tipo de diseños son el modelo de primer orden y el modelo de segundo orden, siendo de importancia para el presente capítulo solo los modelos de segundo orden.

Los modelos de segundo orden van a estudiar efectos de curvatura, con este modelo se pretende caracterizar mejor la superficie y modelar la curvatura, para determinar las condiciones en donde se encuentra el punto óptimo.[13]

A continuación se presentan los gráficos de superficie de respuesta en los cuales se puede observar la diferencia entre un modelo de primer orden (efectos lineales) y un modelo de segundo orden (efectos de curvatura).

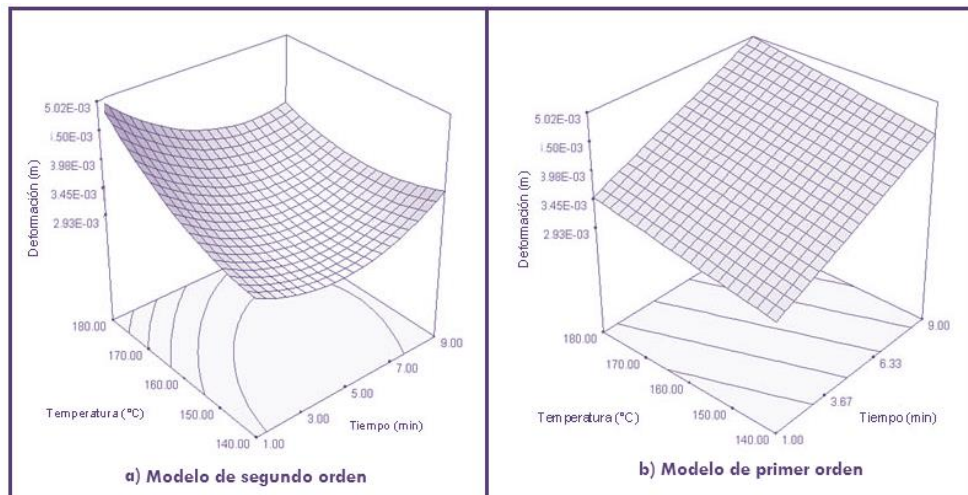


Fig. 58: Gráficos de superficie de respuesta descrita para un modelo de primer orden y un modelo de segundo orden. [22]

Como se puede observar en la Figura 58a se representa un modelo de segundo orden, en este se ve muy marcado el efecto de curvatura que presentan ambos factores, la forma que tome la superficie va a depender de los signos y magnitudes de los coeficientes. En la figura 58b se representa un modelo de primer orden y se puede observar que la superficie es plana, este tipo de



gráfico es el que se ha analizado en los ejemplos de los capítulos 3 y 4 en donde se estudiaron efectos lineales.

Como se aprecia en la figura 58 a y b en la parte inferior de los gráficos se encuentran graficados los contornos de los factores esto debido a que nos sirven para una mejor interpretación de estos gráficos tridimensionales. En los gráficos de contorno de la figura 58a y b se aprecia de igual forma cuando se tienen efectos de curvatura y cuando los efectos de los factores son lineales.

Todos los modelos de segundo orden deben de tener al menos tres niveles para cada factor, esto con el fin de estimar el efecto de curvatura de cada factor. También es deseable que este tipo de diseños cumplan con las propiedades de rotabilidad, ortogonalidad y/o precisión uniforme, todas estas propiedades tienen que ver con la estimación del modelo.

La *rotabilidad* se refiere a la precisión de las predicciones de la ecuación cuadrática; un diseño rotable es aquel en el que su grafica de contornos tendrá forma de círculos concéntricos alrededor del centro del diseño (punto óptimo) y la respuesta estimada sobre un punto va a depender de la distancia de este punto hacia el centro del diseño y no de la dirección en la que se encuentra. Ahora bien la *variación uniforme* se refiere a que la precisión en las predicciones en la parte media y la de las orillas del diseño es la misma. [23] Y por último la *ortogonalidad* se refiere a la independencia entre las columnas de la matriz del diseño que hacen que los coeficientes del modelo no estén correlacionados.[13]

5.4 Técnicas de Optimización

Como se explicó anteriormente los diseños experimentales de superficie de respuesta ajustan los datos a un modelo, los modelos que se utilizan en la metodología superficie-respuesta sin polinomios, teniendo k factores el modelo de segundo orden está dado por:

$$Y = \beta_0 + \beta_i X_i + \beta_{ii} X_i^2 + \beta_{ij} X_i X_j + \varepsilon$$

Una vez que se tiene el modelo de segundo orden ajustado se analiza la superficie del modelo para encontrar la combinación de los niveles en que los factores den por resultado un valor óptimo de la respuesta o bien para determinar la dirección óptima la que se debe de llevar el experimento. Todo modelo de segundo orden debe de explicar el 70% del comportamiento de la respuesta en términos de la R cuadrada ajustada, si la R cuadrada ajustada calculada en el ANOVA del modelo tiene valores menores al 70% no se recomienda utilizar este modelo para optimización.

Las técnicas de optimización que se utilizan son tres y dependen del tipo de modelo ajustado, estas son:

1. Escalamiento ascendente (para modelos de primer orden)
2. Determinación del punto estacionario (para modelos de segundo orden)
3. Análisis de cordillera (para modelos de segundo orden)

En el presente manual solo son de importancia las técnicas de optimización para modelos de segundo orden, y se utilizara solo la técnica de: determinación de punto estacionario, para optimizar las respuestas de los ejemplos del capítulo, dado que el análisis de cordillera solo se realiza en el caso de que no se encuentre la superficie de respuesta deseada. [13]



5.4.1 Determinación del Punto Estacionario.

El punto estacionario es un punto en el espacio de los factores en donde la superficie tiene un máximo, el punto estacionario es justo el punto en donde se ubica ese máximo, este debe de encontrarse dentro de la región experimental.

Para encontrar el punto estacionario, se hace usando una notación matricial para el modelo de segundo orden, utilizando las siguientes ecuaciones se puede calcular el punto óptimo:

$$X_0 = -\frac{1}{2}B^{-1}b \text{ ----- (1)}$$

En donde:

b= términos lineales del modelo de segundo orden.

B= términos cuadráticos y de interacción del modelo de segundo orden.

$$Z_i = \frac{X_i(Z_H - Z_L) + (Z_H + Z_L)}{2} \text{ ----- (2)}$$

En donde:

X_i = X_0 calculado en la ecuación 1

Z_H = nivel alto del factor (+1)

Z_L = nivel bajo del factor (-1)

Ahora veamos a grandes rasgos como estimar el punto estacionario de un modelo de segundo orden, para empezar debemos de poner los valores de los coeficientes usando una notación matricial, esto de la siguiente forma:

$$b = \left. \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_x \end{bmatrix} \right\} \text{ Términos lineales del modelo} \quad B = \left. \begin{bmatrix} \beta_{1^2} & \beta_{12}/2 \\ \beta_{12}/2 & \beta_{2^2} \end{bmatrix} \right\} \text{ Términos cuadráticos e interacción dividida entre 2 del modelo}$$

Sustituyendo B y b por las matrices en la ecuación 1 el punto estacionario se calcula de la siguiente forma:

$$X_0 = -\frac{1}{2} \begin{bmatrix} \beta_{1^2} & \frac{\beta_{12}}{2} \\ \frac{\beta_{12}}{2} & \beta_{2^2} \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} X_1 \\ X_2 \end{bmatrix}$$

Hasta aquí tendríamos las coordenadas para encontrar al punto estacionario, sin embargo se necesitan decodificar estas coordenadas para obtener los valores reales que se requieren utilizar de los factores. La decodificación se realiza utilizando la ecuación 2. Cabe señalar que la resolución de la matriz para obtener las coordenadas del punto estacionario la hace automáticamente el programa estadístico Statgraphics Centurion XV® en la tabla de optimización, la obtención de esta tabla así como su análisis se explicara a detalle en el punto 5.6 diseños de Box-Benhken.



5.5 Diseños de Compuesto Central.

Los diseños de compuesto central se construyen en base a los diseños factoriales 2^k , donde los k factores admitan un nivel de prueba intermedio. Dado que los diseños de compuesto central se basan en diseños factoriales, también van a estimar efectos principales y de interacción. Cuando en un diseño factorial 2^k se agregue un tratamiento formado por la combinación del nivel intermedio de todos los factores, se tendrá entonces un diseño de compuesto central. A este tratamiento en donde se encuentra la combinación de los niveles intermedios de los factores, se le conoce como punto central, y es denotado como $(0,0,0)$ [13] Los diseños de compuesto central también incluyen un conjunto de puntos en los ejes, que son los tratamientos de los vértices denotados como $(-1, -1, -1)$ o $(1, 1, 1)$. Cabe mencionar que la combinación de los puntos centrales y los puntos en los ejes requiere de tres niveles de cada variable independiente, denotados por $-1, 0$ y $+1$. [23]

Los diseños de compuesto central (Fig. 59) se utilizan para estimar términos cuadráticos puros, esto al detectar la presencia de curvatura en al menos uno de los factores. El efecto de curvatura se refiere a los efectos cuadráticos de los factores denotados como A^2, B^2, \dots, n^2 . Los diseños de compuesto central también sirven para obtener grados de libertad adicionales para el error en el ANOVA. Cuatro o cinco repeticiones del punto central aumentarían el número de grados de libertad en el ANOVA, esto con el fin de estimar puramente los efectos estimados de cada factor.[13]

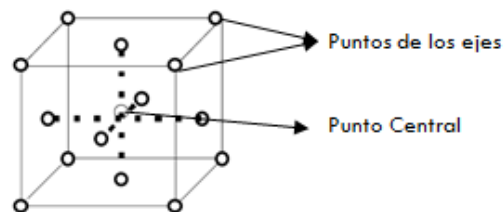


Fig. 59: Representación del Diseño de Compuesto Central. [23]

5.5.1 Ejemplo integrador: “Formulación y Optimización de comprimidos mucoadhesivos de liberación controlada de Atenolol usando la metodología de superficie de respuesta”[24]

El Atenolol es un β -bloqueador que se prescribe ampliamente para el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares, como lo son: la hipertensión, angina de pecho, arritmias e infarto al miocardio. Los comprimidos de liberación inmediata de Atenolol presentan una desventaja ya que con este tipo de comprimidos se dan fluctuaciones en los niveles de fármaco en plasma, lo que da como resultado la manifestación de efectos secundarios o bien la reducción de concentración de fármaco en el sitio receptor. Dado este problema que presentan los comprimidos de liberación inmediata, se han diseñado diversos sistemas de liberación controlada, como lo son las matrices hidrófilas.

En el presente estudio se formularon comprimidos mucoadhesivos de liberación controlada, los sistemas mucoadhesivos ofrecen varias ventajas sobre otros sistemas de liberación controlada, tales como la prolongación del tiempo de permanencia del fármaco en el sistema gastrointestinal (sitio de absorción), ya que estos sistemas están diseñados para dosificar en este sitio en específico. Los sistemas mucoadhesivos se mantienen fijos en el lugar donde se va a realizar la liberación y/o absorción del fármaco, y se les llama mucoadhesivos dado que se van a fijar en la capa de mucina




que recubre las membranas o bien en la membrana mucosa. Estos sistemas mucoadhesivos proporcionan una alta dosificación en la mucosa de absorción, lo que da como resultado un alto flujo de fármaco a través de la absorción del tejido.


Cierto es que las matrices hidrófilas se formulan a base de polímeros y la liberación del fármaco a partir de estas matrices hidrófilas se basa en la hinchazón equilibrada y la erosión del polímero. Al juntar matrices hidrófilas con un sistema mucoadhesivo resulta que los polímeros con los que se formula la matriz hidrófila aumenta la adhesión del fármaco en el mucus del sistema gastrointestinal, pudiendo ser este un sistema de administración más productivo, debido a la prolongación del tiempo de residencia del fármaco en el tracto Gastrointestinal.

Los comprimidos mucoadhesivos de Atenolol son formulados con tecnología relativamente más económica y menos complicada, en comparación con la que se tendría que utilizar para formular otros sistemas de liberación controlada como lo son los sistemas de liberación osmótica y transdérmica.

Los comprimidos mucoadhesivos de Atenolol se optimizaron utilizando un diseño de compuesto central (CCD), para llevar a cabo el diseño se investigó el efecto de 2 polímeros (Carbopol y CMC) sobre los parámetros de liberación de fármaco y la fuerza bioadhesiva. Se tiene como factores a los dos polímeros debido a que estos son polímeros bioadhesivos que establecen interacciones con la superficie biológica, logrando la liberación controlada del fármaco, depende de estos polímeros el grado de bioadhesión así como la liberación del fármaco desde el comprimido.[24]

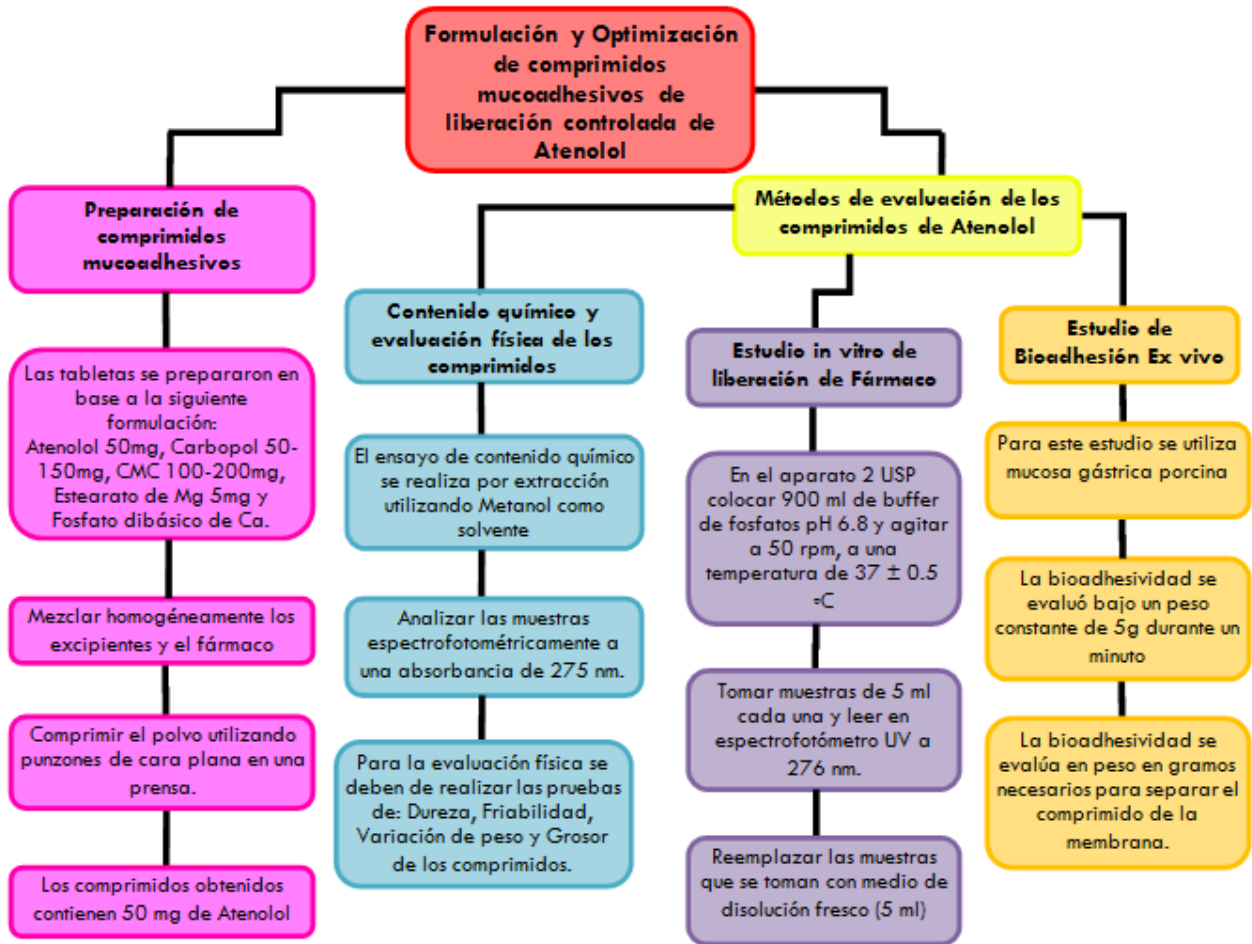
5.5.1.1 Objetivo y Planteamiento del problema.

-  **Objetivo:** diseñar comprimidos orales mucoadhesivos de liberación controlada de Atenolol y optimizar el perfil de liberación del fármaco y la bioadhesión usando la metodología de superficie de respuesta, en específico un diseño de compuesto central. Los comprimidos se prepararon por compresión directa y se evaluó la fuerza de bioadhesión y los parámetros de disolución in vitro

-  **Planteamiento del problema:** Desarrollar y optimizar comprimidos orales mucoadhesivos de liberación controlada de Atenolol optimizando la formulación en base a la cantidad de los polímeros Carbopol y CMC sódica.



5.5.1.2 Descripción del proceso



5.5.1.3 Factores de estudio.

Tabla 41: Factores y niveles involucrados en el diseño de Compuesto Central para los comprimidos mucoadhesivos de liberación prolongada de Atenolol.

FACTOR	FACTOR CODIFICADO	TIPO DE FACTOR	NIVELES USADOS PARA CADA FACTOR		
			-1	0	1
Cantidad de Carbopol (mg)	X1	cuantitativo	50	100	150
Cantidad de CMC(mg)	X2	cuantitativo	100	150	200



5.5.1.4 Variables de respuesta.

- Exponente de liberación (n).
- Porcentaje de fármaco liberado a las 18 horas.
- Porcentaje de fármaco liberado a las 24 horas.
- Tiempo de liberación al 50%.

5.5.1.5 Plan experimental.

- Tipo de diseño utilizado: Compuesto Central
- Hipótesis nula: el % de fármaco liberado después de 18 y 24 horas así como el tiempo de liberación al 50% y el exponente de liberación (n), no son afectados por las proporciones de los polímeros utilizados en la formulación.
- Hipótesis alterna:

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_1X_2 + b_4X_1^2 + b_5X_2^2 + b_6X_1X_2^2 + b_7X_1^2X_2 + \text{error}$$

El % de fármaco liberado después de 18 y 24 horas así como el tiempo de liberación al 50% y el exponente de liberación (n), son afectados de forma significativa por uno o más de los factores involucrados en el diseño de compuesto central.

La hipótesis alterna es el modelo matemático del diseño experimental, en este caso está es la forma en que se representa un modelo matemático para un Diseño de Compuesto Central. En donde *Y* es la variable de respuesta, *b₀* es la media aritmética de las respuestas de las 13 corridas; *b₁*-*b₇* son los coeficientes calculados a partir de los valores experimentales observados de *Y*, *X₁* y *X₂* son los niveles codificados de las variables independientes, los términos *X₁X₂* y *X₁²*, *X₂²* representan la interacción y los términos cuadráticos respectivamente.

5.5.1.6 Matriz experimental.

La matriz experimental para este ejemplo se muestra en la tabla 42:

Tabla 42: matriz experimental para el diseño de Compuesto Central.

Formulación	X1	X2	X1	X2	Y1	Y2	Y3	Y4
	No cod	No cod	Codificado	Codificado				
1	50	100	-1	-1	0.6672	98.24	99.41	3.71
2	50	150	-1	0	0.7238	93.2	99.68	7.32
3	50	200	-1	1	0.7789	91.98	99.03	8.05
4	100	100	0	-1	0.6877	99.13	99.93	4.77
5	100	150	0	0	0.8518	90.24	98.87	8.18
6	100	200	0	1	0.806	90.63	99.3	8.79
7	150	100	1	-1	0.7584	90.15	98.96	7.83
8	150	150	1	0	0.8547	86.54	96.63	9.32
9	150	200	1	1	0.8273	71.74	93.86	9.91
10	100	150	0	0	0.8646	92.96	99.41	8.14
11	100	150	0	0	0.845	88.99	97.98	8.16
12	100	150	0	0	0.8424	91.26	100.01	8.22
13	100	150	0	0	0.8552	89.28	99.25	8.2



5.5.1.7 Herramientas para el análisis.

- Programa estadístico: Statgraphics Centurion XV®
- Tipo de diseño: Diseño de Compuesto Central
- Resultados del análisis: utilizando el procedimiento de Modelos Lineales Generalizados se obtendrá el efecto de curvatura de cada factor y los coeficientes de la ecuación del modelo ajustado para explicar las variaciones obtenidas en cada respuesta.

5.5.1.8 Guía de uso para construir la matriz y realizar el análisis de un diseño de compuesto central utilizando el procedimiento de Modelos Lineales Generalizados en Statgraphics Centurion XV®

Creación de la matriz experimental:

Abrir el programa Statgraphics Centurion XV®, nos aparecerá la siguiente pantalla (Fig. 60):

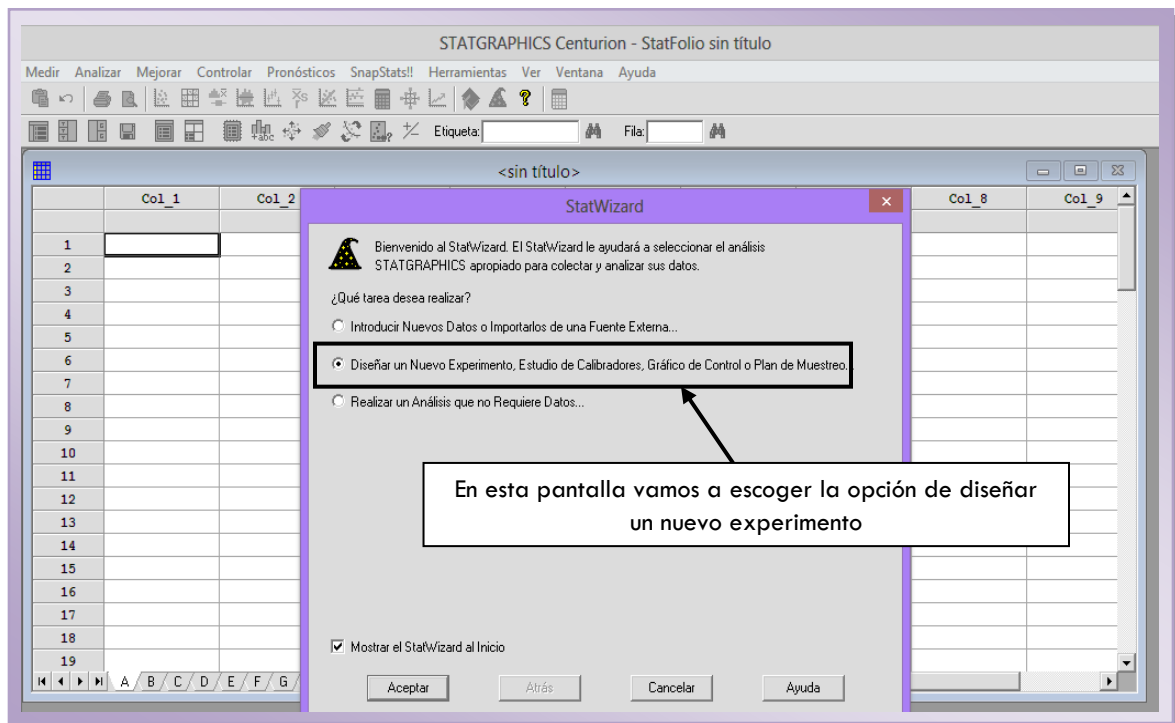


Figura 60: pantalla inicial de Statgraphics Centurion XV

Una vez que se escogió la opción de diseñar un nuevo experimento se da clic en aceptar y nos aparecerá la siguiente pantalla que se muestra en la figura 61:



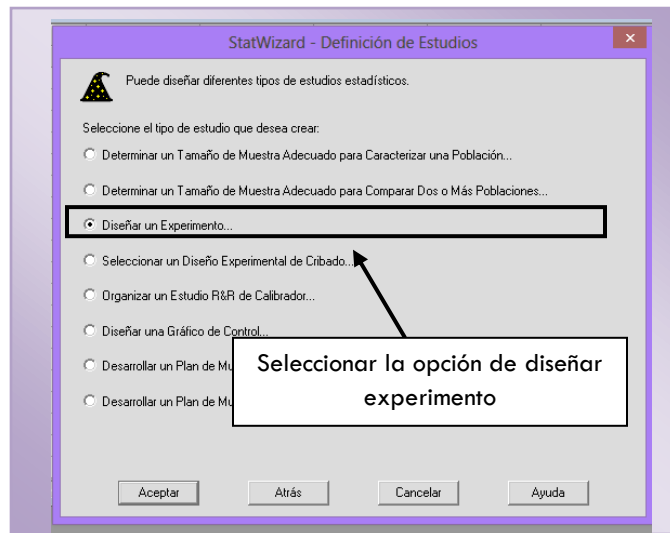


Figura 61: Elección del Diseño Experimental

Después de dar clic en aceptar, aparecerá otra pantalla en donde se escoge el tipo de diseño experimental que vamos a analizar, además de indicar las variables de respuesta y los factores implicados, para este ejemplo en particular se tienen 4 respuestas y 2 factores.

Se realizan los siguientes pasos de la figura 62 para crear nuestro diseño de Compuesto Central:

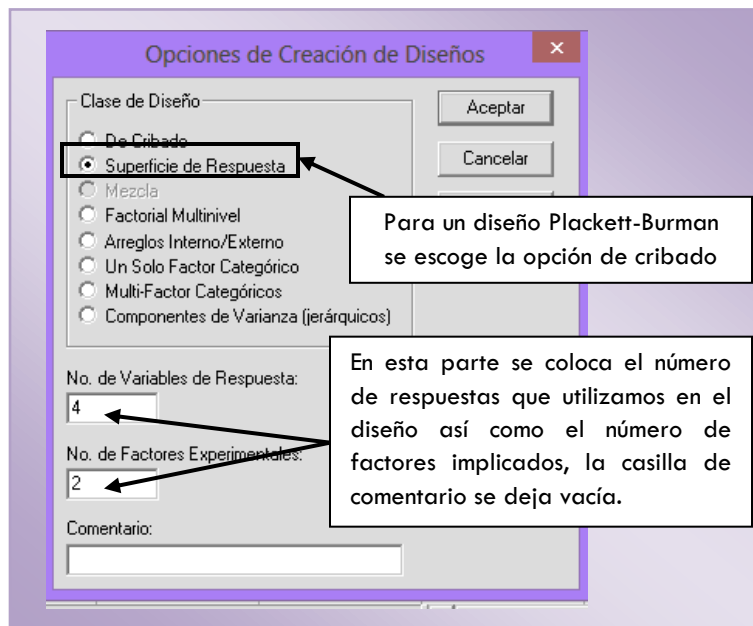


Figura 62: opciones para la creación del diseño de Compuesto Central.



Cuando se da clic en aceptar nos aparecerán las ventanas de las figuras 63 y 64 en donde hay que especificar el nombre tanto de los factores como de las respuestas. Los factores codificados son: cantidad de Carbopol (X1) y Carboximetilcelulosa (X2). Las variables de respuesta codificadas son: valor n (exponente de liberación) (Y1), porcentaje de fármaco liberado después de 18 horas (Y2), porcentaje de fármaco liberado después de 24 horas (Y3) y tiempo de liberación del fármaco al 50% (Y4).

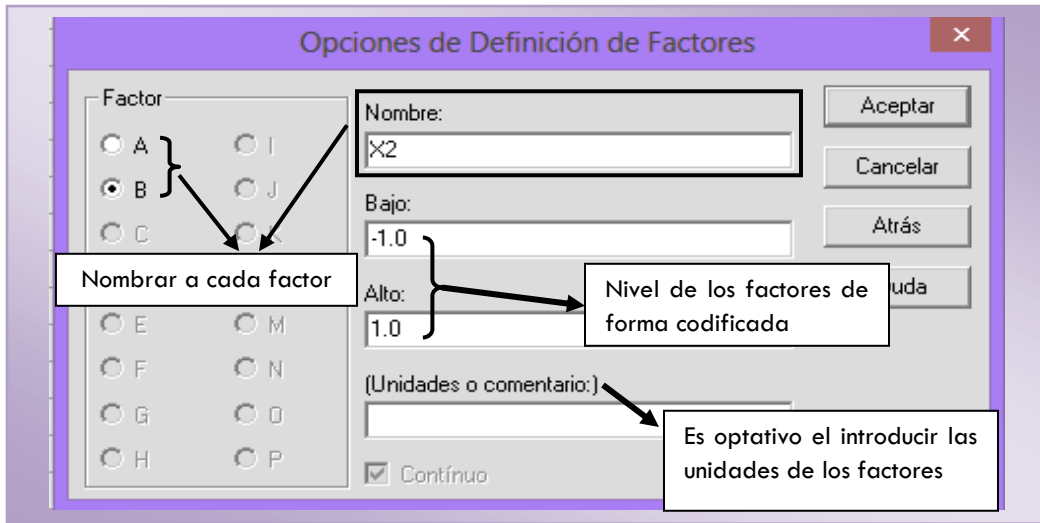


Figura 63: Nombramiento de los factores

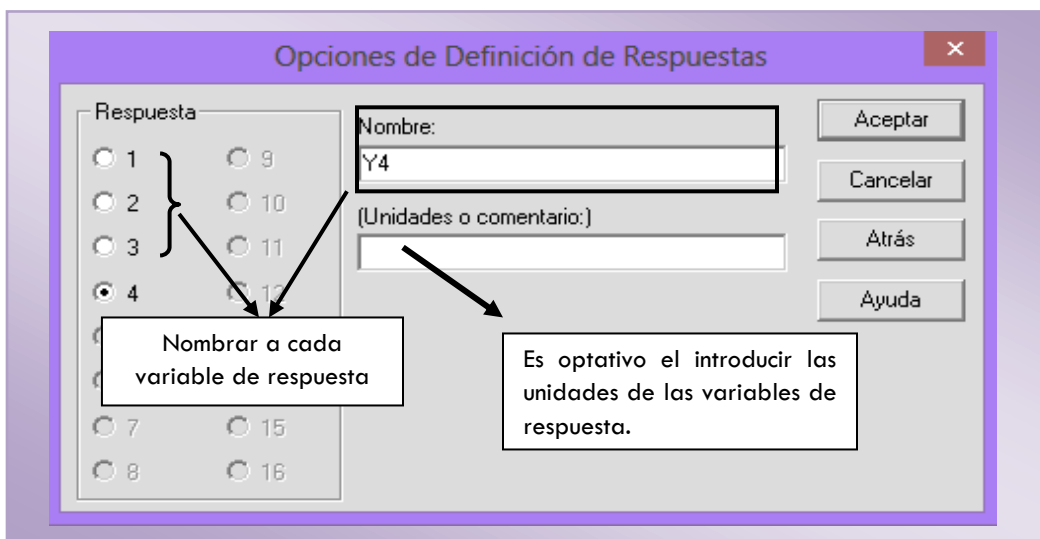


Figura 64: Nombramiento de las respuestas

Una vez que se nombran tanto a los factores como a las respuestas, se elige el tipo de diseño que vamos a utilizar, en este caso se utiliza un diseño Compuesto Central aleatorizado. A continuación en la figura 65 se muestra como escoger este diseño en Statgraphics.



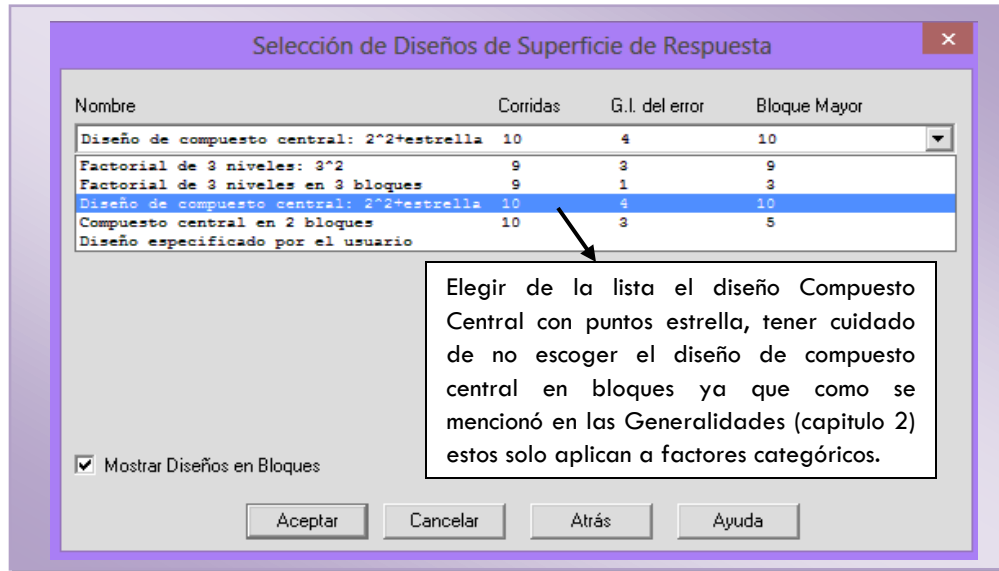


Figura 65: selección del diseño de Compuesto Central.

Dar clic en aceptar y nos aparecerá la ventana de la figura 66:

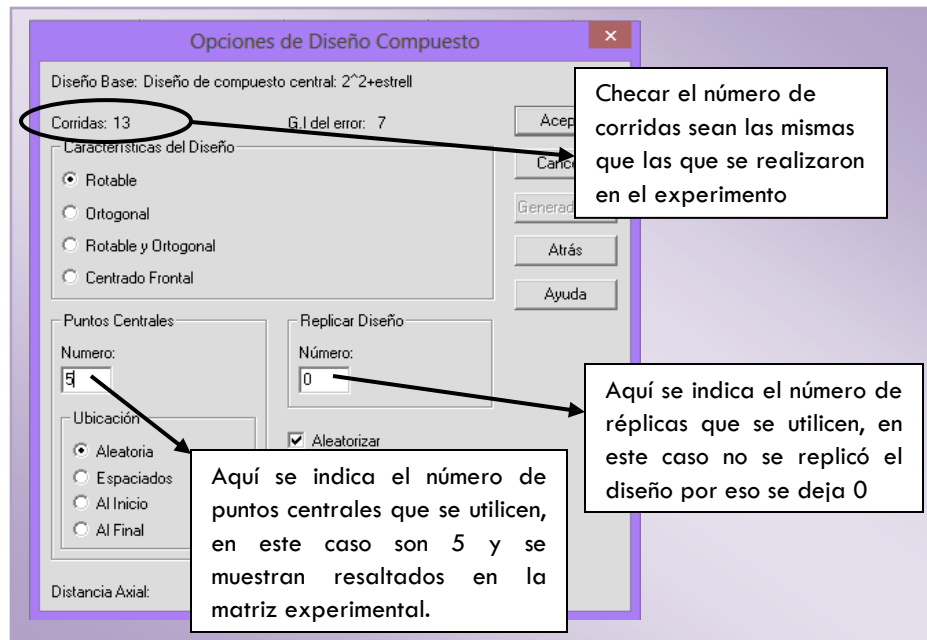


Figura 66: elección de opciones para el diseño Compuesto Central.

Como vemos en la figura 66 dentro de las opciones que se nos presentan es la de aleatorizar, como bien sabemos este es uno de los principios de los diseños experimentales y se debe aleatorizar para nulificar el efecto que puedan llegar a tener los factores no controlados o de ruido; es por esto que se escoge esta opción para llevar a cabo el diseño experimental. Una vez que se da clic en aceptar aparecerá la ventana de la figura 67:



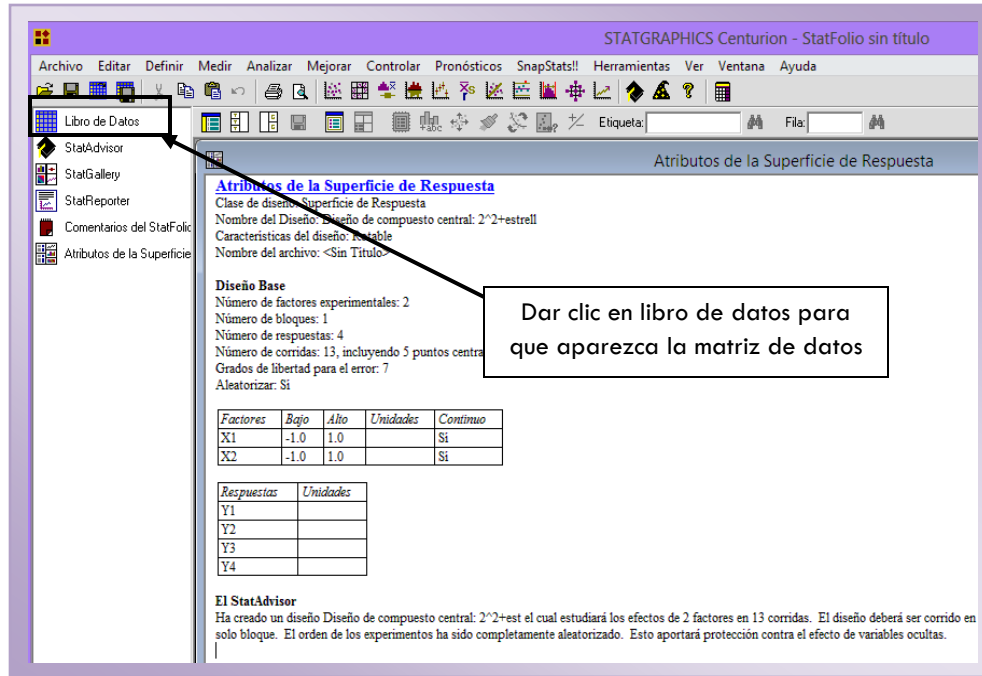


Figura 67: Matriz de datos en Statgraphics para el diseño compuesto central

Una vez que el programa proporciona la matriz experimental, se introducen los resultados experimentales obtenidos para cada variable de respuesta. Es recomendable cortar y pegar en la hoja de datos de Statgraphics la matriz que se diseñó en Excel, solo se introducirán a Statgraphics los factores codificados y los resultados obtenidos en las respuestas, de tal manera que la matriz quede como se muestra en la figura 68:

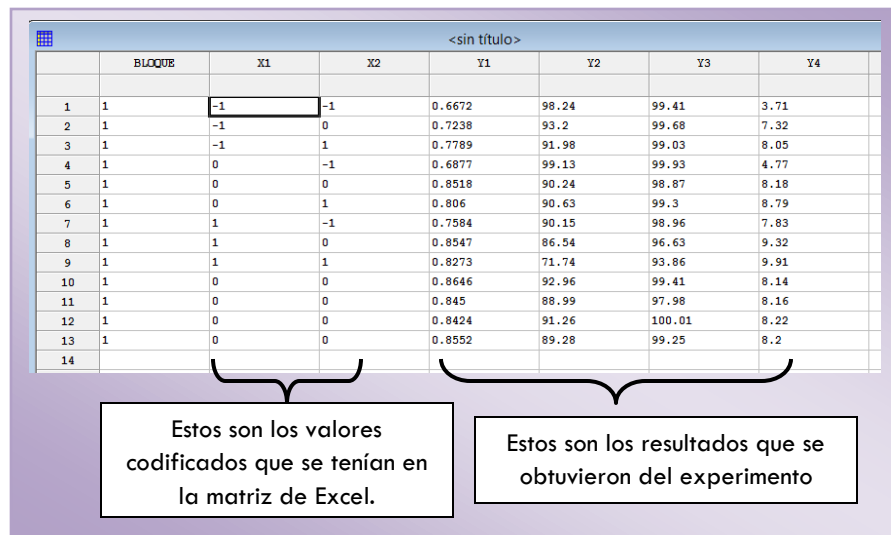


Figura 68: Matriz completa en Statgraphics para el diseño compuesto central.



📄 Análisis del diseño experimental por Modelos Lineales Generalizados:

Ya que se tiene la matriz experimental, se procede a realizar el análisis del diseño para cada variable de respuesta. En este caso se va a utilizar el procedimiento de Modelos Lineales Generalizados que se utiliza para construir un modelo estadístico que describe el impacto de uno o más factores sobre una o más variables de respuesta, los factores que pueden utilizarse para llevar a cabo el análisis por Modelos Lineales Generalizados pueden ser categóricos, numéricos, cruzados, anidados, fijos o aleatorios.

En este ejemplo se va a utilizar los Modelos Lineales Generalizados para llevar a cabo el análisis del diseño, esto debido a que el modelo estadístico que se ocupa en el artículo que se está analizando contienen términos que no pueden ser calculados si se analizan de forma tradicional, estos términos son las interacciones de los factores lineales con los factores cuadráticos. El modelo matemático que se requiere para el análisis es el siguiente:

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_1X_2 + b_4X_1^2 + b_5X_2^2 + b_6X_1X_2^2 + b_7X_1^2X_2 + \text{error}$$

Términos que no son calculados

Como se indicó anteriormente los diseños de compuesto central van a estimar efectos principales y de interacción así como términos cuadráticos puros esto al detectar la presencia de curvatura en al menos uno de los factores. El efecto de curvatura se refiere a los efectos cuadráticos de los factores denotados en el modelo matemático como como X_1^2 y X_2^2 , pero no estiman la interacción entre un efecto lineal con un efecto cuadrático, de esta circunstancia nace la necesidad de ocupar el procedimiento de Modelos Lineales Generalizados (GLM) para poder estimar estos efectos, esto se hace de la siguiente manera:

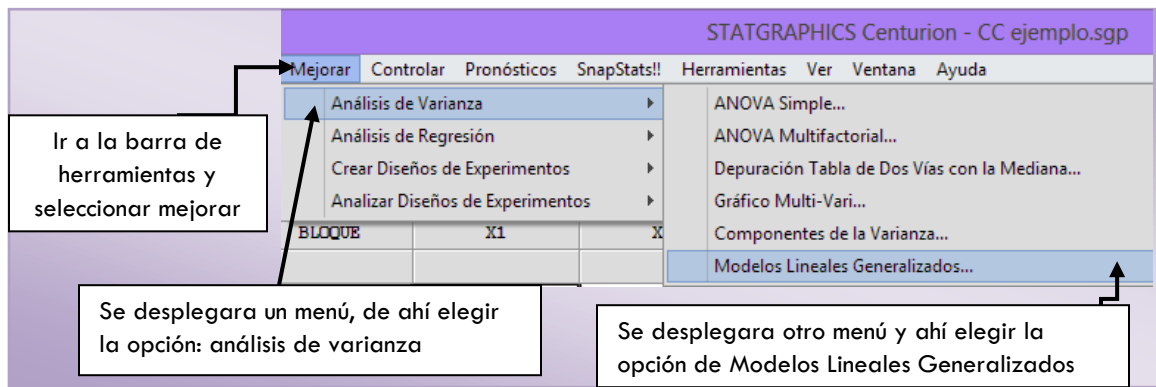


Figura 69: análisis del diseño experimental compuesto central

Una vez que se siguieron los pasos de la figura 69 se abrirá la siguiente ventana, en donde se deben de especificar las variables dependientes (variables de respuesta) así como las variables independientes (factores) los cuales son cuantitativos que se van a ocupar para los GLM, esto se hace como se muestra en la figura 70:



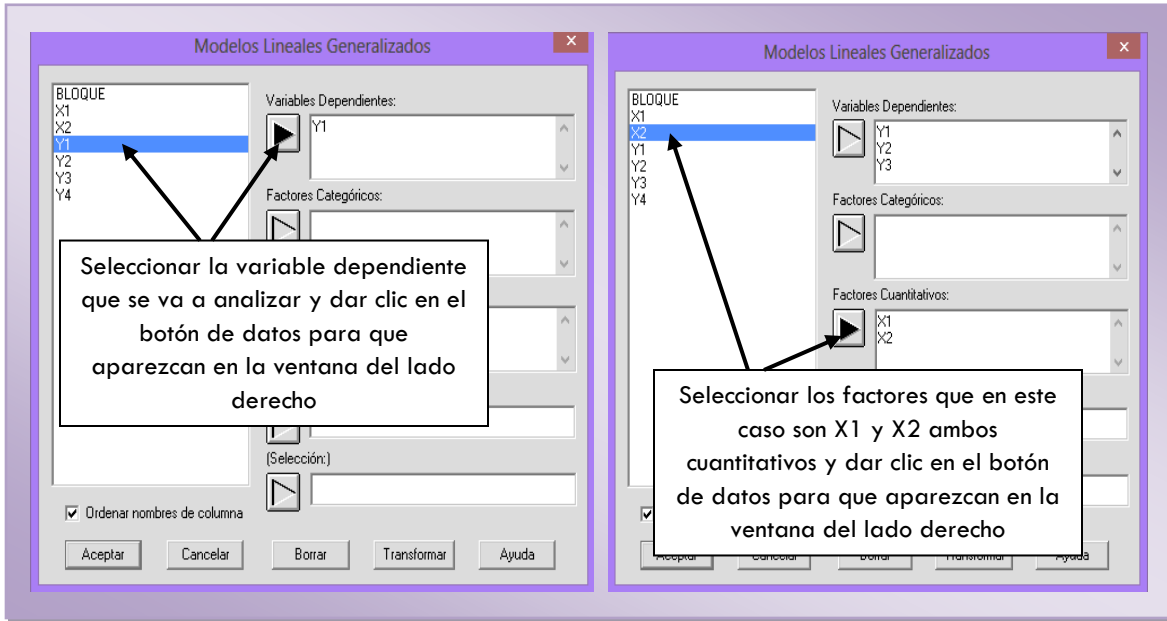


Figura 70: Selección de las variables dependientes e independientes para los Modelos Lineales Generalizados.

En cuanto se dé clic en aceptar se abrirá la ventana en donde se debe de especificar el modelo que será ajustado a los datos, del lado derecho de la ventana se encontraran los factores que tienen asignada una letra A para X1 y B para X2; del lado izquierdo se encuentran los efectos, en este lado de la ventana es en donde se debe de especificar los efectos principales, las interacciones y los efectos cuadráticos.

- 📄 Efectos principales: se introduce la letra como tal A o B
- 📄 Interacciones: se introduce el término tal como A*B
- 📄 Efectos cuadráticos: se introduce tal como A*A o B*B
- 📄 Interacciones efecto lineal con efecto cuadrático: se introduce tal como A*B*B o B*A*A

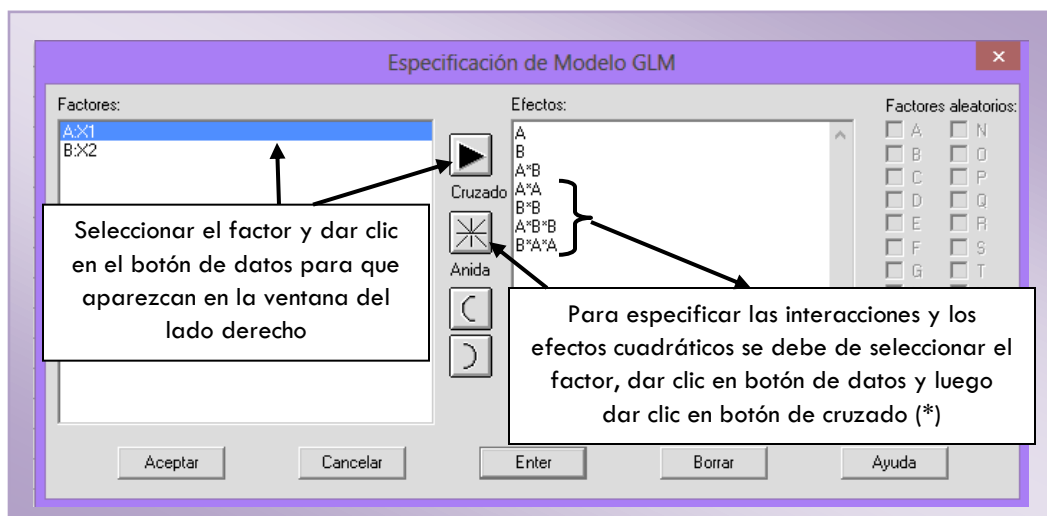


Figura 71: especificación del modelo para GLM



En cuanto se da clic en aceptar aparece el análisis del experimento, en el cual se elegirán las siguientes opciones de tabla: el resumen del análisis, los coeficientes del modelo, y la tabla de reportes. Por otra parte también se tienen que elegir opciones de gráficas, dentro de las cuales solo elegiremos: el gráfico de medias, gráfico de superficies, el gráfico de contorno, gráfico de observado contra predicho y gráfico de residuos. Para elegir estas opciones lo hacemos como se muestra en las figuras 72 y 73:

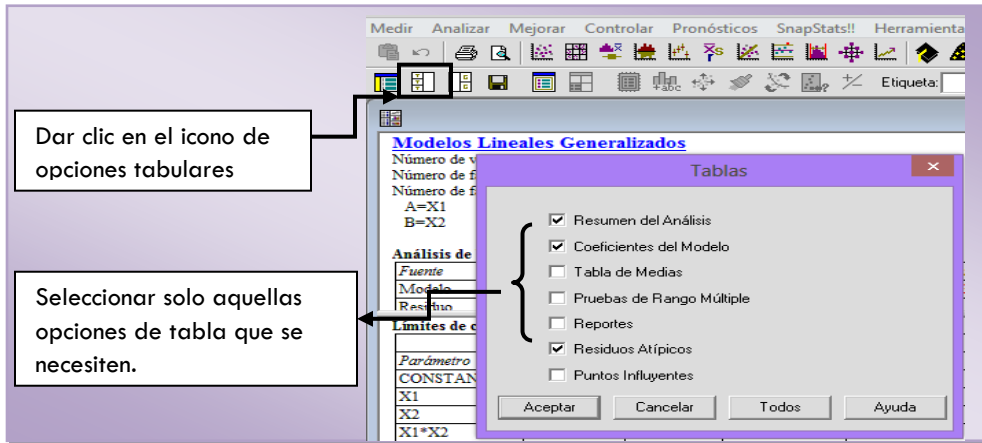


Figura 72: Opciones de tabla para el análisis.

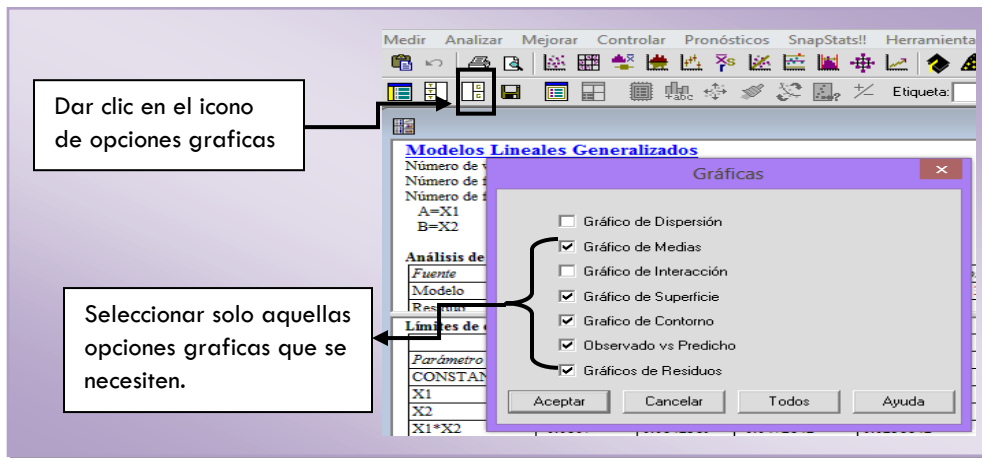


Figura 73: Opciones de gráficas para el análisis.

Una vez que se eligió las opciones que se necesitan para realizar el análisis del diseño, se analiza cada ventana que aparece en el análisis. Para ver completa cada ventana del análisis se debe dar doble clic sobre esta. Con el botón derecho del mouse aparecen más opciones en cada ventana, lo mismo pasa con las gráficas al hacer clic con el botón derecho del mouse se elige opciones de ventana para hacer modificaciones. Las ventanas de análisis que arroja el programa son las siguientes:



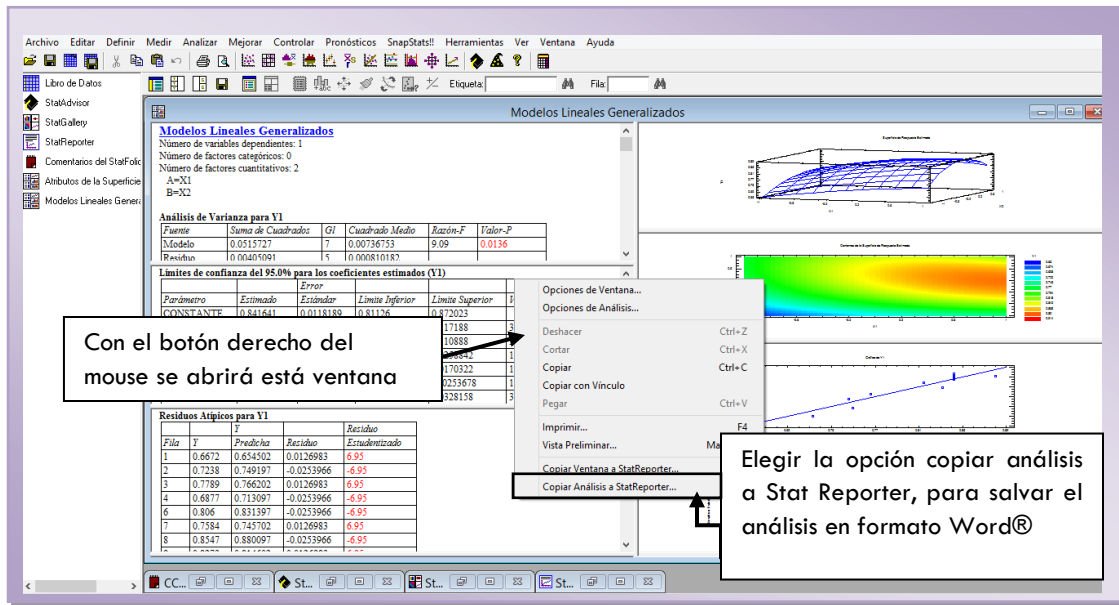


Figura 74: Reporte de análisis en Statgraphics

Para obtener el análisis de las demás variables de respuesta se siguen los pasos de la figura 75:

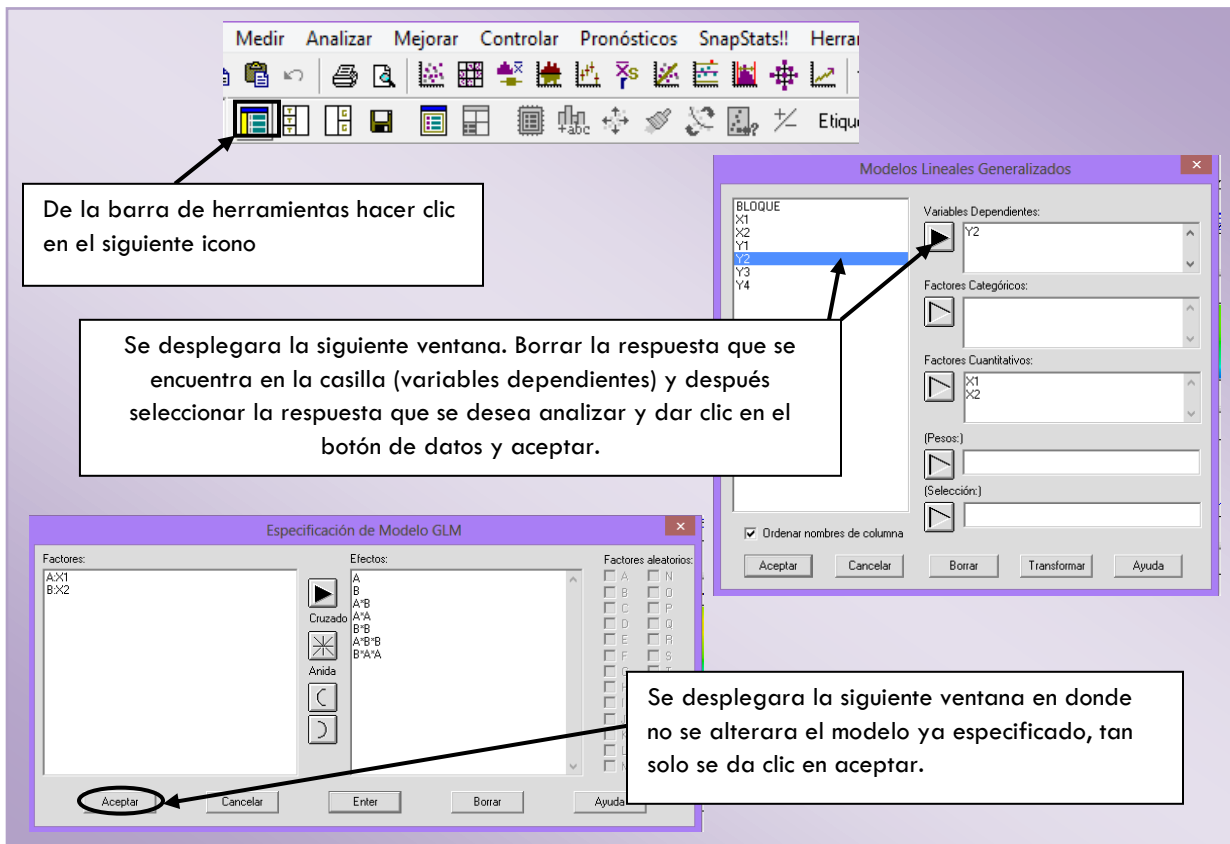


Figura 75: Análisis para las variables de respuesta Y2, Y3 y Y4.



Este paso se repite para cada variable de respuesta que se desee analizar. Una vez que se analizan todas las variables de respuesta se guarda el trabajo completo para una posterior consulta. Esto se hace como se muestra en la figura 76:

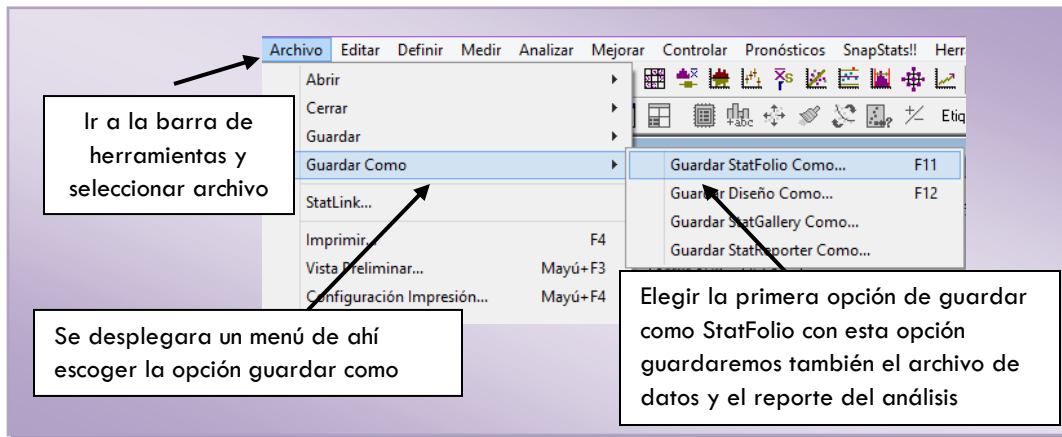


Figura 76: Guardado del archivo Statgraphics

Una vez que se ha guardado el archivo de datos, el análisis del reporte con la opción StatFolio se procede a realizar el análisis estadístico detallado de los resultados que se obtuvieron en el programa.

5.5.1.9 **Análisis estadístico del diseño de Compuesto Central**

En un diseño de Compuesto Central se estudian los efectos principales, los efectos de interacción y los efectos cuadráticos, siendo el estudio de estos últimos el más importante. Cuando se utiliza el procedimiento de GLM no se pueden obtener los gráficos de efectos principales ni de interacciones así como tampoco se obtiene la tabla de efectos estimados. Esto se toma como una desventaja al utilizar los GLM por consiguiente el análisis para todas las variables de respuesta se hace en base al ANOVA, a la suma de cuadrados, a los gráficos de superficie de respuesta y al gráfico del modelo ajustado.

El análisis del diseño en Statgraphics se realiza para cada una de las respuestas por separado, a continuación se analiza detalladamente las respuestas del ejemplo.

Valor de [n] (exponente de liberación) (Y1)

El análisis estadístico que nos arroja el procedimiento GLM muestra información sobre el modelo ajustado, por consiguiente se utiliza el análisis de varianza (ANOVA) en donde se estima la significancia estadística del modelo ajustado, así como la suma de cuadrados tipo III en el cual se estima el efecto significativo de cada factor.

El ANOVA que se obtiene para el valor de [n] (Y1) se muestra a continuación:



Tabla 43: Análisis de Varianza para Y1

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	0.0515727	7	0.00736753	9.09	0.0136
Residuo	0.00405091	5	0.000810182		
Total (Corr.)	0.0556236	12			

R-cuadrada = 92.7173 por ciento

R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 82.5215 por ciento

Error estándar del est. = 0.0284637

Estadístico Durbin-Watson = 2.93654 (P=0.8473)

El análisis de varianza, como se indicó al principio estima si el modelo ajustado es estadísticamente significativo, de los resultados que se presentan en la tabla 43 es de interés solamente el valor-P que es indicativo del nivel de significancia del modelo. Si el valor-P es menor que el nivel de significancia fijado por el programa de $\alpha=0.05$, se concluye que el modelo es estadísticamente significativo lo que quiere decir que es probable.

Como se puede observar en la Tabla 43 el modelo es probable ya que su valor-P es menor que el nivel de significancia de $\alpha=0.05$, lo que significa que al menos un factor en el modelo esta significativamente relacionado con la variable de respuesta que es el valor de [n] (Y1).

El ANOVA contiene el valor de error estándar de estimación y de la R cuadrada estimada para el modelo, el valor de *R cuadrada* representa el porcentaje de la variabilidad en Y que es explicado por el modelo de regresión ajustado, este modelo explica el 92.71% de la variabilidad en el valor de [n], la *R cuadrada ajustada* o coeficiente de determinación sirve para seleccionar el modelo más probable, comparando los modelos con diferente número de coeficientes, el modelo más probable será aquel que tenga un valor mayor de R cuadrada estimada, el valor de R cuadrada ajustada también nos sirve para explicar la variabilidad si la R cuadrada ajustada no explica un mínimo del 70% del comportamiento de la respuesta no se recomienda utilizarlo para fines de optimización porque su calidad de predicción es mala. [13] Como se indicó la tabla de ANOVA contienen el error estándar de estimación, el cual es una medida de la desviación estándar de los residuales con respecto a la línea de ajuste, su valor para este ejemplo es de 0.028. El estadístico de Durbin-Watson (DW) prueba los residuales para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en que se presentan los datos, para Y1 DW es 2.93 con un valor-P de 0.84, como el valor-P es mayor al 5% no hay autocorrelación en los residuos del modelo.

Ahora bien la suma de cuadrados tipo III que se presenta en el resumen del análisis, estima el efecto significativo de cada factor, la suma de cuadrados que se obtiene para el valor de [n] (Y1) se muestra a continuación:

Tabla 44: Suma de cuadrados tipo III para Y1

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
X1	0.0085674	1	0.0085674	10.57	0.0226
X2	0.00699745	1	0.00699745	8.64	0.0323
X1*X2	0.00045796	1	0.00045796	0.57	0.4860
X1*X1	0.00201266	1	0.00201266	2.48	0.1758
X2*X2	0.0133003	1	0.0133003	16.42	0.0098
X1*X2*X2	0.0012444	1	0.0012444	1.54	0.2702
X2*X1*X1	0.000261333	1	0.000261333	0.32	0.5946
Residuo	0.00405091	5	0.000810182		
Total (corregido)	0.0556236	12			



En la Tabla 44 se muestra la suma de cuadrados tipo III, la suma de cuadrados tipo III prueban la significancia de cada factor introducido en el modelo. El valor-P es el indicativo del nivel de significancia de los factores; si el valor-P es menor que el nivel de significancia fijado por el programa de $\alpha=0.05$, se concluye que el efecto correspondiente es estadísticamente diferente de cero, es decir, el efecto influye de manera significativa sobre la respuesta. Cabe mencionar que entre más pequeño sea el valor-P de un efecto, este efecto es el que más influye sobre la respuesta.

Como se puede observar en la Tabla 44 los factores X_1 , X_2 y el efecto de cuadrático X_2^2 son significativos ya que sus valores-P son: 0.0226, 0.0323 y 0.0098 respectivamente, todos son menores que el nivel de significancia de $\alpha=0.05$ por lo que estos factores van a afectar a la respuesta, si se pone atención se puede observar que el valor-P del factor cuadrático (X_2^2) es el más pequeño en comparación con los demás factores, por lo que este factor va a afectar en mayor proporción a la respuesta.

El grafico del modelo ajustado se va a utilizar para explicar cómo afectan los factores al valor de n (Y_1), el grafico del modelo ajustado para ambos factores se muestra a continuación:

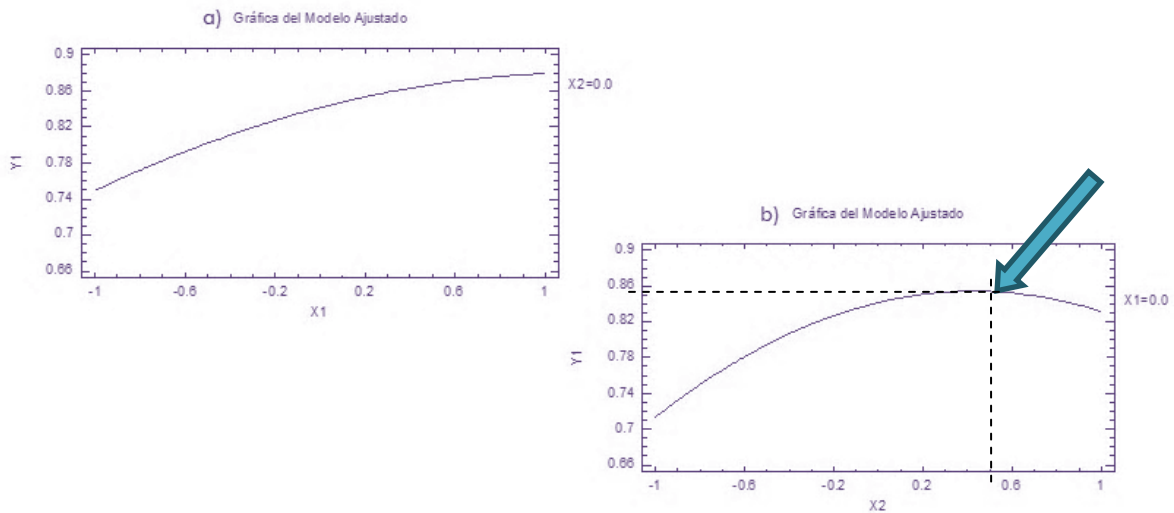


Gráfico 43: Graficas de modelo ajustado para X_1 y X_2 .

Como se puede observar en el grafico 43a) cuando se aumenta la cantidad de Carbopol (X_1) el valor de $[n]$ aumenta (Y_1) y el efecto que presenta este factor es de tendencia lineal, por otra parte en el grafico 43b) se puede observar que el factor cantidad de CMC (X_2) tiene un efecto de curvatura pues la máxima respuesta se encuentra cuando se tiene 0.5 (175 mg de CMC), pero si se aumenta la cantidad de CMC a un valor mayor de 0.5 entonces el valor de $[n]$ comienza a disminuir.

Ahora bien la respuesta que se está evaluando es valor $[n]$, y $[n]$ es el exponente de liberación del fármaco que es indicativo del mecanismo de transporte del fármaco. Cuando $[n]$ se aproxima a 0.5, se deduce que la difusión del fármaco se lleva a cabo a través de canales llenos de líquido. Cuando $[n]$ es igual a 1, el mecanismo de transporte del fármaco se rige por difusión a través de la capa de polímero. Y cuando $0.5 < [n] < 1$, indica un mecanismo de liberación del fármaco anómala.[11]



Para tener una buena liberación de Atenolol desde las tabletas mucoadhesivos se deben de tener valores de $[n]$ menores a 0.5 o iguales a 1, como se ve en el grafico 43 a y b los valores de $[n]$ que se obtendrían utilizando estos niveles de los factores no incluyen valores menores a 0.5 o iguales a 1, lo que significa que con los niveles en los que se están trabajando los factores X_1 y X_2 no son los adecuados para obtener una respuesta deseable, sin embargo se podría ocupar a ambos factores en su nivel más bajo, es decir tomando 50 mg de Carbopol (X_1) y 100 mg de CMC (X_2) para obtener el valor más pequeño de $[n]$ el cual sería cercano a 0.5 o bien se pueden establecer nuevos niveles de los factores para obtener las respuesta deseada.

Otro análisis que se lleva a cabo en el diseño experimental de Compuesto Central utilizando el procedimiento de GLM es el análisis de la ecuación del modelo, que va a determinar cómo y cuánto influyen los factores sobre la variable de respuesta. A continuación se presenta la ecuación del modelo que se ajusta a los datos obtenidos para el valor de $[n]$ (Y_1).

$$A. Y_1 = 0.841 + 0.065*X_1 + 0.059*X_2 - 0.011*X_1*X_2 - 0.027*X_1^2 - 0.069*X_2^2 - 0.031*X_1*X_2^2 - 0.014*X_2*X_1^2$$

Como se puede observar en la ecuación del modelo el valor de 0.841 es la media aritmética de los valores de la respuesta obtenidos en las 13 corridas del experimento, los factores que ejercen un efecto importante sobre la respuesta son, el efecto cuadrático del factor cantidad de CMC (X_2^2) que afecta al valor de $[n]$ de formas significativa con un valor de 0.069, este el factor con el coeficiente de valor absoluto más alto, seguido del factor cantidad de Carbopol (X_1) con un valor de 0.065 y por último el factor cantidad de CMC (X_2) con un valor de 0.059. Los valores de los coeficientes de los factores X_1 y X_2 tienen un signo positivo lo que significa que tienen un efecto directamente proporcional, cuando el efecto del factor aumenta, la respuesta va a aumentar también, es decir cuando se tengan en sus niveles altos a estos dos factores (X_1 y X_2) aumentara el valor de n ; mientras que el efecto cuadrático (X_2^2) tiene un signo negativo lo que significa que el efecto de curvatura va a disminuir la respuesta, como se hizo notar en el grafico 43b) el factor cantidad de CMC tiene un efecto cuadrático marcado, en donde si se utiliza más de 0.5 de CMC (175 mg) el valor de $[n]$ comienza a disminuir. La ecuación del modelo es útil para explicar la variabilidad en magnitud que tienen los efectos sobre la respuesta, y esta se puede utilizar para sacar conclusiones después de considerar la magnitud del coeficiente y si el signo si es negativo o positivo, realizando así estimaciones adecuadas de la respuesta.

Para entender completamente el modelo de la ecuación se utiliza la gráfica de superficie respuesta estimada, en la cual puede graficarse la respuesta estimada y en la parte inferior de este gráfico se grafican los contornos de los factores los cuales sirven para una mejor interpretación de estos gráficos tridimensionales; a continuación se presenta la gráfica de superficie de respuesta estimada para el valor de $[n]$ (Y_1):



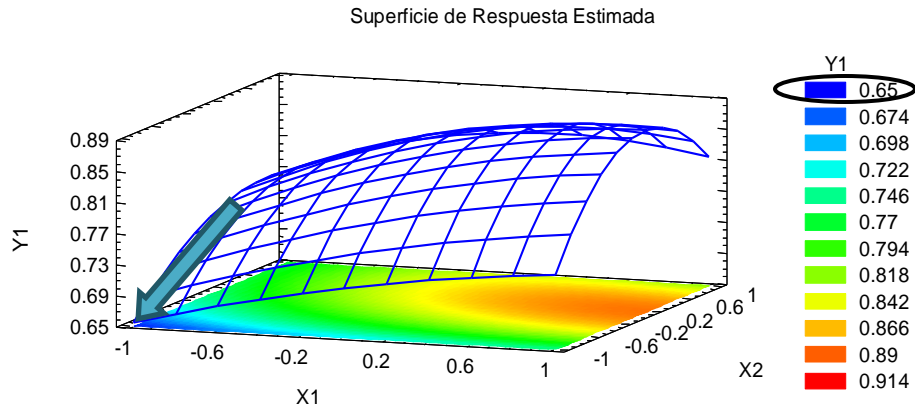


Gráfico 44: Gráfico de superficie de respuesta estimada para la respuesta Y1

Para graficar los contornos en el gráfico de superficie de respuesta estimada se utilizan las opciones de ventana de la figura 77:

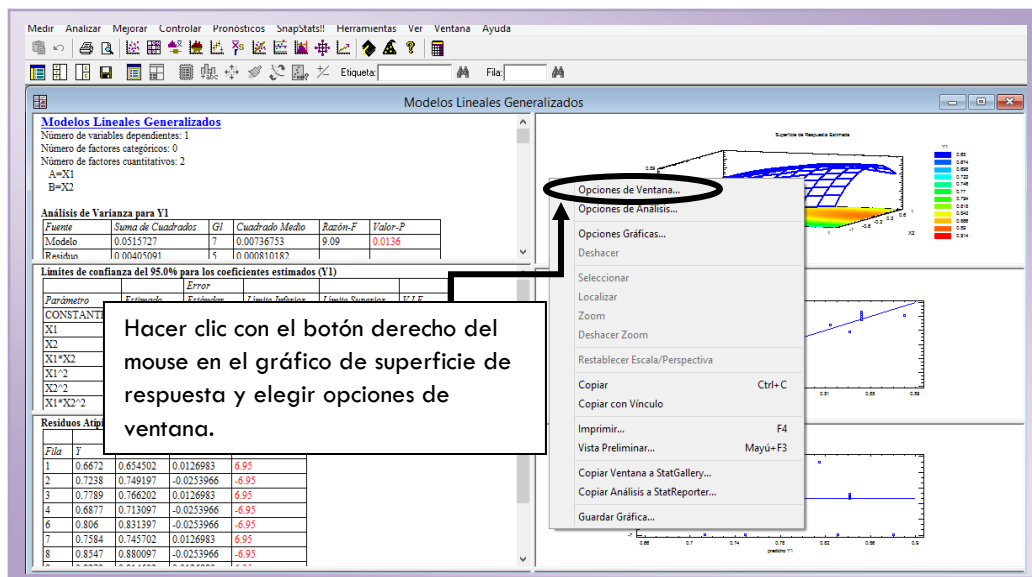


Figura 77: Opciones de ventana para el grafico superficie de respuesta.

Se desplegará la ventana de opciones que se muestra en la figura 78 en donde se elegirán las siguientes opciones: en la casilla de tipo elegir superficie, en la casilla de contornos elegir la opción de continuas, y en la casilla de superficie elegir las opciones de contornos debajo y marco con malla; de tal forma que la ventaneta de opciones quede de la siguiente forma:



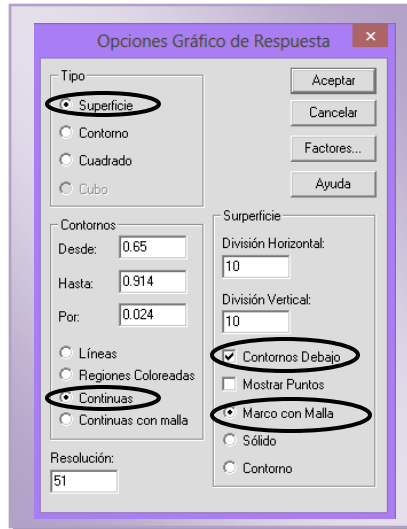


Figura 78: Elección de opciones para el gráfico de superficie de respuesta.

En el gráfico 44 se muestran el gráfico de superficie para el valor de $[n]$, graficando ambos factores X_1 y X_2 ; se observa que si se utilizan al factor cantidad de Carbopol (X_1) en su nivel más alto, y al factor cantidad de CMC (X_2) en su nivel medio se obtiene el valor máximo de $[n]$. En base a los signos de los coeficientes, se ve que la relación entre Y_1 y X_1 es directa (signo positivo) ya que al utilizar una cantidad alta de Carbopol se aumenta el valor de $[n]$, lo contrario pasa con la relación Y_1 y X_2 , debido a que el factor cantidad de CMC es quien presenta el efecto de curvatura por lo que si se utiliza el nivel bajo o medio se aumentara el valor de $[n]$, y si se utiliza este factor en su nivel más alto el valor de $[n]$ disminuirá.

Como se indicó anteriormente $[n]$ es el exponente de liberación del fármaco que es indicativo del mecanismo de transporte del fármaco. Para obtener una liberación del fármaco adecuada se deben de tener valores que se aproximen a 0.5 (difusión del fármaco a través de canales llenos de líquido) o bien valores iguales a 1 (mecanismo de transporte del fármaco por difusión a través de la capa de polímero), si el valor que se obtiene es $0.5 < [n] < 1$, indica un mecanismo de liberación del fármaco anómala.[11]

Para tener una buena liberación de Atenolol desde las matrices hidrofílicas se desea obtener valores menores a 0.5 o iguales a 1 en donde se dé la liberación del fármaco adecuadamente, en el gráfico de superficie de respuesta se debe de ir al área indicada para este valor. Como se ve tanto en el grafico 41 no se tienen valores menores a 0.5 o iguales a 1, lo que significa que con los niveles en los que se están trabajando los factores no son los adecuados para obtener una respuesta deseable, sin embargo se señala el área de color azul, ya que en esta área del grafico es en donde se tiene un valor de $[n]$ de 0.65 el más cercano a 0.5, este valor se obtiene cuando se utilizan ambos factores en sus niveles bajos y a partir de esta región se puede establecer adecuadamente los niveles en los que se deben de trabajar los factores para obtener las respuestas deseadas.

Ahora veamos como comprobar la adecuación de un modelo por medio de la verificación de los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad. Para comprobar el supuesto de normalidad es útil construir un gráfico de probabilidad normal de los residuos, la construcción de esta gráfica la hace el programa Statgraphics Centurion XV solo que el programa por default



arroja la gráfica de residuos vs predichos. A continuación se ejemplifica como cambiar esta gráfica por el gráfico de probabilidad normal. Se debe dar doble clic en la gráfica de residuos para que se agrande una vez que se agranda la gráfica dar clic con el botón derecho del mouse y se despliega la siguiente ventana:

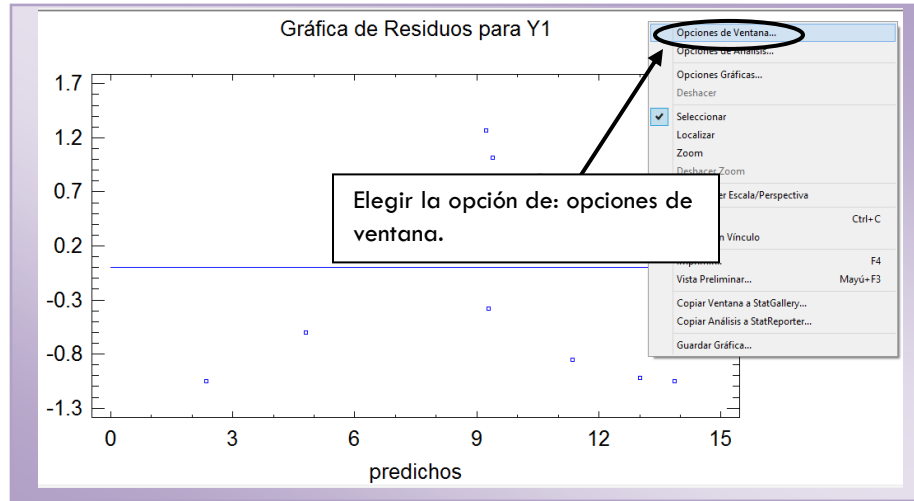


Figura 79: Opciones de ventana para cambiar tipo de gráfico de residuos.

Al elegir esta opción se abrirá la ventana que se muestra en la figura 80 en donde elegiremos el tipo de gráfico que deseemos analizar, en este caso se elige el gráfico de probabilidad normal.

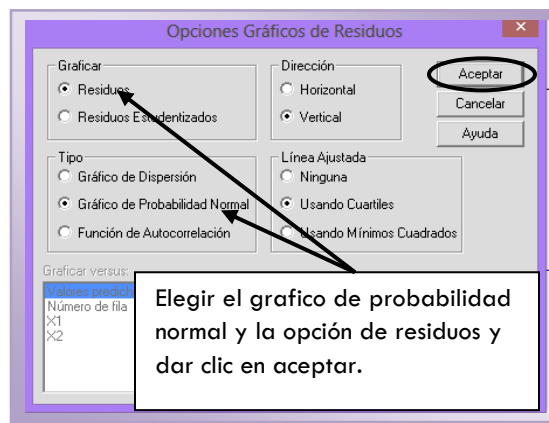


Figura 80: Elección del gráfico para analizar.

El gráfico de probabilidad normal para los residuos en la respuesta Y1 es el siguiente:



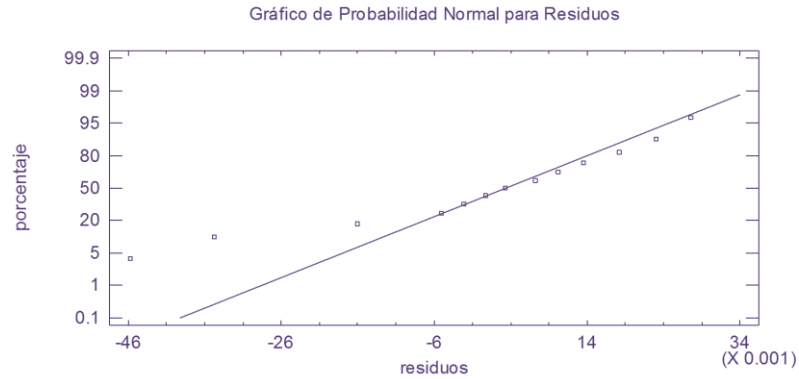


Gráfico 45: gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.

En el gráfico 45 se representa la distribución acumulada de los residuos, cuando existe una distribución normal los valores de los residuos forman una recta, lo que indica que la distribución de los errores es normal. Para los datos de valor [n], se encontraron algunos puntos aberrantes, sin embargo la mayoría de los puntos se ajustan a la recta, por lo que el supuesto de normalidad se cumple.

Por otra parte el supuesto del ANOVA de homocedasticidad, se puede comprobar graficando los residuales contra los valores predichos, cambiando el tipo de grafico siguiendo los pasos de las figuras 79 y 80, solo que esta vez en la casilla de tipo escogeremos el grafico de dispersión. Con esta grafica se puede comprobar si el modelo es correcto y si se cumple este supuesto de homoscedasticidad.

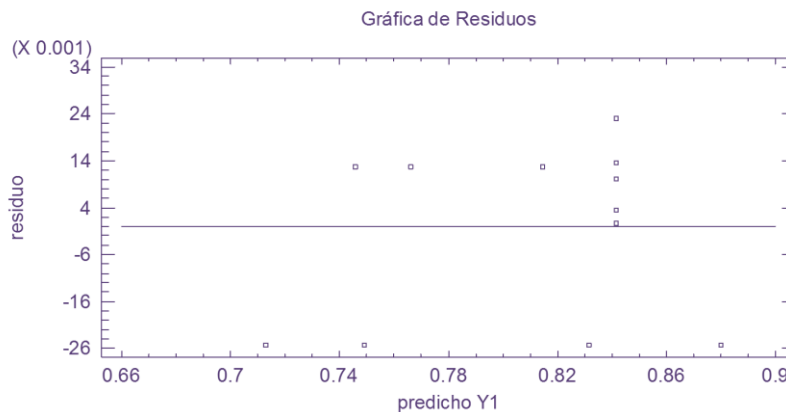


Gráfico 46: Grafico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.

En el grafico 46 se observa que para este caso los residuales no muestran ningún patrón por lo que el supuesto de homocedasticidad si se cumple.

El último supuesto del ANOVA es el supuesto de independencia, este se puede comprobar si se grafican los residuos vs el número de corrida, sin embargo utilizando el procedimiento de GLM no se puede obtener ese gráfico, así que se comprueba utilizando el estadístico Durbin-Watson que se obtiene en el Análisis de Varianza para Y1 (Tabla 38), el estadístico Durbin-Watson prueba si



existe una correlación significativa basada en el orden en que se presentan los datos. El valor del Estadístico Durbin-Watson es igual a 2.93654 con un valor-P=0.8473, si el valor-P es mayor a 0.05 no hay correlación en los residuos, y dado que para Y1 el valor-P es 0.8473>0.05 el supuesto de independencia se cumple.

Para finalizar el análisis de los residuos, se debe de calcular el porcentaje de error del modelo y esto se hace utilizando el valor mayor absoluto del residuo contenido en la tabla de residuos atípicos para Y1.

Tabla 45: Residuos atípicos para Y1

Fila	Observados Valores	Ajustados Valores	Residuo
1	0.6672	0.639652	0.0275483
2	0.7238	0.769563	-0.0457632
3	0.7789	0.760685	0.0182149
4	0.6877	0.72243	-0.0347299
5	0.8518	0.841641	0.0101586
6	0.806	0.822063	-0.0160632
7	0.7584	0.751218	0.00718161
8	0.8547	0.85973	-0.00502989
9	0.8273	0.829452	-0.00215172
10	0.8646	0.841641	0.0229586
11	0.845	0.841641	0.00335862
12	0.8424	0.841641	0.000758621
13	0.8552	0.841641	0.0135586

La Tabla 45 muestra los valores de los residuales, los valores que se toman para calcular el porcentaje de error del modelo son los de la fila 8 pues esta fila es la que contiene al residual de mayor valor en valor absoluto que es de 0.034 y el valor mayor observado que es de 0.687. Para calcular el porcentaje de error se hace en base a la siguiente formula:

$$\% \text{ Error} = \frac{|\text{valor de residuo}|}{\text{valor observado}} \times 100$$

El porcentaje de error del modelo para este caso es:

$$\% \text{ Error} = \frac{0.0347}{0.6877} \times 100 = 5.04\%$$

Por lo tanto el máximo error que se puede tener al utilizar este modelo para explicar la variabilidad en el valor n, es de 5.04%. Tomando en cuenta que el porcentaje de error se utiliza para determinar la capacidad predictiva del modelo (capacidad que tienen el modelo para predecir a la variable de respuesta que se está estudiando) su valor debe de ser menor a 10%.

Porcentaje de fármaco liberado después de 18 horas (Y2)

Del análisis estadístico que nos arroja el procedimiento GLM se debe de utilizar el análisis de varianza (ANOVA) en donde se estima la significancia estadística del modelo ajustado, así como la suma de cuadrados tipo III en el cual se estima el efecto significativo de cada factor.



El ANOVA que se obtiene para el porcentaje de fármaco liberado después de 18 horas (Y2) se muestra a continuación:

Tabla 46: Análisis de Varianza para Y2

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	484.965	7	69.2808	9.42	0.0126
Residuo	36.7645	5	7.3529		
Total (Corr.)	521.73	12			

R-cuadrada = 92.9534 por ciento

R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 83.088 por ciento

Error estándar del est. = 2.71162

Estadístico Durbin-Watson = 3.11693 (P=0.9132)

El análisis de varianza, como se indicó al principio estima si el modelo ajustado es estadísticamente significativo, de los resultados que se presentan en la Tabla 46 es de interés solamente el valor-P que es indicativo del nivel de significancia del modelo. Si el valor-P es menor que el nivel de significancia fijado por el programa de $\alpha=0.05$, se concluye que el modelo es estadísticamente significativo lo que quiere decir que es probable.

Como se puede observar en la Tabla 46 el modelo es probable ya que su valor-P es menor que el nivel de significancia de $\alpha=0.05$, lo que significa que al menos un factor en el modelo esta significativamente relacionado con la variable de respuesta que es el porcentaje de fármaco liberado después de 18 horas (Y2).

El ANOVA contiene el valor de error estándar de estimación y de la R cuadrada estimada para el modelo, el valor de *R cuadrada* representa el porcentaje de la variabilidad en Y que es explicado por el modelo de regresión ajustado, este modelo explica el 92.95% de la variabilidad en el porcentaje de fármaco disuelto después de 18 horas, la *R cuadrada ajustada* o coeficiente de determinación sirve para seleccionar el modelo más probable, comparando los modelos con diferente número de coeficientes, el modelo más probable será aquel que tenga un valor mayor de R cuadrada estimada, el valor de R cuadrada ajustada también nos sirve para explicar la variabilidad si la R cuadrada ajustada no explica un mínimo del 70% del comportamiento de la respuesta no se recomienda utilizarlo para fines de optimización porque su calidad de predicción es mala. [13] Como se indicó la tabla de ANOVA contienen el error estándar de estimación, el cual es una medida de la desviación estándar de los residuales con respecto a la línea de ajuste, su valor para este ejemplo es de 2.71. El estadístico de Durbin-Watson (DW) prueba los residuales para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en que se presentan los datos, para Y2 DW es 3.11 con un valor-P de 0.91, como el valor-P es mayor al 5% no hay autocorrelación en los residuos del modelo.

Ahora bien la suma de cuadrados tipo III que se presenta en el resumen del análisis, estima el efecto significativo de cada factor, la suma de cuadrados que se obtiene para el porcentaje de fármaco disuelto después de 18 horas (Y2) se muestra a continuación:



Tabla 47: Suma de cuadrados tipo III para Y2

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
X1	22.1778	1	22.1778	3.02	0.1429
X2	36.125	1	36.125	4.91	0.0775
X1*X2	36.9056	1	36.9056	5.02	0.0752
X1*X1	36.9521	1	36.9521	5.03	0.0750
X2*X2	5.0503	1	5.0503	0.69	0.4450
X1*X2*X2	18.775	1	18.775	2.55	0.1709
X2*X1*X1	4.90241	1	4.90241	0.67	0.4513
Residuo	36.7645	5	7.3529		
Total (corregido)	521.73	12			

En la Tabla 47 se muestra la suma de cuadrados tipo III que prueban la significancia de cada factor introducido en el modelo. El valor-P es el indicativo del nivel de significancia de los factores; si el valor-P es menor que el nivel de significancia fijado por el programa de $\alpha=0.05$, se concluye que el efecto correspondiente es estadísticamente diferente de cero, es decir, el efecto influye de manera significativa sobre la respuesta. Cabe mencionar que entre más pequeño sea el valor-P de un efecto, este efecto es el que más influye sobre la respuesta.

Como se puede observar en la Tabla 47 ningún factor tiene un efecto significativo sobre el porcentaje de fármaco liberado en 18 hrs, esto debido a que todos los valores-P de los factores son mayores al nivel de significancia de $\alpha=0.05$ lo que nos lleva a decir que ninguno de los factores estudiados afectan de forma significativa a la respuesta.

El gráfico del modelo ajustado se va a utilizar para explicar cómo afectan los factores al porcentaje de fármaco liberado en 18 horas (Y2), el gráfico del modelo ajustado para ambos factores se muestra a continuación:

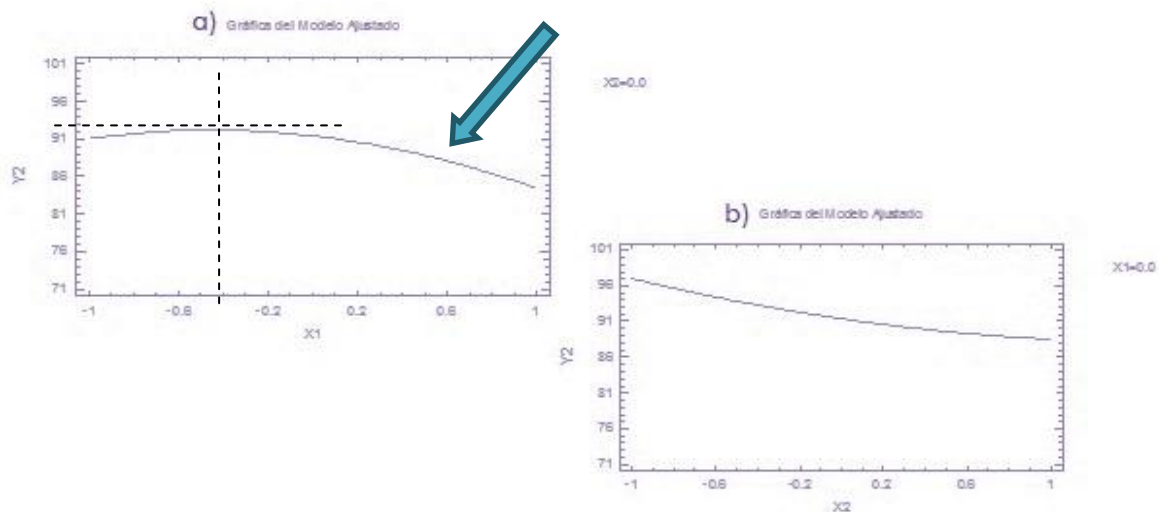


Gráfico 47: Graficas de modelo ajustado para X1 y X2.

Como se puede observar en el gráfico 47a) cuando se aumenta la cantidad de Carbopol (X1) el porcentaje de fármaco liberado en 18 horas disminuye (Y2), este factor presenta un efecto de curvatura pues la máxima respuesta se encuentra cuando se tiene -0.6 (70 mg de Carbopol) sin



embargo, si se aumenta la cantidad de Carbopol a valores mayores de -0.6 el porcentaje de fármaco disuelto en 24 horas (Y3) comienza a disminuir, por otra parte en el grafico 47b) se puede observar que el factor cantidad de CMC (X2) presenta un efecto lineal, al aumentar la cantidad de CMC se va a disminuir el porcentaje disuelto de fármaco en 18 horas (Y2).

Ahora bien la respuesta que se está evaluando es el porcentaje de fármaco liberado después de 18 horas (Y2) los comprimidos mucoadhesivos hidrofílicos de Atenolol fueron formulados para 24 horas de duración, y como se sabe las matrices hidrofílicas son utilizadas para lograr un efecto prolongado del fármaco (liberación prolongada) ya que se modula la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica. La liberación del fármaco a partir de las matrices hidrófilas se basa en la hinchazón equilibrada y la erosión del polímero. Al juntar matrices hidrófilas con un sistema mucoadhesivo resulta el aumento de la adhesión del fármaco en el mucus del sistema gastrointestinal, pudiendo ser este un sistema de administración más productivo. Al tener matrices hidrofílicas se están formulando solidos de liberación prolongada, por lo que es deseable que el porcentaje de fármaco liberado en 18 hrs sea del 80-90%.

Para tener un porcentaje disuelto de Atenolol entre el 80-90% en 18 horas se deben de utilizar a los factores en sus niveles bajos, es decir 50 mg de Carbopol (X1) y 100 mg de CMC (X2) para obtener el porcentaje de Atenolol disuelto esperado en 18 horas.

Otro análisis que se lleva a cabo en el diseño experimental de Compuesto Central utilizando el procedimiento de GLM es el análisis de la ecuación del modelo, que va a determinar cómo y cuánto influyen los factores sobre la variable de respuesta. A continuación se presenta la ecuación del modelo que se ajusta a los datos obtenidos para el porcentaje de fármaco disuelto en 18 horas (Y2).

$$B. Y2 = 91.3979 - 3.33*X1 - 4.25*X2 - 3.0375*X1*X2 - 3.65776*X1^2 + 1.35224*X2^2 - 2.7525*X1*X2^2 - 1.9175*X2*X1^2$$

Como se puede observar en la ecuación del modelo el valor de 91.39 es la media aritmética de los valores de la respuesta obtenidos en las 13 corridas del experimento, los factores que ejercen un efecto importante sobre la respuesta son, el efecto del factor cantidad de CMC (X2) que afecta al porcentaje de fármaco disuelto en 18 horas (Y2) de formas significativa con un valor de 4.25, este el factor con el coeficiente de valor absoluto más alto, seguido del factor cuadrático cantidad de Carbopol (X1²) con un valor de 3.65 y por último el factor cantidad de Carbopol (X1) con un valor de 3.33. Los valores de los coeficientes de estos factores (X1, X2, X1²) tienen un signo negativo lo que significa que tienen un efecto inversamente proporcional, cuando el factor disminuye, la respuesta va a aumentar, es decir cuando se tengan en sus niveles bajos a estos factores la respuesta aumentara. La ecuación del modelo es útil para explicar la variabilidad en magnitud que tienen los efectos sobre la respuesta, y esta se puede utilizar para sacar conclusiones después de considerar la magnitud del coeficiente y si el signo si es negativo o positivo, realizando así estimaciones adecuadas de la respuesta.

Para entender completamente el modelo de la ecuación se utiliza la gráfica de superficie respuesta estimada, en la cual puede graficarse la respuesta estimada y en la parte inferior de este gráfico se grafican los contornos de los factores los cuales sirven para una mejor interpretación de estos gráficos tridimensionales; a continuación se presenta la gráfica de superficie de respuesta estimada para el porcentaje de Atenolol disuelto en 18 horas (Y2):



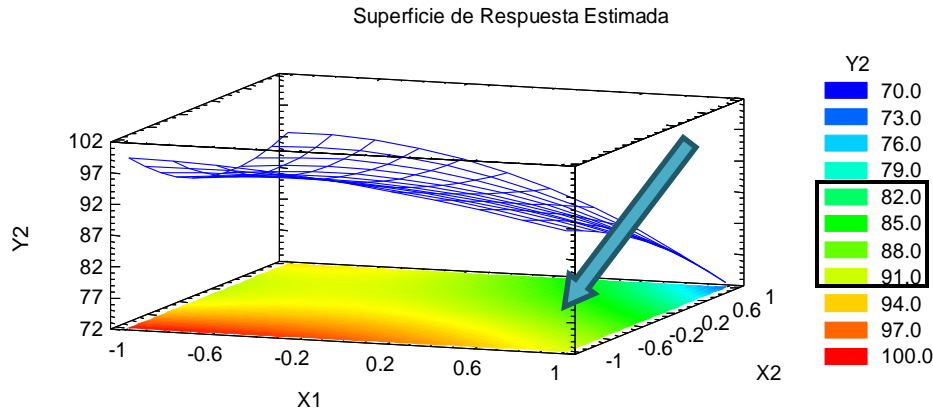


Gráfico 48: Gráfico de superficie de respuesta estimada para la respuesta Y2

El tipo de gráfico puede ser cambiado utilizando las opciones de ventana para el gráfico de superficie de respuesta, como se muestra en las Figuras 77 y 78 del manual.

En el gráfico 48 se muestran la superficie de respuesta para el porcentaje de fármaco disuelto en 18 horas (Y2), graficando ambos factores X1 y X2; se observa que si se utilizan al factor cantidad de Carbopol (X1) en valores cercanos al nivel alto, y al factor cantidad de CMC (X2) en valores cercanos al nivel bajo, se obtiene el porcentaje de fármaco liberado en 18 horas esperada, señalado en color verde. En base a los signos de los coeficientes, se ve que la relación entre Y2 y X1 es inversa (signo negativo) ya que al utilizar poca cantidad de Carbopol se aumenta el porcentaje de fármaco disuelto mismo pasa con la relación Y2 y X2, cuando se utiliza poca cantidad de CMC el porcentaje de fármaco disuelto en 18 horas aumenta. En el Gráfico 45 se puede apreciar el efecto de curvatura del factor cantidad de Carbopol (X1), en donde sí se trabaja con cantidades mayores al nivel medio (100mg) el porcentaje de Atenolol disuelto en 18 horas disminuirá, es por ello que se necesita usar una cantidad cercana al nivel alto para obtener el porcentaje disuelto de fármaco deseado. Ahora bien no es recomendable utilizar poca cantidad de ambos polímeros dado que esto provocaría una liberación rápida de fármaco, esto sucede porque cuando los polímeros entran en contacto con un medio acuoso se hinchan y su viscosidad aumenta, lo que provoca una formación de gel que es quien controla la liberación del fármaco, si se utilizan ambos factores en poca cantidad no se formara el gel y el fármaco se liberara en poco tiempo, lo cual no es lo que se busca al tener comprimidos de liberación controlada de 24 hrs.

Como se mencionó al principio del capítulo los diseños experimentales de superficie de respuesta permiten encontrar las condiciones óptimas del proceso, el diseño de compuesto central utiliza un modelo de segundo orden con el cual podemos determinar el punto estacionario o candidato óptimo. De la ecuación B se toman los valores de los coeficientes lineales, cuadráticos y de interacción y se escriben en forma matricial como se presenta a continuación:

$$b = \begin{Bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_k \end{Bmatrix} \left. \vphantom{\begin{Bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_k \end{Bmatrix}} \right\} \text{Términos lineales del modelo} \quad B = \begin{Bmatrix} \beta_{1^2} & \beta_{12}/2 \\ \beta_{12}/2 & \beta_{2^2} \end{Bmatrix} \left. \vphantom{\begin{Bmatrix} \beta_{1^2} & \beta_{12}/2 \\ \beta_{12}/2 & \beta_{2^2} \end{Bmatrix}} \right\} \text{Términos cuadráticos e interacción dividida entre 2 del modelo}$$

$$b = \begin{bmatrix} -3.33 \\ -4.25 \end{bmatrix} \quad B = \begin{bmatrix} -3.65 & -1.51 \\ -1.51 & 1.35 \end{bmatrix}$$



Para encontrar el punto estacionario, se hace usando una notación matricial para el modelo de segundo orden, sustituyendo B y b por las matrices en la ecuación 1 el punto estacionario se calcula de la siguiente forma:

$$X_0 = -\frac{1}{2}B^{-1}b \text{ ----- (1)}$$

$$X_0 = -\frac{1}{2} \begin{bmatrix} -3.65 & -1.51 \\ -1.51 & 1.35 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} -3.33 \\ -4.25 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1.8635 \\ 0.4714 \end{bmatrix} \text{----- (3)}$$

A continuación se presenta como se obtienen los resultados de la matriz. Elevando cada valor de la primera matriz a la -1 se obtiene lo siguiente:

$$X_0 = -\frac{1}{2} \begin{bmatrix} -0.2739 & -0.6622 \\ -0.6622 & 0.7407 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -3.33 \\ -4.25 \end{bmatrix}$$

La matriz se resuelve multiplicando cada valor de la primera matriz por el valor de la segunda matriz, estas operaciones se realizan por líneas teniéndose los siguientes resultados:

$$\begin{aligned} -0.2739 * -3.33 &= 0.9128 & -0.6622 * -3.33 &= 2.2051 \\ -0.6622 * -4.25 &= 2.8143 & 0.7407 * -4.25 &= -3.1479 \end{aligned}$$

Ahora bien los resultados que se obtuvieron se sumaran en forma de columna, y se realizaran las demás operaciones de la ecuación, para obtenerse los dos resultados de la ecuación 3:

$$X1 = -1 \left(\frac{0.9128 + 2.8143}{2} \right) = 1.8635$$

$$X2 = -1 \left(\frac{2.2051 + (-3.1479)}{2} \right) = 0.4714$$

Una vez que se obtienen los valores de X1 y X2 codificados, se procede a decodificar utilizando la ecuación 2, donde ZH y ZL son los niveles alto y bajo en unidades originales de cada factor, así Z_{1H}=150, Z_{1L}=50, Z_{2H}=200 y Z_{2L}= 100. Decodificando se obtiene:

$$Z_i = \frac{X_i(Z_H - Z_L) + (Z_H + Z_L)}{2} \text{----- (2)}$$

$$X1 = \frac{1.8635(150 - 50) + (150 + 50)}{2} = 193.17 \text{ mg Carbopol}$$

$$X2 = \frac{0.4714(200 - 100) + (200 + 100)}{2} = 198.57 \text{ mg CMC}$$

El punto estacionario u optimo se obtendrá cuando se utilice 193.17 mg de Carbopol (X1) y 198.57 mg de CMC (X2), como se puede observar las cantidades que se necesitan para el punto óptimo son muy cercanas a los valores de los niveles altos de los factores, sin embargo al utilizar estas



cantidades se tendrá menor porcentaje de fármaco disuelto del que se esperaba. En el gráfico 48 de superficie de respuesta estimada para Y2 se tiene un mínimo dentro de la región experimental, y minimizar un poco la respuesta es lo que se espera, puesto que el porcentaje de fármaco disuelto a las 18 horas no debe de sobrepasar del 80-90%, debido a esto se tienen que controlar la liberación del fármaco de la matriz hidrofílica.

Ahora veamos como comprobar la adecuación del modelo por medio de la verificación de los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad. Para comprobar el supuesto de normalidad es útil construir un gráfico de probabilidad normal de los residuos, la construcción de esta gráfica la hace el programa Statgraphics Centurion XV solo que el programa por default arroja la gráfica de residuos vs predichos.

Para cambiar el tipo de grafico se debe dar doble clic en la gráfica de residuos para que se agrande una vez que se agranda la gráfica dar clic con el botón derecho del mouse y elegir opciones de ventana, en las opciones de ventana se elige el tipo de gráfico que se desee analizar, las instrucciones detalladas se pueden consultar en las Figuras 79 y 80 del manual. El gráfico de probabilidad normal para los residuos en la respuesta Y2 es el siguiente:

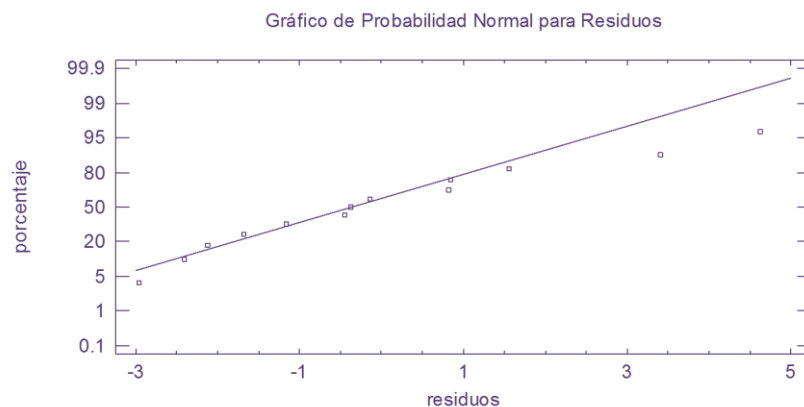


Gráfico 49: gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.

En el gráfico 49 se representa la distribución acumulada de los residuos, cuando existe una distribución normal los valores de los residuos forman una recta, lo que indica que la distribución de los errores es normal. Para los datos de porcentaje de fármaco liberado en 18 horas, se encontraron algunos puntos aberrantes, sin embargo la mayoría de los puntos se ajustan a la recta, por lo que el supuesto de normalidad se cumple.

Por otra parte el supuesto del ANOVA de homoscedasticidad, se puede comprobar graficando los residuales contra los valores predichos, cambiando el tipo de gráfico siguiendo los pasos de las figuras 79 y 80, solo que esta vez en la casilla de tipo escogeremos el grafico de dispersión. Con esta grafica se puede comprobar si el modelo es correcto y si se cumple este supuesto de homoscedasticidad.



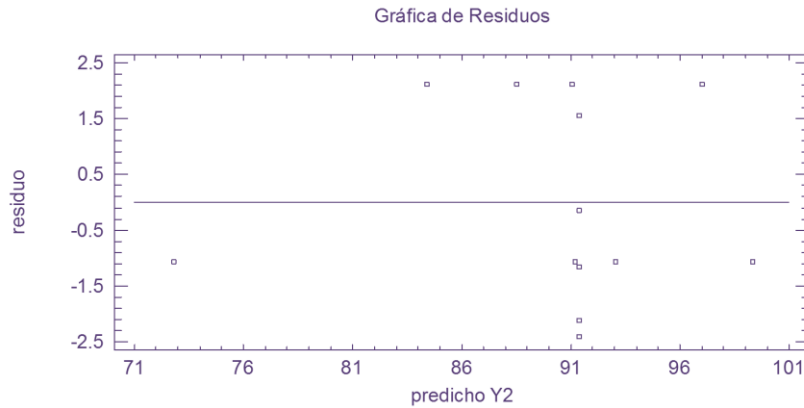


Gráfico 50: Grafico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.

En el gráfico 50 se observa que para este caso los residuales no muestran ningún patrón por lo que el supuesto de homocedasticidad si se cumple.

El último supuesto del ANOVA es el supuesto de independencia, este se puede comprobar si se grafican los residuos vs el número de corrida, sin embargo utilizando el procedimiento de GLM no se puede obtener ese gráfico, así que se comprueba utilizando el estadístico Durbin-Watson que se obtiene en el Análisis de Varianza para Y2 (Tabla 38), el estadístico Durbin-Watson prueba si existe una correlación significativa basada en el orden en que se presentan los datos. El valor del Estadístico Durbin-Watson es igual a 3.11 con un valor-P=0.91, si el valor-P es mayor a 0.05 no hay correlación en los residuos, y dado que para Y1 el valor-P es $0.91 > 0.05$ el supuesto de independencia se cumple.

Para finalizar el análisis de los residuos, se debe de calcular el porcentaje de error del modelo y esto se hace utilizando el valor mayor absoluto del residuo contenido en la tabla de residuos atípicos para Y3.

Tabla 48: Residuos atípicos para Y2

Fila	Observados Valores	Ajustados Valores	Residuo
1	98.24	97.4149	0.825086
2	93.2	93.5718	-0.371839
3	91.98	92.4332	-0.453247
4	99.13	98.2785	0.851494
5	90.24	91.3979	-1.15793
6	90.63	87.2218	3.40816
7	90.15	91.8266	-1.67658
8	86.54	81.9085	4.63149
9	71.74	74.6949	-2.95491
10	92.96	91.3979	1.56207
11	88.99	91.3979	-2.40793
12	91.26	91.3979	-0.137931
13	89.28	91.3979	-2.11793

La Tabla 48 muestra los valores de los residuales, los valores que se toman para calcular el porcentaje de error del modelo son los de la fila 8 pues esta fila es la que contiene al residual de



mayor valor en valor absoluto que es de 4.6314 y el valor mayor observado que es de 86.54. Para calcular el porcentaje de error se hace en base a la siguiente formula:

$$\% \text{ Error} = \frac{|\text{valor de residuo}|}{\text{valor observado}} \times 100$$

El porcentaje de error del modelo para este caso es:

$$\% \text{ Error} = \frac{4.631}{86.54} \times 100 = 5.35\%$$

Por lo tanto el máximo error que se puede tener al utilizar este modelo para explicar la variabilidad en el porcentaje de fármaco disuelto en 18 horas (Y2), es de 5.35%. Tomando en cuenta que el porcentaje de error se utiliza para determinar la capacidad predictiva del modelo (capacidad que tienen el modelo para predecir a la variable de respuesta que se está estudiando) su valor debe de ser menor a 10%.

Porcentaje de fármaco liberado después de 24 horas (Y3)

Del análisis estadístico que nos arroja el procedimiento GLM se debe de utilizar el análisis de varianza (ANOVA) en donde se estima la significancia estadística del modelo ajustado, así como la suma de cuadrados tipo III en el cual se estima el efecto significativo de cada factor.

El ANOVA que se obtiene para el porcentaje de fármaco liberado después de 24 horas (Y3) se muestra a continuación:

Tabla 49: Análisis de Varianza para Y3

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	31.4942	7	4.49918	8.17	0.0172
Residuo	2.75337	5	0.550674		
Total (Corr.)	34.2476	12			

R-cuadrada = 91.9604 por ciento

R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 80.705 por ciento

Error estándar del est. = 0.742074

Estadístico Durbin-Watson = 33.21423 (P=0.9403)

El análisis de varianza, como se indicó al principio estima si el modelo ajustado es estadísticamente significativo, de los resultados que se presentan en la Tabla 49 es de interés solamente el valor-P que es indicativo del nivel de significancia del modelo. Si el valor-P es menor que el nivel de significancia fijado por el programa de $\alpha=0.05$, se concluye que el modelo es estadísticamente significativo lo que quiere decir que es probable.

Como se puede observar en la Tabla 49 el modelo es probable ya que su valor-P es menor que el nivel de significancia de $\alpha=0.05$, lo que significa que al menos un factor en el modelo esta significativamente relacionado con la variable de respuesta que es el porcentaje de fármaco liberado después de 24 horas (Y3).



El ANOVA contiene el valor de error estándar de estimación y de la R cuadrada estimada para el modelo, el valor de R cuadrada representa el porcentaje de la variabilidad en Y que es explicado por el modelo de regresión ajustado, este modelo explica el 91.96% de la variabilidad en el porcentaje de fármaco disuelto después de 24 horas, la R cuadrada ajustada o coeficiente de determinación sirve para seleccionar el modelo más probable, comparando los modelos con diferente número de coeficientes, el modelo más probable será aquel que tenga un valor mayor de R cuadrada estimada, el valor de R cuadrada ajustada también nos sirve para explicar la variabilidad si la R cuadrada ajustada no explica un mínimo del 70% del comportamiento de la respuesta no se recomienda utilizarlo para fines de optimización porque su calidad de predicción es mala, este modelo tiene un valor de R cuadrada ajustada de 80.70%. [13] Como se indicó la tabla de ANOVA contienen el error estándar de estimación, el cual es una medida de la desviación estándar de los residuales con respecto a la línea de ajuste, su valor para este ejemplo es de 0.74. El estadístico de Durbin-Watson (DW) prueba los residuales para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en que se presentan los datos, para Y_3 DW es 33.21 con un valor-P de 0.94, como el valor-P es mayor al 5% no hay autocorrelación en los residuos del modelo.

Ahora bien la suma de cuadrados tipo III que se presenta en el resumen del análisis, estima el efecto significativo de cada factor, la suma de cuadrados que se obtiene para el porcentaje de fármaco disuelto después de 24 horas (Y_3) se muestra a continuación:

Tabla 50: Suma de cuadrados tipo III para Y_3

Fuente	Suma de Cuadrados	GI	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
X1	4.65125	1	4.65125	8.45	0.0335
X2	0.19845	1	0.19845	0.36	0.5745
X1*X2	5.5696	1	5.5696	10.11	0.0245
X1*X1	5.10712	1	5.10712	9.27	0.0286
X2*X2	0.0277144	1	0.0277144	0.05	0.8314
X1*X2*X2	0.0192	1	0.0192	0.03	0.8592
X2*X1*X1	1.48403	1	1.48403	2.69	0.1616
Residuo	2.75337	5	0.550674		
Total (corregido)	34.2476	12			

En la Tabla 50 se muestra la suma de cuadrados tipo III, la suma de cuadrados tipo III prueba la significancia de cada factor introducido en el modelo. El valor-P es el indicativo del nivel de significancia de los factores; si el valor-P es menor que el nivel de significancia fijado por el programa de $\alpha=0.05$, se concluye que el efecto correspondiente es estadísticamente diferente de cero, es decir, el efecto influye de manera significativa sobre la respuesta. Cabe mencionar que entre más pequeño sea el valor-P de un efecto, este efecto es el que más influye sobre la respuesta.

Como se puede observar en la Tabla 50 los factores X1, X1*X2 y X1² resultaron ser significativos ya que su valor-P es menor que el nivel de significancia de $\alpha=0.05$ por lo que estos factores afectan a la respuesta, pero si se pone atención se puede observar que el valor-P del factor X1*X2 es mucho más pequeño por lo que va a afectar en mayor proporción a la respuesta.

El grafico del modelo ajustado se va a utilizar para explicar cómo afectan los factores al porcentaje de fármaco liberado en 24 horas (Y_3), el grafico del modelo ajustado para ambos factores se muestra a continuación:



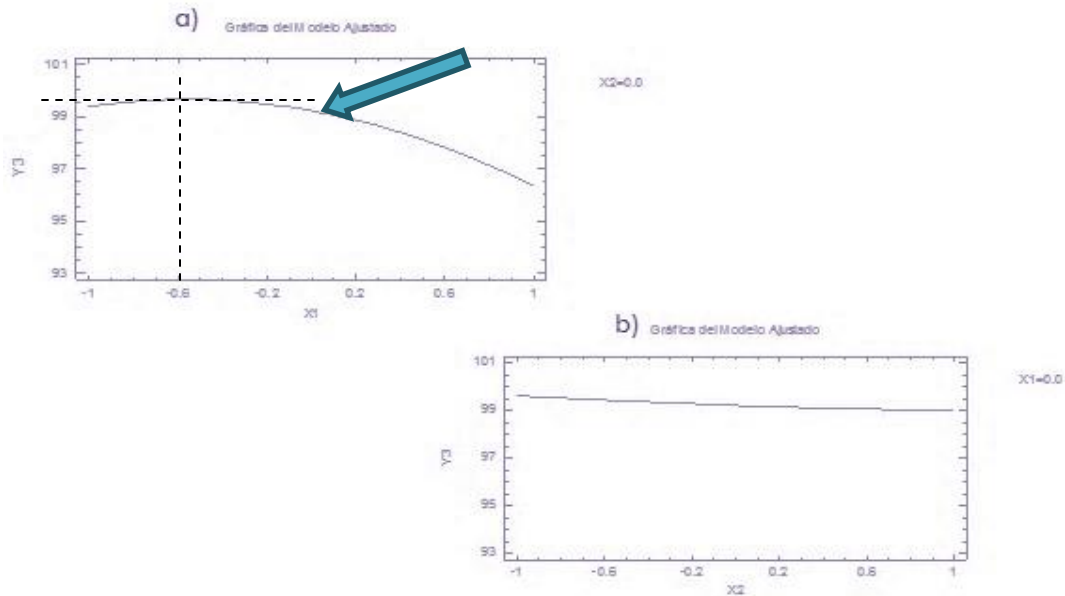


Gráfico 51: Graficas de modelo ajustado para X1 y X2.

Como se puede observar en el gráfico 51a) cuando se aumenta la cantidad de Carbopol (X1) el porcentaje de fármaco liberado en 24 horas disminuye (Y3), este factor presenta un efecto de curvatura pues la máxima respuesta se encuentra cuando se tiene -0.6 (70 mg de Carbopol) sin embargo si se aumenta la cantidad de Carbopol a valores mayores de -0.6 el porcentaje de fármaco disuelto en 24 horas (Y3) comienza a disminuir, por otra parte en el grafico 51b) se puede observar que el factor cantidad de CMC (X2) presenta un efecto lineal, al aumentar la cantidad de CMC se va a disminuir el porcentaje disuelto de fármaco en 24 horas (Y3), sin embargo disminuye poco el porcentaje disuelto en comparación con lo que ocurre con el factor cantidad de Carbopol (X1) el cual tiene un efecto significativo.

Ahora bien la respuesta que se está evaluando es el porcentaje de fármaco liberado después de 24 horas (Y3) los comprimidos mucoadhesivos hidrofílicos de Atenolol fueron formulados para 24 horas de duración, y como se sabe las matrices hidrofílicas son utilizadas para lograr un efecto prolongado del fármaco (liberación prolongada) ya que se modula la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica. La liberación del fármaco a partir de las matrices hidrófilas se basa en la hinchazón equilibrada y la erosión del polímero. Al juntar matrices hidrófilas con un sistema mucoadhesivo resulta el aumento de la adhesión del fármaco en el mucus del sistema gastrointestinal, pudiendo ser este un sistema de administración más productivo. Al tener matrices hidrofílicas se están formulando solidos de liberación prolongada, por lo que es deseable que el porcentaje de fármaco liberado en 18 hrs sea del 99-100%.

Para tener un porcentaje disuelto de Atenolol entre el 99-100% en 24 horas se deben de utilizar a los factores en sus niveles bajos, es decir 50 mg de Carbopol (X1) y 100 mg de CMC (X2) para obtener 100% de Atenolol disuelto esperado en las 24 horas.

Otro análisis que se lleva a cabo en el diseño experimental de Compuesto Central utilizando el procedimiento de GLM es el análisis de la ecuación del modelo, que va a determinar cómo y cuánto influyen los factores sobre la variable de respuesta. A continuación se presenta la ecuación del



modelo que se ajusta a los datos obtenidos para el porcentaje de fármaco disuelto en 24 horas (Y3).

$$C. Y3 = 99.2214 - 1.525*X1 - 0.315*X2 - 1.18*X1*X2 - 1.35983*X1^2 + 0.100172*X2^2 + 0.12*X1*X2^2 - 1.055*X2*X1^2$$

Como se puede observar en la ecuación del modelo el valor de 99.22 es la media aritmética de los valores de la respuesta obtenidos en las 13 corridas del experimento, los factores que ejercen un efecto importante sobre la respuesta son, el efecto del factor cantidad de Carbopol (X1) que afecta al porcentaje de fármaco disuelto en 24 horas (Y3) de formas significativa con un valor de 1.52, este el factor con el coeficiente de valor absoluto más alto, seguido del factor cuadrático cantidad de Carbopol (X1²) con un valor de 1.35 y por último la interacción (X1*X2) con un valor de 1.18. Los valores de los coeficientes de estos factores (X1, X1², X1*X2) tienen un signo negativo lo que significa que tienen un efecto inversamente proporcional, cuando el factor disminuye, la respuesta va a aumentar, es decir cuando se tengan en sus niveles bajos los factores el porcentaje disuelto en 24 horas (Y3) va a aumentar. La ecuación del modelo es útil para explicar la variabilidad en magnitud que tienen los efectos sobre la respuesta, y esta se puede utilizar para sacar conclusiones después de considerar la magnitud del coeficiente y si el signo si es negativo o positivo, realizando así estimaciones adecuadas de la respuesta.

Para entender completamente el modelo de la ecuación se utiliza la gráfica de superficie respuesta estimada, en la cual puede graficarse la respuesta estimada y en la parte inferior de este gráfico se grafican los contornos de los factores los cuales sirven para una mejor interpretación de estos gráficos tridimensionales; a continuación se presenta la gráfica de superficie de respuesta estimada para el porcentaje de Atenolol disuelto en 24 horas (Y3):

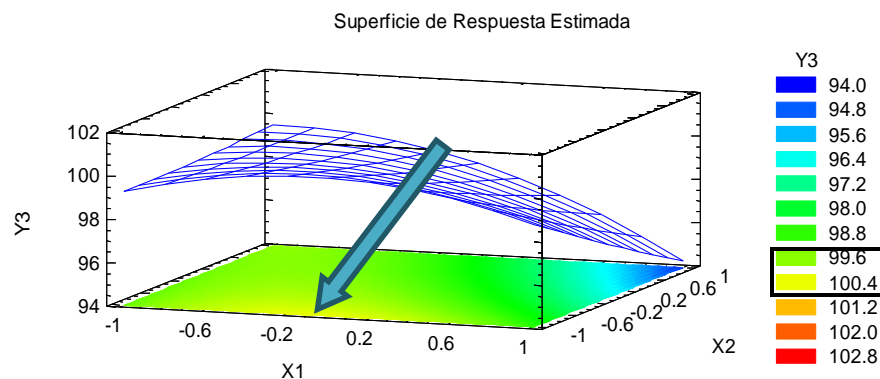


Gráfico 52: Gráfico de superficie de respuesta estimada para la respuesta Y3

El tipo de gráfico puede ser cambiado utilizando las opciones de ventana para el gráfico de superficie de respuesta, como se muestra en las Figuras 77 y 78 del manual.

En el gráfico 49 se muestran la superficie de respuesta para el porcentaje de fármaco disuelto en 24 horas (Y3), graficando ambos factores X1 y X2; se observa que si se utilizan al factor cantidad de Carbopol (X1) en valores cercanos al nivel medio (100 mg), y al factor cantidad de CMC (X2) en valores cercanos al nivel bajo (100 mg), se obtiene el porcentaje de fármaco liberado en 24 horas esperado, señalado en color amarillo. En base a los signos de los coeficientes, se ve que la relación entre Y2 y X1 es inversa (signo negativo) ya que al utilizar poca cantidad de



Carbopol se aumenta el porcentaje de fármaco disuelto mismo pasa con la relación Y2 y X2, cuando se utiliza poca cantidad de CMC el porcentaje de fármaco disuelto en 24 horas aumenta. En el Grafico 49 se puede apreciar el efecto de curvatura del factor cantidad de Carbopol (X1), en donde sí se trabaja con cantidades mayores a -0.6 (70mg) el porcentaje de Atenolol disuelto en 24 horas disminuirá, es por ello que se necesita usar una cantidad entre el nivel medio y el nivel bajo (50-100 mg) para obtener el porcentaje disuelto de fármaco deseado. Ahora bien no es recomendable utilizar a ambos factores en sus niveles altos ya que esto ocasionaría una liberación lenta de fármaco, esto sucede porque entre más cantidad de polímero se tiene, la red del polímero se engrosa haciéndose poco permeable por lo que el fármaco se libera en menor cantidad.

Como se mencionó al principio del capítulo los diseños experimentales de superficie de respuesta permiten encontrar las condiciones óptimas del proceso, el diseño de compuesto central utiliza un modelo de segundo orden con el cual podemos determinar el punto estacionario o candidato óptimo. De la ecuación B se toman los valores de los coeficientes lineales, cuadráticos y de interacción y se escriben en forma matricial como se presenta a continuación:

$$b = \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_k \end{bmatrix} \left. \vphantom{\begin{bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_k \end{bmatrix}} \right\} \text{Términos lineales del modelo} \quad B = \begin{bmatrix} \beta_{1^2} & \beta_{12}/2 \\ \beta_{12}/2 & \beta_{2^2} \end{bmatrix} \left. \vphantom{\begin{bmatrix} \beta_{1^2} & \beta_{12}/2 \\ \beta_{12}/2 & \beta_{2^2} \end{bmatrix}} \right\} \text{Términos cuadráticos e interacción dividida entre 2 del modelo}$$

$$b = \begin{bmatrix} -1.52 \\ -0.31 \end{bmatrix} \quad B = \begin{bmatrix} -1.39 & 0.59 \\ 0.59 & 0.1001 \end{bmatrix}$$

Para encontrar el punto estacionario, se hace usando una notación matricial para el modelo de segundo orden, sustituyendo B y b por las matrices en la ecuación 1 el punto estacionario se calcula de la siguiente forma:

$$X_0 = -\frac{1}{2}B^{-1}b \text{ ----- (1)}$$

$$X_0 = -\frac{1}{2} \begin{bmatrix} -1.39 & 0.59 \\ 0.59 & 9.99 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} -1.52 \\ -0.31 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -0.6381 \\ 1.9934 \end{bmatrix} \text{----- (3)}$$

A continuación se presenta como se obtienen los resultados de la matriz. Elevando cada valor de la primera matriz a la -1 se obtiene lo siguiente:

$$X_0 = -\frac{1}{2} \begin{bmatrix} -0.7194 & 0.59 \\ 0.59 & 9.99 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -1.52 \\ -0.31 \end{bmatrix}$$

La matriz se resuelve multiplicando cada valor de la primera matriz por el valor de la segunda matriz, estas operaciones se realizan por líneas teniéndose los siguientes resultados:

$$\begin{array}{ll} -0.7194 * -1.52 = 1.0934 & 0.59 * -1.52 = -0.8968 \\ 0.59 * -0.31 = 0.1829 & 9.99 * -0.31 = -3.0969 \end{array}$$



Ahora bien los resultados que se obtuvieron se sumaran en forma de columna, y se realizaran las demás operaciones de la ecuación, para obtenerse los dos resultados de la ecuación 3:

$$X1 = -1 \left(\frac{1.0934 + (0.1829)}{2} \right) = -0.6381$$

$$X2 = -1 \left(\frac{-0.8968 + (-3.09)}{2} \right) = 1.9934$$

Una vez que se obtienen los valores de X1 y X2 codificados, se procede a decodificar utilizando la ecuación 2, donde ZH y ZL son los niveles alto y bajo en unidades originales de cada factor, así Z_{1H}=150, Z_{1L}=50, Z_{2H}=200 y Z_{2L}= 100. Decodificando se obtiene:

$$Z_i = \frac{X_i(Z_H - Z_L) + (Z_H + Z_L)}{2} \text{----- (2)}$$

$$X1 = \frac{-0.6381 (150 - 50) + (150 + 50)}{2} = 68.09 \text{ mg Carbopol}$$

$$X2 = \frac{1.9934 (200 - 100) + (200 + 100)}{2} = 249.67 \text{ mg CMC}$$

El punto estacionario u optimo se obtendrá cuando se utilice 68.09 mg de Carbopol (X1) y 249.67 mg de CMC (X2), como se puede observar las cantidades que se necesitan para el punto óptimo son muy cercana al valor del nivel medio para el factor cantidad de Carbopol X1, y para el factor cantidad de CMC se acerca al nivel alto, esto concuerda con lo que se predice con ayuda del grafico de superficie de respuesta (Grafico 49) en donde al utilizar estas cantidades de ambos polímeros se tendrá del 99-100% de fármaco disuelto. En el grafico 52 de superficie de respuesta estimada para Y3 se tiene un máximo dentro de la región experimental, y maximizar a la respuesta es lo que se espera, puesto que el fármaco debe de estar disuelto a las 24 horas por ello se busca un 99-100%.

Ahora veamos como comprobar la adecuación del modelo por medio de la verificación de los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad. Para comprobar el supuesto de normalidad es útil construir un gráfico de probabilidad normal de los residuos, la construcción de esta gráfica la hace el programa Statgraphics Centurion XV solo que el programa por default arroja la gráfica de residuos vs predichos.

Para cambiar el tipo de gráfico se debe dar doble clic en la gráfica de residuos para que se agrande una vez que se agranda la gráfica dar clic con el botón derecho del mouse y elegir opciones de ventana, en las opciones de ventana se elige el tipo de grafico que se desee analizar, las instrucciones detalladas se pueden consultar en las Figuras 79 y 80 del manual. El gráfico de probabilidad normal para los residuos en la respuesta Y3 es el siguiente:



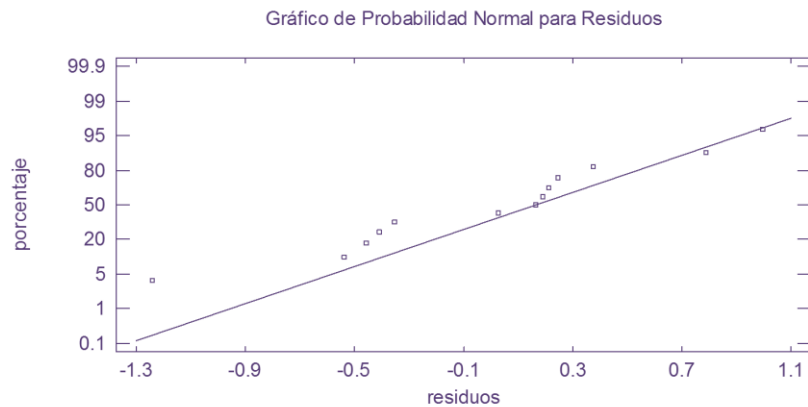


Gráfico 53: gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.

En el gráfico 53 se representa la distribución acumulada de los residuos, cuando existe una distribución normal los valores de los residuos forman una recta, lo que indica que la distribución de los errores es normal. Para los datos de porcentaje de fármaco liberado en 24 horas, se cumple el supuesto de normalidad.

Por otra parte el supuesto del ANOVA de homocedasticidad, se puede comprobar graficando los residuales contra los valores predichos, cambiando el tipo de grafico siguiendo los pasos de las figuras 79 y 80, solo que esta vez en la casilla de tipo escogeremos el grafico de dispersión. Con esta grafica se puede comprobar si el modelo es correcto y si se cumple este supuesto de homocedasticidad.

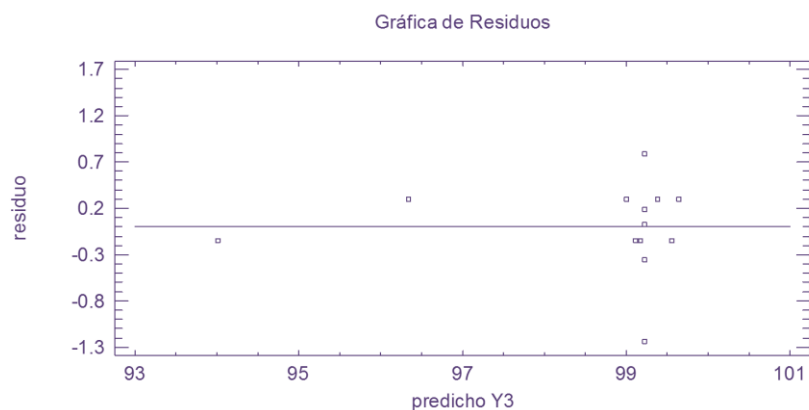


Gráfico 54: Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.

En el grafico 54 se observa que para este caso los residuales no muestran ningún patrón por lo que el supuesto de homocedasticidad si se cumple.

El último supuesto del ANOVA es el supuesto de independencia, este se puede comprobar si se grafican los residuos vs el número de corrida, sin embargo utilizando el procedimiento de GLM no se



puede obtener ese gráfico, así que se comprueba utilizando el estadístico Durbin-Watson que se obtiene en el Análisis de Varianza para Y3 (Tabla 49), el estadístico Durbin-Watson prueba si existe una correlación significativa basada en el orden en que se presentan los datos. El valor del Estadístico Durbin-Watson es igual a 33.21 con un valor-P=0.94, si el valor-P es mayor a 0.05 no hay correlación en los residuos, y dado que para Y1 el valor-P es $0.94 > 0.05$ el supuesto de independencia se cumple.

Para finalizar el análisis de los residuos, se debe de calcular el porcentaje de error del modelo y esto se hace utilizando el valor mayor absoluto del residuo contenido en la tabla de residuos atípicos para Y4.

Tabla 51: Residuos atípicos para Y3

Fila	Observados Valores	Ajustados Valores	Residuo
1	99.41	99.2451	0.164943
2	99.68	99.3066	0.373448
3	99.03	99.5684	-0.538391
4	99.93	100.34	-0.409885
5	98.87	99.2214	-0.351379
6	99.3	98.3032	0.996782
7	98.96	98.7151	0.244943
8	96.63	96.4166	0.213448
9	93.86	94.3184	-0.458391
10	99.41	99.2214	0.188621
11	97.98	99.2214	-1.24138
12	100.01	99.2214	0.788621
13	99.25	99.2214	0.0286207

La Tabla 51 muestra los valores de los residuales, los valores que se toman para calcular el porcentaje de error del modelo son los de la fila 6 pues esta fila es la que contiene al residual de mayor valor en valor absoluto que es de 0.9967 y el valor mayor observado que es de 99.3. Para calcular el porcentaje de error se hace en base a la siguiente formula:

$$\% \text{ Error} = \frac{|\text{valor de residuo}|}{\text{valor observado}} \times 100$$

El porcentaje de error del modelo para este caso es:

$$\% \text{ Error} = \frac{0.9967}{99.3} \times 100 = 1.003\%$$

Por lo tanto el máximo error que se puede tener al utilizar este modelo para explicar la variabilidad en el porcentaje de fármaco disuelto en 24 horas (Y3), es de 1.003%. Tomando en cuenta que el porcentaje de error se utiliza para determinar la capacidad predictiva del modelo (capacidad que tienen el modelo para predecir a la variable de respuesta que se está estudiando) su valor debe de ser menor a 10%.



Tiempo de liberación al 50% (Y4)

Del análisis estadístico que nos arroja el procedimiento GLM se debe de utilizar el análisis de varianza (ANOVA) en donde se estima la significancia estadística del modelo ajustado, así como la suma de cuadrados tipo III en el cual se estima el efecto significativo de cada factor.

El ANOVA que se obtiene para el tiempo de liberación al 50% se muestra a continuación:

Tabla 52: Análisis de Varianza para Y4

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	34.4754	7	4.92506	167.77	0.0001
Residuo	0.146776	5	0.0293552		
Total (Corr.)	34.6222	12			

R-cuadrada = 99.5761 por ciento

R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 98.9826 por ciento

Error estándar del est. = 0.0965517

Estadístico Durbin-Watson = 2.9727 (P=0.8621)

El análisis de varianza, como se indicó al principio estima si el modelo ajustado es estadísticamente significativo, de los resultados que se presentan en la Tabla 52 es de interés solamente el valor-P que es indicativo del nivel de significancia del modelo. Si el valor-P es menor que el nivel de significancia fijado por el programa de $\alpha=0.05$, se concluye que el modelo es estadísticamente significativo lo que quiere decir que es probable.

Como se puede observar en la Tabla 52 el modelo es probable ya que su valor-P es menor que el nivel de significancia de $\alpha=0.05$, lo que significa que al menos un factor en el modelo esta significativamente relacionado con la variable de respuesta tiempo de liberación al 50% (Y4).

El ANOVA contiene el valor de error estándar de estimación y de la R cuadrada estimada para el modelo, el valor de *R cuadrada* representa el porcentaje de la variabilidad en Y que es explicado por el modelo de regresión ajustado, este modelo explica el 99.57% de la variabilidad en el tiempo de liberación al 50%, la *R cuadrada ajustada* o coeficiente de determinación sirve para seleccionar el modelo más probable, comparando los modelos con diferente número de coeficientes, el modelo más probable será aquel que tenga un valor mayor de R cuadrada estimada, el valor de R cuadrada ajustada también nos sirve para explicar la variabilidad si la R cuadrada ajustada no explica un mínimo del 70% del comportamiento de la respuesta no se recomienda utilizarlo para fines de optimización porque su calidad de predicción es mala, este modelo tiene un valor de R cuadrada ajustada de 98.98%. [13] Como se indicó la tabla de ANOVA contienen el error estándar de estimación, el cual es una medida de la desviación estándar de los residuales con respecto a la línea de ajuste, su valor para este ejemplo es de 0.096. El estadístico de Durbin-Watson (DW) prueba los residuales para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en que se presentan los datos, para Y4 DW es 2.97 con un valor-P de 0.86, como el valor-P es mayor al 5% no hay autocorrelación en los residuos del modelo.

Ahora bien la suma de cuadrados tipo III que se presenta en el resumen del análisis, estima el efecto significativo de cada factor, la suma de cuadrados que se obtiene para el tiempo de liberación al 50% (Y4) se muestra a continuación:



Tabla 53: Suma de cuadrados tipo III para Y4

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
X1	2.0	1	2.0	68.13	0.0004
X2	8.0802	1	8.0802	275.26	0.0000
X1*X2	1.2769	1	1.2769	43.50	0.0012
X1*X1	0.357257	1	0.357257	12.17	0.0175
X2*X2	3.84792	1	3.84792	131.08	0.0001
X1*X2*X2	0.3267	1	0.3267	11.13	0.0206
X2*X1*X1	0.2187	1	0.2187	7.45	0.0413
Residuo	0.146776	5	0.0293552		
Total (corregido)	34.6222	12			

En la Tabla 53 se muestra la suma de cuadrados tipo III, la suma de cuadrados tipo III prueban la significancia de cada factor introducido en el modelo. El valor-P es el indicativo del nivel de significancia de los factores; si el valor-P es menor que el nivel de significancia fijado por el programa de $\alpha=0.05$, se concluye que el efecto correspondiente es estadísticamente diferente de cero, es decir, el efecto influye de manera significativa sobre la respuesta. Cabe mencionar que entre más pequeño sea el valor-P de un efecto, este efecto es el que más influye sobre la respuesta.

Como se puede observar en la Tabla 53 todos los factores resultaron ser significativos ya que su valor-P es menor que el nivel de significancia de $\alpha=0.05$, sin embargo se toman aquellos valores que tengan un valor-P más pequeño, como aquellos que tienen más efecto sobre la respuesta. Estos factores son X2, X2² y X1; pero si se pone atención se puede observar que el valor-P del factor X2 es mucho más pequeño por lo que va a afectar en mayor proporción a la respuesta.

El grafico del modelo ajustado se va a utilizar para explicar cómo afectan los factores al tiempo de liberación al 50% (Y4), el grafico del modelo ajustado para ambos factores se muestra a continuación:

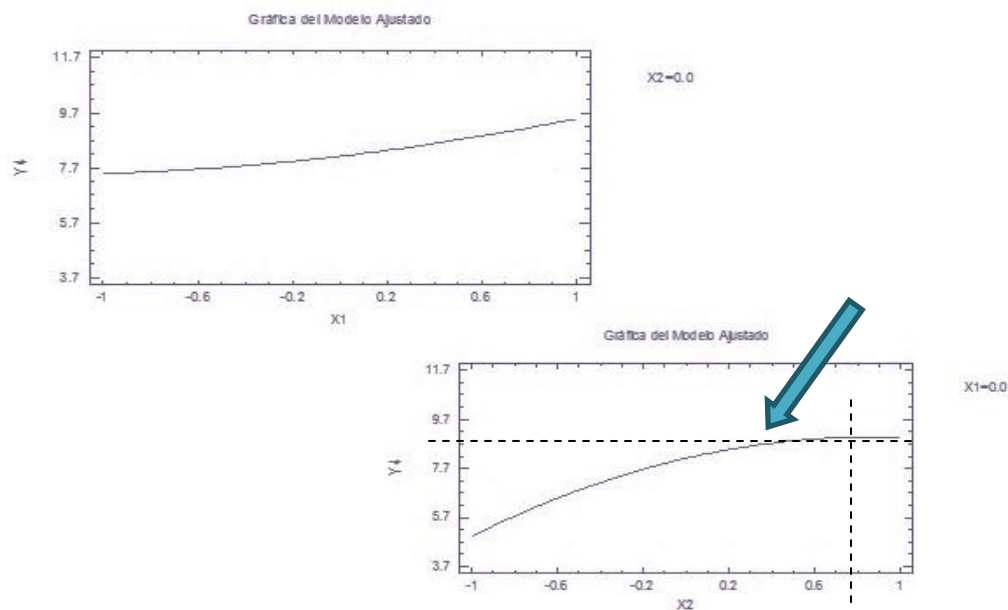


Grafico 55: Graficas de modelo ajustado para X1 y X2.



Como se puede observar en el grafico 55a) cuando se aumenta la cantidad de Carbopol (X1) el tiempo de liberación al 50% aumenta (Y4), este factor presenta un efecto lineal y la máxima respuesta se encuentra cuando se tiene al factor en su nivel más alto 1 (150 mg de Carbopol), por otra parte en el grafico 55b) se puede observar que el factor cantidad de CMC (X2) presenta un efecto curvo, en donde al aumentar la cantidad de CMC se va a aumentar el tiempo de liberación al 50% (Y4), y utilizando el nivel alto de este factor 1 (200 mg de CMC) se tendrá la respuesta máxima.

Ahora bien la respuesta que se está evaluando es el tiempo en que se disuelve el 50% de Atenolol, las matrices hidrofílicas mucoadhesivas de Atenolol fueron formulados para 24 horas de duración, y como se sabe las matrices hidrofílicas son utilizadas para lograr un efecto prolongado del fármaco (liberación prolongada) ya que se modula la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica, esto se logra al comprimir un fármaco altamente soluble con polímeros hidrofílicos, al entrar el polímero en medio acuoso se hincha por hidratación y disminuye la velocidad de liberación del fármaco hasta que llega a ser constante esta liberación. La liberación del fármaco dependerá en gran medida de la difusión que tenga a través de la red formada por el gel, así como también de la capacidad de erosión de la matriz. [21]

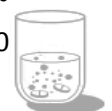
Al tener matrices hidrofílicas se está formulando solidos de liberación prolongada, para este ejemplo en específico se formularon matrices hidrófilas destinadas a una liberación del fármaco sostenida de 24 horas, por lo que es deseable que el tiempo en que se libera el 50% del fármaco sea de 8-9 horas, como se muestra en el grafico 55a y b si se utilizan a los factores X1 y X2 en sus niveles más altos el tiempo al que se libera el 50% de Atenolol es el esperado.

Otro análisis que se lleva a cabo en el diseño experimental de Compuesto Central utilizando el procedimiento de GLM es el análisis de la ecuación del modelo, que va a determinar cómo y cuánto influyen los factores sobre la variable de respuesta. A continuación se presenta la ecuación del modelo que se ajusta a los datos obtenidos para el tiempo de liberación de fármaco al 50% (Y4).

$$D. Y4 = 8.11724 + 1.0 \cdot X1 + 2.01 \cdot X2 - 0.565 \cdot X1 \cdot X2 + 0.359655 \cdot X1^2 - 1.18034 \cdot X2^2 + 0.495 \cdot X1 \cdot X2^2 - 0.405 \cdot X2 \cdot X1^2$$

Como se puede observar en la ecuación del modelo el valor de 8.11 es la media aritmética de los valores de la respuesta obtenidos en las 13 corridas del experimento, los factores que ejercen un efecto importante sobre la respuesta son, el efecto del factor cantidad de CMC (X2) que afecta al tiempo de liberación al 50% (Y4) de formas significativa con un valor de 2.01, este el factor con el coeficiente de valor absoluto más alto, seguido del factor cuadrático cantidad de CMC (X2²) con un valor de 1.18 y por último el factor cantidad de Carbopol (X1) con un valor de 1.0. Los valores de los coeficientes los factores X1 y X2 tienen un signo positivo lo que significa que tienen una relación directa con la respuesta, cuando el factor aumenta, la respuesta va a aumentar, es decir cuando se tengan en sus niveles altos a estos se aumentara el tiempo de liberación al 50% (Y4). La ecuación del modelo es útil para explicar la variabilidad en magnitud que tienen los efectos sobre la respuesta, y esta se puede utilizar para sacar conclusiones después de considerar la magnitud del coeficiente y si el signo si es negativo o positivo, realizando así estimaciones adecuadas de la respuesta.

Para entender completamente el modelo de la ecuación se utiliza la gráfica de superficie respuesta estimada, en la cual puede graficarse la respuesta estimada y en la parte inferior de este gráfico se grafican los contornos de los factores los cuales sirven para una mejor interpretación de estos



gráficos tridimensionales; a continuación se presenta la gráfica de superficie de respuesta estimada para el tiempo de liberación al 50% (Y4):

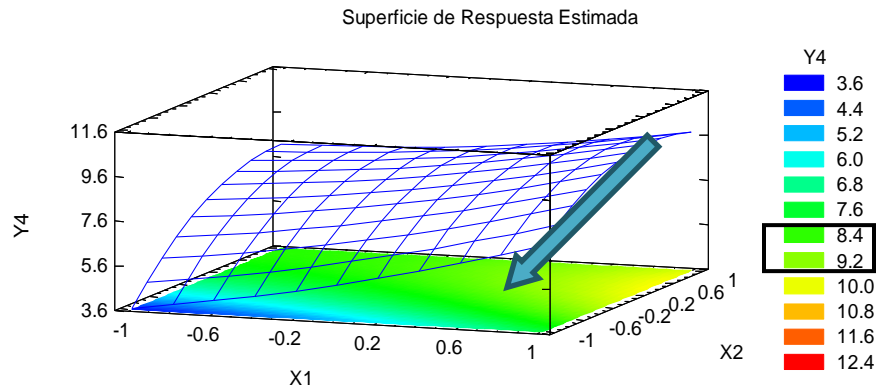


Grafico 56: Gráfico de superficie de respuesta estimada para la respuesta Y4

El tipo de grafico puede ser cambiado utilizando las opciones de ventana para el grafico de superficie de respuesta, como se muestra en las Figuras 77 y 78 del manual.

En el grafico 56 se muestran la superficie de respuesta para el tiempo de liberación al 50% (Y4), graficando ambos factores X1 y X2; se observa que si se utilizan al factor cantidad de Carbopol (X1) en valores cercanos al nivel alto (150 mg), y al factor cantidad de CMC (X2) en valores cercanos al nivel medio (150 mg), se obtiene el porcentaje de fármaco liberado en 24 horas esperado, señalado en color verde. En base a los signos de los coeficientes, se ve que la relación entre Y2 y X1 es directa (signo positivo) ya que al aumentar la cantidad de Carbopol y de CMC que se ocupe en la formulación se aumenta el tiempo de liberación al 50%. En el Grafico 56 se puede apreciar el efecto de curvatura del factor cantidad de CMC (X2), en donde sí se trabaja con cantidades mayores al nivel alto 1 (200 mg) el tiempo en que se libera el 50% de Atenolol disminuye, es por ello que se necesita usar una cantidad cercana al nivel medio de este factor (150 mg) para obtener el tiempo de liberación al 50% deseado. Ahora bien no es recomendable utilizar a ambos factores en sus niveles bajos ya que esto daría como resultado un tiempo de liberación muy bajo, lo que sería indicativo de una rápida liberación del fármaco de las matrices hidrófilas, esto sucede porque entre menos cantidad de polímero se tiene, la red del polímero es delgada haciéndose muy permeable por lo que el fármaco se libera en mayor cantidad.

Como se mencionó al principio del capítulo los diseños experimentales de superficie de respuesta permiten encontrar las condiciones óptimas del proceso, el diseño de compuesto central utiliza un modelo de segundo orden con el cual podemos determinar el punto estacionario o candidato óptimo. De la ecuación D se toman los valores de los coeficientes lineales, cuadráticos y de interacción y se escriben en forma matricial como se presenta a continuación:

$$b = \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_k \end{bmatrix} \left. \vphantom{\begin{bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_k \end{bmatrix}} \right\} \text{Términos lineales del modelo} \quad B = \begin{bmatrix} \beta_{1^2} & \beta_{12}/2 \\ \beta_{12}/2 & \beta_{2^2} \end{bmatrix} \left. \vphantom{\begin{bmatrix} \beta_{1^2} & \beta_{12}/2 \\ \beta_{12}/2 & \beta_{2^2} \end{bmatrix}} \right\} \text{Términos cuadráticos e interacción dividida entre 2 del modelo}$$

$$b = \begin{bmatrix} 1.00 \\ 2.01 \end{bmatrix} \quad B = \begin{bmatrix} 0.3596 & -0.2825 \\ -0.2825 & -1.1803 \end{bmatrix}$$



Para encontrar el punto estacionario, se hace usando una notación matricial para el modelo de segundo orden, sustituyendo B y b por las matrices en la ecuación 1 el punto estacionario se calcula de la siguiente forma:

$$X_0 = -\frac{1}{2}B^{-1}b \text{ ----- (1)}$$

$$X_0 = -\frac{1}{2} \begin{bmatrix} 0.3596 & -0.2825 \\ -0.2825 & -1.1803 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} 1.00 \\ 2.01 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0.375 \\ 4.38 \end{bmatrix} \text{----- (3)}$$

A continuación se presenta como se obtienen los resultados de la matriz. Elevando cada valor de la primera matriz a la -1 se obtiene lo siguiente:

$$X_0 = -\frac{1}{2} \begin{bmatrix} 2.78 & -3.53 \\ -3.53 & -0.84 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1.00 \\ 2.01 \end{bmatrix}$$

La matriz se resuelve multiplicando cada valor de la primera matriz por el valor de la segunda matriz, estas operaciones se realizan por líneas teniéndose los siguientes resultados:

$$\begin{aligned} 2.78 * 1.00 &= 2.78 & -3.53 * 1.00 &= -3.53 \\ -3.53 * 2.01 &= -7.09 & -0.84 * 2.01 &= -1.68 \end{aligned}$$

Ahora bien los resultados que se obtuvieron se sumaran en forma de columna, y se realizaran las demás operaciones de la ecuación, para obtenerse los dos resultados de la ecuación 3:

$$X1 = -1 \left(\frac{2.78 + (-7.09)}{2} \right) = 2.15$$

$$X2 = -1 \left(\frac{-3.53 + (-1.68)}{2} \right) = 2.60$$

Una vez que se obtienen los valores de X1 y X2 codificados, se procede a decodificar utilizando la ecuación 2, donde ZH y ZL son los niveles alto y bajo en unidades originales de cada factor, así Z_{1H}=150, Z_{1L}=50, Z_{2H}=200 y Z_{2L}= 100. Decodificando se obtiene:

$$Z_i = \frac{X_i(Z_H - Z_L) + (Z_H + Z_L)}{2} \text{----- (2)}$$

$$X1 = \frac{2.15 (150 - 50) + (150 + 50)}{2} = 207.5 \text{ mg Carbopol}$$

$$X2 = \frac{2.60 (200 - 100) + (200 + 100)}{2} = 280 \text{ mg CMC}$$

El punto estacionario u optimo se obtendrá cuando se utilice 207.5 mg de Carbopol (X1) y 280 mg de CMC (X2), como se puede observar las cantidades que se necesitan para el punto óptimo son



muy cercanas a los valores de los niveles altos de los factores, esto concuerda con lo que se predice con ayuda del gráfico de superficie de respuesta (Gráfico 56) en donde al utilizar estas cantidades de ambos polímeros se tendrá un tiempo de 8-9 horas en donde se libera el 50% de Atenolol. En el gráfico 56 de superficie de respuesta estimada para Y4 se tiene un máximo dentro de la región experimental, y maximizar a la respuesta es lo que se espera, puesto que el fármaco debe de estar disuelto a las 24 horas por ello se busca un 99-100%.

Cabe mencionar que el factor cantidad de CMC es el que tiene un efecto más grande sobre la respuesta, esto se puede observar en el gráfico de superficie de respuestas (gráfico 53) en donde si se cambia al factor cantidad de Carbopol (X1) de su nivel -1 a 1 la respuesta se incrementa ligeramente, pero si se incrementa el factor cantidad de CMC de su nivel -1 a 1 la respuesta se incrementa mucho, por lo que la respuesta estará dada en mayor proporción por las proporciones que se utilicen del factor cantidad de Carbopol (X1).

Ahora veamos como comprobar la adecuación del modelo por medio de la verificación de los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad. Para comprobar el supuesto de normalidad es útil construir un gráfico de probabilidad normal de los residuos, la construcción de esta gráfica la hace el programa Statgraphics Centurion XV solo que el programa por default arroja la gráfica de residuos vs predichos.

Para cambiar el tipo de gráfico se debe dar doble clic en la gráfica de residuos para que se agrande una vez que se agranda la gráfica dar clic con el botón derecho del mouse y elegir opciones de ventana, en las opciones de ventana se elige el tipo de gráfico que se desee analizar, las instrucciones detalladas se pueden consultar en las Figuras 79 y 80 del manual. El gráfico de probabilidad normal para los residuos en la respuesta Y3 es el siguiente:

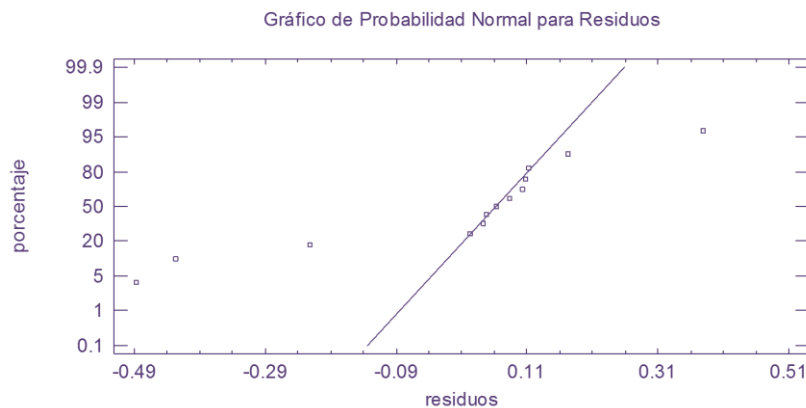


Gráfico 57: gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.

En el gráfico 57 se representa la distribución acumulada de los residuos, cuando existe una distribución normal los valores de los residuos forman una recta, lo que indica que la distribución de los errores es normal. Para los datos de tiempo de liberación al 50% se tienen algunos puntos aberrantes y los datos no se ajustan a la línea recta por lo que este supuesto no se cumple para esta respuesta.



Por otra parte el supuesto del ANOVA de homocedasticidad, se puede comprobar graficando los residuales contra los valores predichos, cambiando el tipo de grafico siguiendo los pasos de las figuras 79 y 80, solo que esta vez en la casilla de tipo escogeremos el grafico de dispersión. Con esta grafica se puede comprobar si el modelo es correcto y si se cumple este supuesto de homoscedasticidad.

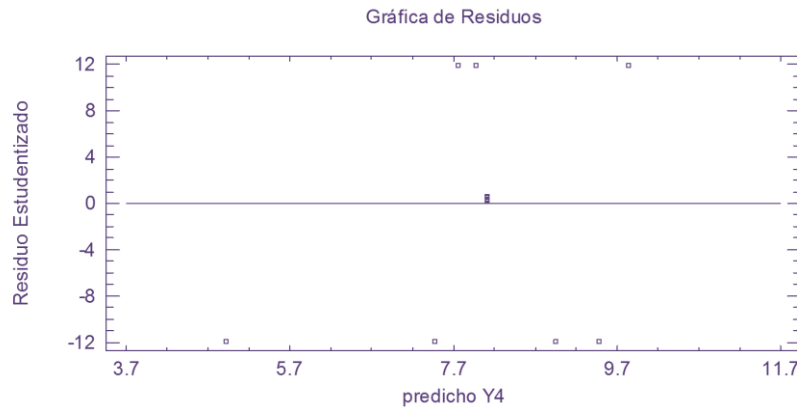


Grafico 58: Grafico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.

En el grafico 58 se observa que para este caso los residuales no muestran ningún patrón por lo que el supuesto de homocedasticidad si se cumple.

El último supuesto del ANOVA es el supuesto de independencia, este se puede comprobar si se grafican los residuos vs el número de corrida, sin embargo utilizando el procedimiento de GLM no se puede obtener ese gráfico, así que se comprueba utilizando el estadístico Durbin-Watson que se obtiene en el Análisis de Varianza para Y4 (Tabla 52), el estadístico Durbin-Watson prueba si existe una correlación significativa basada en el orden en que se presentan los datos. El valor del Estadístico Durbin-Watson es igual a 2.97 con un valor-P=0.86, si el valor-P es mayor a 0.05 no hay correlación en los residuos, y dado que para Y1 el valor-P es $0.86 > 0.05$ el supuesto de independencia se cumple.

Para finalizar el análisis de los residuos, se debe de calcular el porcentaje de error del modelo y esto se hace utilizando el valor mayor absoluto del residuo contenido en la tabla de residuos atípicos para Y4.

Tabla 54: Residuos atípicos para Y4

Fila	Observados Valores	Ajustados Valores	Residuo
1	3.71	3.66155	0.0484483
2	7.32	7.1469	0.173103
3	8.05	8.27155	-0.221552
4	4.77	5.1969	-0.426897
5	8.18	8.11724	0.0627586
6	8.79	8.6769	0.113103
7	7.83	7.45155	0.378448
8	9.32	9.8069	-0.486897
9	9.91	9.80155	0.108448
10	8.14	8.11724	0.0227586
11	8.16	8.11724	0.0427586



12	8.22	8.11724	0.102759
13	8.2	8.11724	0.0827586

La Tabla 54 muestra los valores de los residuales, los valores que se toman para calcular el porcentaje de error del modelo son los de la fila 8 pues esta fila es la que contiene al residual de mayor valor en valor absoluto que es de 0.4868 y el valor mayor observado que es de 9.32. Para calcular el porcentaje de error se hace en base a la siguiente formula:

$$\% \text{ Error} = \frac{|\text{valor de residuo}|}{\text{valor observado}} \times 100$$

El porcentaje de error del modelo para este caso es:

$$\% \text{ Error} = \frac{0.4868}{9.32} \times 100 = 5.22\%$$

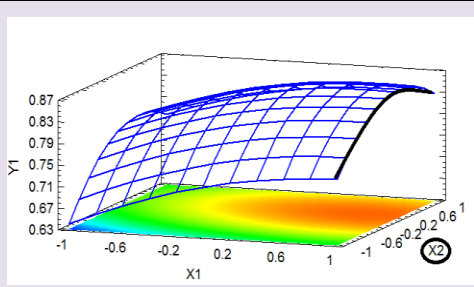
Por lo tanto el máximo error que se puede tener al utilizar este modelo para explicar la variabilidad en el tiempo de liberación al 50% (Y4), es de 5.22%. Tomando en cuenta que el porcentaje de error se utiliza para determinar la capacidad predictiva del modelo (capacidad que tienen el modelo para predecir a la variable de respuesta que se está estudiando) su valor debe de ser menor a 10%.

5.5.1.10 Discusión

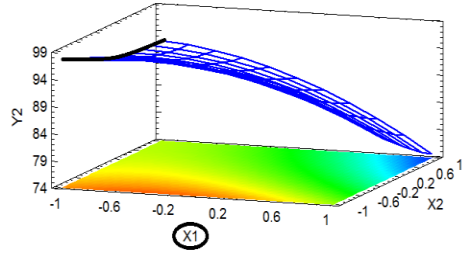
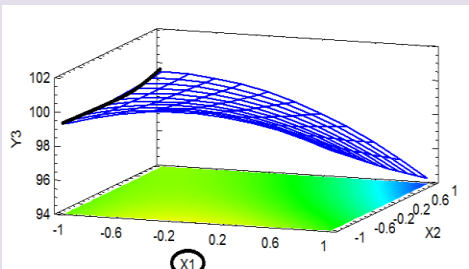
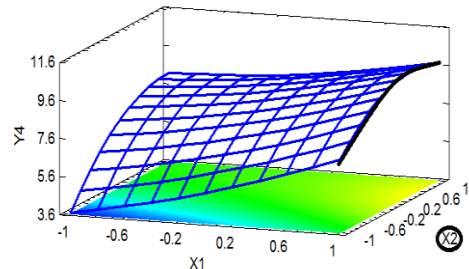
Como se indicó el objetivo del estudio fue diseñar comprimidos orales mucoadhesivos de liberación controlada de Atenolol y optimizar el perfil de liberación del fármaco un diseño de compuesto central. La formulación de los comprimidos de Atenolol se optimizo en base a la cantidad de los polímeros Carbopol (X1) y CMC sódica (X2).

El análisis del diseño de Compuesto Central arrojó los siguientes resultados:

Tabla55: Resultados obtenidos en el diseño de Compuesto Central para la evaluar la liberación de Atenolol de matrices hidrófilas mucoadhesivas.

Respuesta	Efecto cuadrático	Modelo determinado	R ² adj. (%)	Punto estacionario
Valor de n (Y1)		$Y1 = 0.841641 + 0.06545 \cdot X1 + 0.05915 \cdot X2 - 0.0107 \cdot X1 \cdot X2 - 0.0269948 \cdot X1^2 - 0.0693948 \cdot X2^2 - 0.03055 \cdot X1 \cdot X2^2 - 0.014 \cdot X2 \cdot X1^2$	82.52	-----



Respuesta	Efecto cuadrático	Modelo determinado	R ² adj. (%)	Punto estacionario
Liberación de Atenolol en 18 horas (Y2)		$Y2 = 91.3979 - 3.33*X1 - 4.25*X2 - 3.0375*X1*X2 - 3.65776*X1^2 + 1.35224*X2^2 - 2.7525*X1*X2^2 - 1.9175*X2*X1^2$	83.08	193.17mg X1 198.57mg X2
Liberación de Atenolol en 24 horas (Y3)		$Y3 = 99.2214 - 1.525*X1 - 0.315*X2 - 1.18*X1*X2 - 1.35983*X1^2 + 0.100172*X2^2 + 0.12*X1*X2^2 - 1.055*X2*X1^2$	80.70	68.09mg X1 249.67mg X2
Tiempo de liberación al 50% (Y4)		$Y4 = 8.11724 + 1.0*X1 + 2.01*X2 - 0.565*X1*X2 + 0.359655*X1^2 - 1.18034*X2^2 + 0.495*X1*X2^2 - 0.405*X2*X1^2$	98.98	207.5mg X1 280mg X2

El factor cantidad de Carbopol (X1) es el factor crítico debido a que ejerce un efecto importante sobre todas las variables de respuesta estudiadas, como se observa en la tabla 55 este factor es significativo en todas las respuestas y afecta en mayor proporción a la respuesta Y3. En las ecuaciones del modelo presentadas en la Tabla 55 se puede observar que los factores significativos en todas las variables de respuestas son el factor X1, X2, X1², X2² dependiendo de la variable de respuesta es la forma en que estos factores afectan.

Cabe mencionar que los factores cuadráticos influyen de forma significativa en todas las variables de respuesta, siendo el factor cuadrático X1² el que afecta en la respuesta Y2 y Y3, y el factor X2² en la respuesta Y1 y Y4. En los gráficos de superficie de respuesta presentados en la tabla 50 se aprecia que para las variables de respuesta liberación de Atenolol en 18 y 24 hrs (Y2, Y3) si el factor X1 que tiene efecto cuadrático se incrementa de -1 a 1 la respuesta Y se incrementa ligeramente a comparación del factor X2 el cual si se cambia de su nivel -1 a 1 la respuesta decrece de manera importante, lo contrario pasa con el efecto cuadrático del factor X2 para las



variables de respuesta valor de n (Y1) y tiempo de liberación al 50% (Y4), en donde se aprecia que si este factor cambia de su nivel -1 a 1 la respuesta Y incrementa de manera importante a comparación del factor X1 el cual si se cambia de su nivel -1 a 1 la respuesta Y incrementa ligeramente. De esta manera podemos confirmar la importancia que tiene el estimar un efecto cuadrático pues estos efectos resultaron ser significativos en todas las variables de respuesta.

Los valores obtenidos para los coeficientes de cada factor en los modelos determinados que se presentan en la tabla 55, revelan que el factor cantidad de CMC (X2) tiene un efecto más pronunciado en las variables de respuesta $t_{50\%}$ (Y4) y porcentaje de Atenolol liberado a las 18h (Y2). Por otro lado, el factor cantidad de Carbopol (X1) tiene un papel más influyente en las variables de respuesta, valor de $[n]$ (Y1) y porcentaje de Atenolol liberado en 24h (Y3).

Los valores que se estimaron para el exponente de liberación (n) (Y1) oscila entre 0.63-0.87 estos valores se pueden interpretar como un mecanismo de liberación anómalo, sin embargo si se desea tener valores de n adecuados se deben de establecer nuevos niveles de los factores en donde se encuentren valores de n óptimos. Es por esta razón que para esta variable de respuesta no se calculó el punto estacionario, pues si se calculaba se tendrían un valor erróneo e incoherente.

Ahora bien la cantidad total de Atenolol liberado estimada para todas las formulaciones, indica la liberación del fármaco completamente. La liberación de Atenolol en 18 y 24 horas tendió a disminuir con el aumento en el contenido de cualquiera de los dos factores Carbopol o CMC, esto sucede ya que la viscosidad de la capa de gel alrededor de la tableta aumenta al aumentar la concentración de ambos polímeros, limitando de este modo la liberación de Atenolol. Como los grupos carboxilo del Carbopol se disocian a pH muy por encima de su pKa (6.0), ocasionan repulsiones electrostáticas entre los grupos carboxilo cargados negativamente, causando que las moléculas se desenrollen y expandan, lo que resulta en el hinchamiento del polímero y la consiguiente formación de gel. El gel, así formado, se compone de partículas hinchadas apretadas. Con un mayor aumento en la cantidad del polímero, la capa de gel se hace más gruesa inhibiendo la penetración del agua, lo que resulta en una reducción significativa en el porcentaje liberado de Atenolol a las 18 y 24h.[24] La formación de un gel demasiado grueso también afecta al tiempo de liberación del fármaco al 50% pues al utilizar los niveles altos de ambos factores se tiene un máximo de 9 horas de liberación de Atenolol al 50%.

La formulación óptima se selecciona en función de los criterios para alcanzar la liberación completa de Atenolol desde los comprimidos hidrofílicos, tras la evaluación individual de cada variable de respuesta se define que la formulación optima debe de ser con el nivel medio del factor cantidad de Carbopol (X1) y el nivel alto del factor cantidad de CMC (X2) ya que utilizando estos niveles de los factores se obtienen los valores óptimos en las variables de respuesta. Como se puede observar en la tabla 55 los valores del punto estacionario para cada una de las variables de respuesta nos indican utilizar proporciones distintas de los factores dependiendo la variable de respuesta que se esté analizando, para homogenizar las cantidades y nos dé en todas valores deseados de las variables de respuesta se decide trabajar con el nivel medio del factor cantidad de Carbopol (X1) y el nivel alto del factor cantidad de CMC (X2).

Del análisis de los residuales se comprueba que si se cumplen los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad, para las cuatro respuestas, lo que indica que los modelos utilizados se adecuan a los datos obtenidos en las variables de respuesta (Y1-Y4), además el máximo porcentaje de error que se puede tener al utilizar los modelos para explicar la variabilidad en los datos en el tiempo de disolución al 50%, el valor de n , y los porcentajes de



fármaco disueltos a las 18 y 24 horas es de 5.22, 5.04, 5.35 y 1.00% respectivamente, como se puede observar todos los modelos tienen una buena capacidad predictiva. Los valores de R cuadrada son indicativos de que los modelos son probables, y como se puede observar en la tabla 55 se tomó el valor de la R cuadrada ajustada pues esta es la que nos indica si el modelo se puede optimizar, los valores obtenidos para R cuadrada ajustada, indican que todos los modelos son probables y pueden ser optimizados al tener valores mayores al 70%.

5.5.1.11 Conclusiones

- 📄 El diseño de Compuesto Central sirvió para estimar efectos de curvatura de ambos factores, obteniendo que los efectos cuadráticos X_1^2 y X_2^2 tienen un efecto significativo sobre las variables de respuesta.
- 📄 Se obtuvieron modelos probables que explican la variación en los datos obtenidos experimentalmente para el tiempo de liberación al 50%, el valor de n, y los porcentajes de fármaco disuelto a las 18 y 24 horas.
- 📄 El factor cantidad de Carbopol (X_1) es el factor crítico debido a que ejerce un efecto importante sobre todas las variables de respuesta estudiadas.
- 📄 Se verificó el cumplimiento de los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad de los residuales para el tiempo de liberación al 50%, el valor de n, y los porcentajes de fármaco disuelto a las 18 y 24 horas.
- 📄 Para alcanzar la liberación completa de Atenolol desde los comprimidos hidrofílicos se debe utilizar el nivel medio del factor cantidad de Carbopol (X_1) y el nivel alto del factor cantidad de CMC (X_2) ya que utilizando estos niveles de los factores se obtienen los valores óptimos en las variables de respuesta.
- 📄 Aplicando de manera correcta los métodos estadísticos y sabiendo utilizar el software estadístico estaremos seguros de la veracidad y validez de los resultados.



5.6 Diseños Box-Benhken

Los Diseños Box-Benhken son una alternativa para estimar efectos de curvatura utilizando la metodología de superficie de respuesta. Este tipo de diseño se aplica cuando se tienen tres o más factores, pues se disminuye el número de tratamientos utilizados en el diseño experimental.

El diseño Box-Benhken es un diseño rotatable debido a que no incluyen tratamientos en los vértices de la región experimental, ya que en algunas situaciones experimentales correr estos tratamientos puede ser extremos o bien no se pueden llegar a correr. Por otra parte este tipo de diseños utiliza al menos un punto central con el cual se va a estimar el efecto de curvatura y todas las corridas en el experimento se van a combinar con el punto central como se muestra en la figura 81.

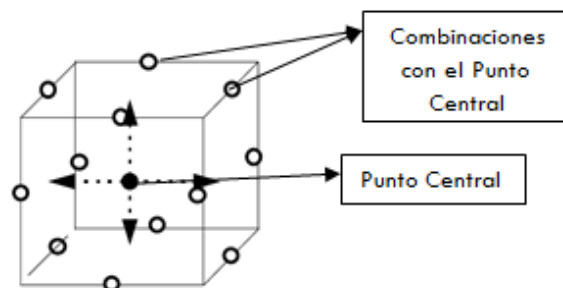


Fig. 81: Representación del diseño Box-Benhken.[23]

Los diseños Box-Benhken tienen ventaja sobre los diseños de compuesto central, dado que utilizan menos experimentos, pero por otra parte tienen la desventaja de que al utilizar una experimentación secuencial no se basan en los diseños factoriales 2^k , por lo que se tendría que correr un nuevo diseño, lo cual implicaría un gasto económico extra. [23]

5.6.1 Ejemplo integrador: “Metodología de superficie de respuesta para obtener comprimidos de liberación controlada de Naproxeno con Eudragit L100-55”.

Las formas farmacéuticas sólidas de liberación controlada tienen varias ventajas con respecto a las formas farmacéuticas sólidas de liberación convencional, debido a que la administración de fármacos de liberación controlada prolonga el efecto terapéutico, reduce la frecuencia de administración y disminuye los efectos secundarios. Las formas farmacéuticas de liberación controlada tienen una mejor eficacia ya que proporcionan un efecto terapéutico constante y prolongado al paciente.

Eudragit es un copolímero derivado del éster de ácido acrílico y metacrílico, las propiedades con las que cuenta Eudragit son determinadas por sus grupos funcionales. Este polímero se utiliza en pequeñas cantidades para retardar la disolución del fármaco, por lo que se obtiene el perfil de liberación deseado, además de que el fármaco se libera en el sitio correcto.

Los comprimidos de liberación controlada de Naproxeno se obtuvieron mediante la compresión de microesferas con Eudragit L100-55. Para obtener las microesferas se utilizó la técnica de coprecipitación del fármaco con polímeros. La coprecipitación es un método simple y práctico que se ha desarrollado para aumentar la biodisponibilidad del fármaco, esto debido a que la coprecipitación modifica la estructura del cristal la cual está relacionada con la solubilidad del fármaco. La coprecipitación es una dispersión sólida, en donde la disolución de uno de los componentes se ve afectada por la presencia de otros componentes. En este caso se realizó la



coprecipitación utilizando como fármaco al Naproxeno el cual es un antiinflamatorio no esteroideo, analgésico y antipirético, su uso se limita debido a los efectos secundarios gastrointestinales además de ser un fármaco poco soluble.

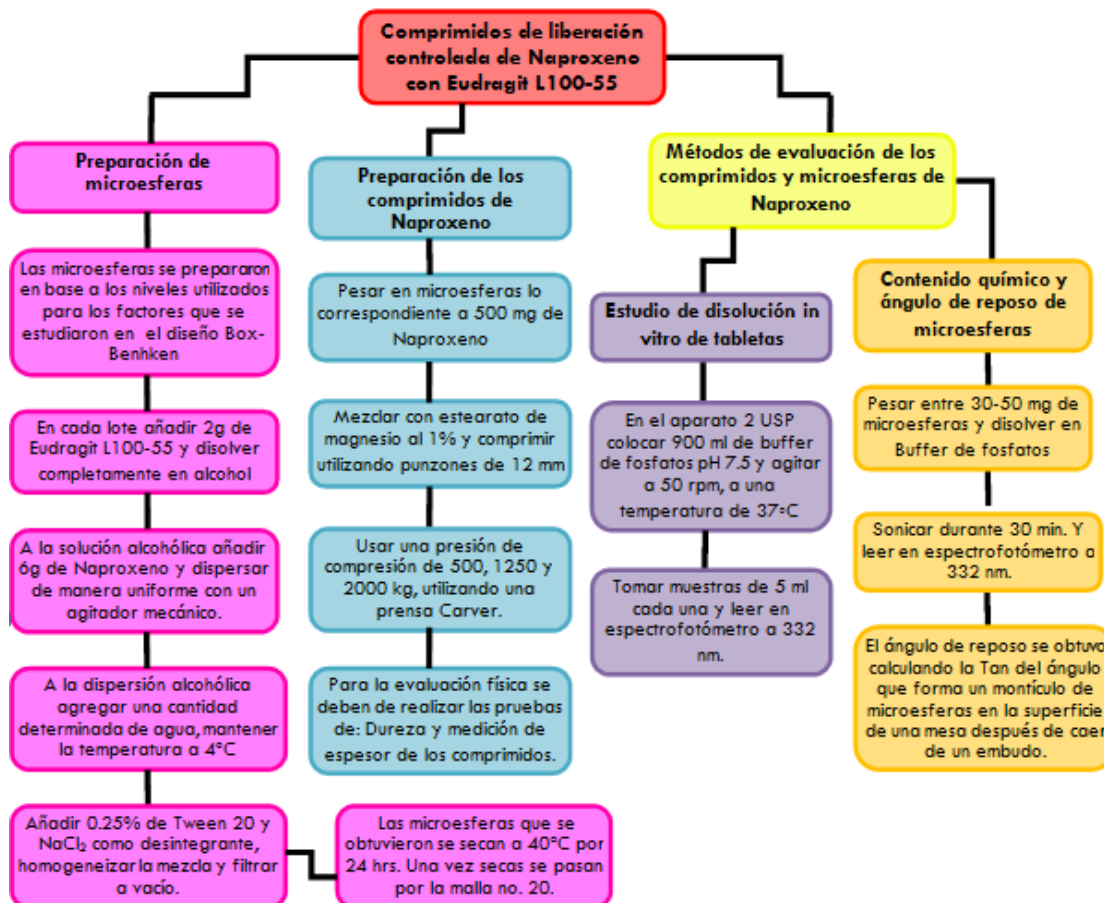
Los coprecipitados obtenidos deben de tener un comportamiento de liberación predecible, para ello se deben de controlar algunos componentes de la formulación así como ciertas variables de proceso. En este ejemplo se utilizó un diseño de Box-Benhken para evaluar tres parámetros que afectan de forma significativa a la liberación del fármaco, estos factores son cantidad de desintegrante (X1), presión de compresión (X2) y cantidad de agua para precipitar (X3).

5.6.1.1 Objetivo y Planteamiento del problema.

Objetivo: diseñar comprimidos orales de liberación controlada de Naproxeno a partir de microsferas preparadas por coprecipitación con Eudragit L100-55 y optimizar la liberación de Naproxeno usando la metodología de superficie de respuesta, en específico un diseño de Box-Benhken.

Planteamiento del problema: Desarrollar y optimizar comprimidos orales de liberación controlada de Naproxeno optimizando la formulación en base a la cantidad del desintegrante, la cantidad de agua para la precipitación y la variable de proceso, fuerza de compresión

5.6.1.2 Descripción del proceso






5.6.1.3 Factores de estudio.




Tabla 56: Factores y niveles involucrados en el diseño de Box-Benhken para los comprimidos de liberación prolongada de Naproxeno.

FACTOR	FACTOR CODIFICADO	TIPO DE FACTOR	NIVELES USADOS PARA CADA FACTOR		
			-1	0	1
Concentración de CaCl ₂ (%)	X1	cuantitativo	0.5	1.25	2.0
Presión de compresión (Kg)	X2	cuantitativo	500	1250	2000
Cantidad de agua para precipitación (ml)	X3	cuantitativo	50	100	150

5.6.1.4 Variables de respuesta.

-  Porcentaje de fármaco liberado a las 2 horas (%).
-  Porcentaje de fármaco liberado a las 6 horas (%).
-  Porcentaje de fármaco liberado a las 12 horas (%).

5.6.1.5 Plan experimental.

-  Tipo de diseño utilizado: Box-Benhken.
-  Hipótesis nula: el % de fármaco liberado después de 2, 6 y 12 horas se ve afectado por las proporciones de los componentes en la formulación, así como por la variable de proceso presión de compresión.
-  Hipótesis alterna:

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_1X_2 + b_5X_2X_3 + b_6X_1X_3 + b_7X_1^2 + b_8X_2^2 + b_9X_3^2 + \text{error}$$

El % de fármaco liberado después de 2, 6 y 12 horas es afectado de forma significativa por uno o más de los factores involucrados en el diseño Box-Benhken.

La hipótesis alterna es el modelo matemático del diseño experimental, en este caso está es la forma en que se representa un modelo matemático para un Diseño Box-Benhken. En donde Y es la variable de respuesta, b_0 es la media aritmética de las respuestas de las 15 corridas; b_1 - b_9 son los coeficientes calculados a partir de los valores experimentales observados de Y , X_1 , X_2 y X_3 son los factores estudiados, los términos X_1X_2 , X_2X_3 y X_1X_3 representan las interacciones, y por último los términos X_1^2 , X_2^2 y X_3^2 representan a los términos cuadráticos respectivamente.

5.6.1.6 Matriz experimental.

La matriz experimental para este ejemplo se muestra en la tabla 57:



Tabla 57: matriz experimental para el diseño Box-Benhken.

Corridas	X1	X2	X3	X1	X2	X3	Y1	Y3	Y5
	No Cod.	No Cod.	No Cod.	Cod.	Cod.	Cod.			
1	2	2000	100	1	1	0	22.53	55.08	87.01
2	2	500	100	1	-1	0	35.94	69.54	100.15
3	0.5	2000	100	-1	1	0	23.79	60.84	92.99
4	0.5	500	100	-1	-1	0	29.94	66.95	97.15
5	2	1250	150	1	0	1	26.23	91.01	92.08
6	2	1250	50	1	0	-1	26.98	63.83	94.19
7	0.5	1250	150	-1	0	1	33.25	69.68	96.14
8	0.5	1250	50	-1	0	-1	20.29	68.93	96.26
9	1.25	2000	150	0	1	1	20.5	53.4	82.45
10	1.25	2000	50	0	1	-1	20.28	57.09	90.6
11	1.25	500	150	0	-1	1	37.75	84.22	93.92
12	1.25	500	50	0	-1	-1	40.42	82.27	100.49
13	1.25	1250	100	0	0	0	24.98	62.34	90.94
14	1.25	1250	100	0	0	0	25.82	62.44	91.9
15	1.25	1250	100	0	0	0	26.93	63.98	94.34

5.6.1.7 Herramientas para el análisis.

- 📄 Programa estadístico: Statgraphics Centurion XV®
- 📄 Tipo de diseño: Diseño Box-Benhken.
- 📄 Resultados del análisis: efectos de curvatura de cada factor y coeficientes de la ecuación del modelo ajustado para explicar las variaciones obtenidas en cada respuesta.

5.6.1.8 Guía de uso para construir la matriz y realizar el análisis de un Plackett-Burman en Statgraphics Centurion XV®

📄 **Creación de la matriz experimental:**

Abrir el programa Statgraphics Centurion XV®, nos aparecerá la pantalla de la figura 82:

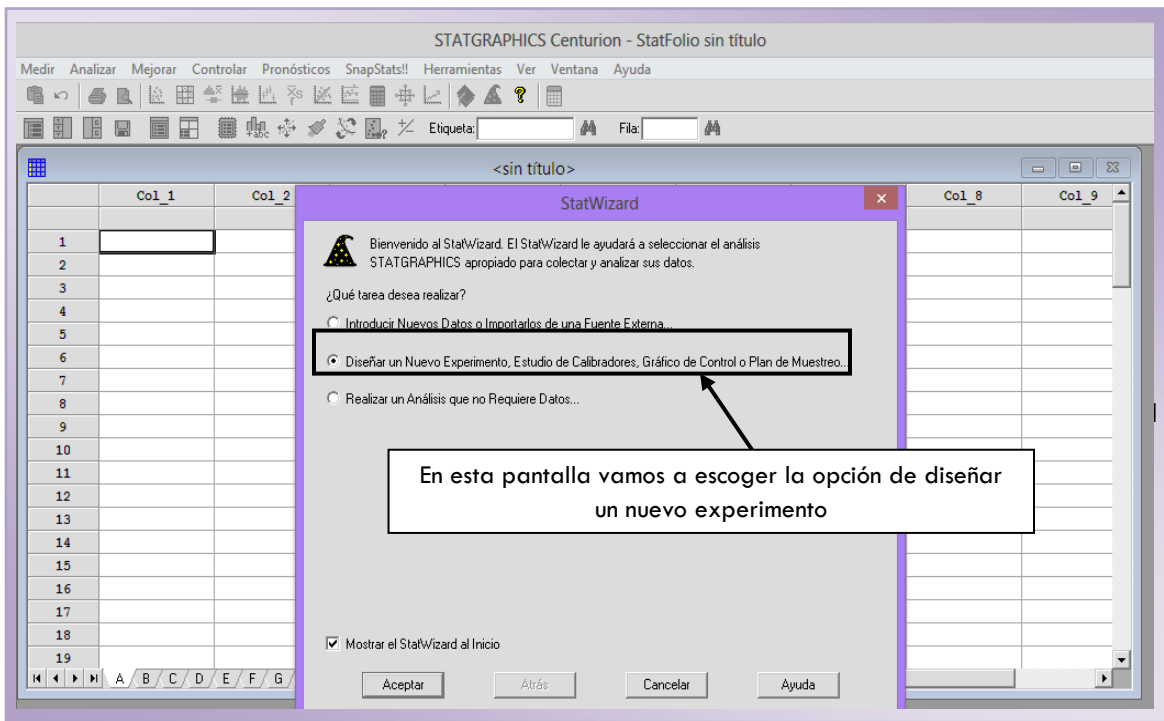


Figura 82: Pantalla inicial de Statgraphics Centurion XV



Una vez que se escogió la opción de diseñar un nuevo experimento se da clic en aceptar y nos aparecerá la pantalla de la figura 83:

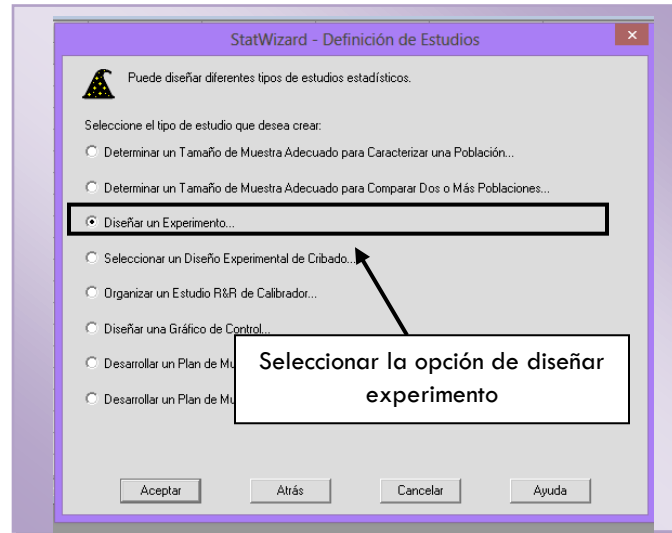


Figura 83: Elección del Diseño Experimental

Después de dar clic en aceptar, aparecerá otra pantalla en donde se escoge el tipo de diseño experimental que vamos a analizar, además de indicar las variables de respuesta y los factores implicados, para este ejemplo en particular se tienen 3 respuestas y 3 factores.

Se realizan los siguientes pasos de la figura 84 para crear nuestro diseño Box-Benhken:

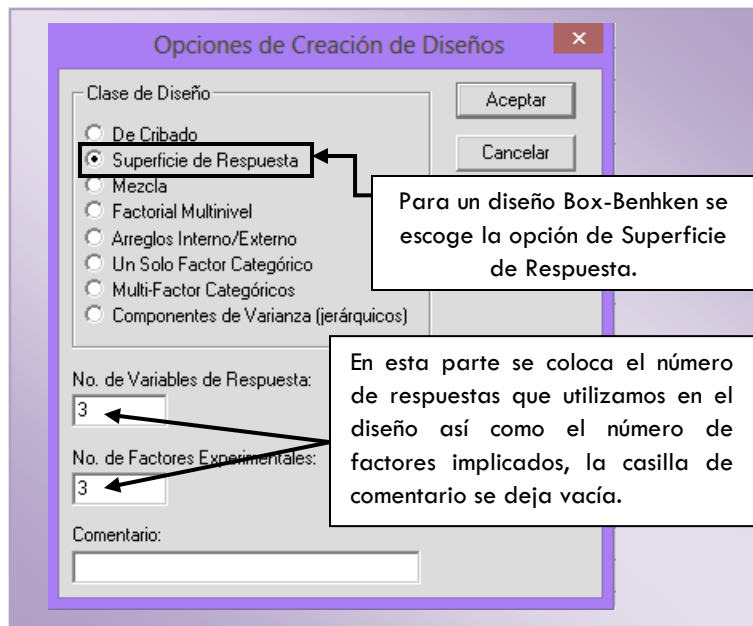


Figura 84: Opciones para la creación del diseño Box-Benhken.



Cuando se da clic en aceptar nos aparecerán las ventanas de las figuras 85 y 86 en donde hay que especificar el nombre tanto de los factores como de las respuestas. Para este ejemplo los nombres de los factores se van a nombrar de forma codificada, teniendo así los siguientes factores: concentración de CaCl_2 (X1), presión de compresión (X2) y cantidad de agua para precipitación (X3). Las variables de respuesta son porcentaje de fármaco liberado después de 2 horas (Y1), porcentaje de fármaco liberado después de 6 horas (Y3) y porcentaje de fármaco liberado después de 12 horas (Y5).

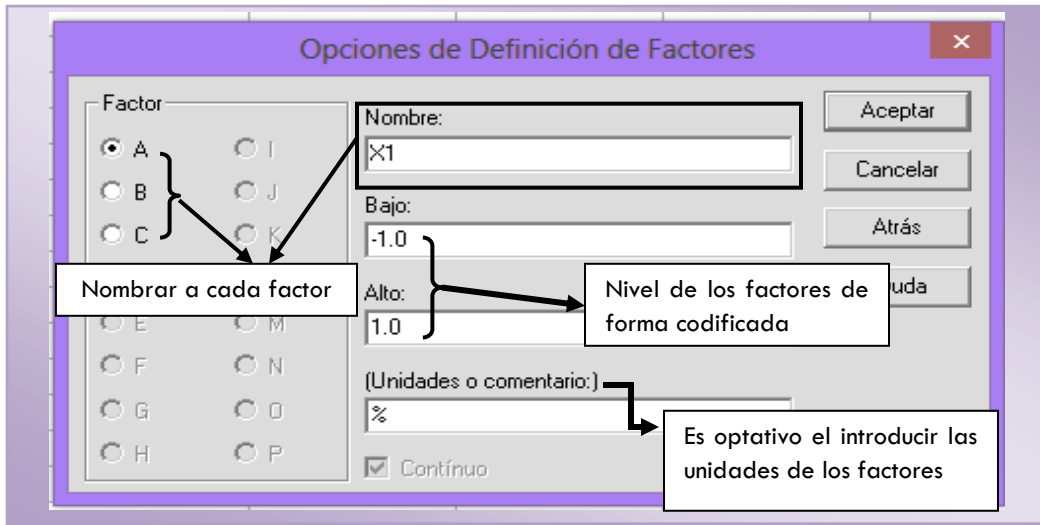


Figura 85: Nombramiento de los factores

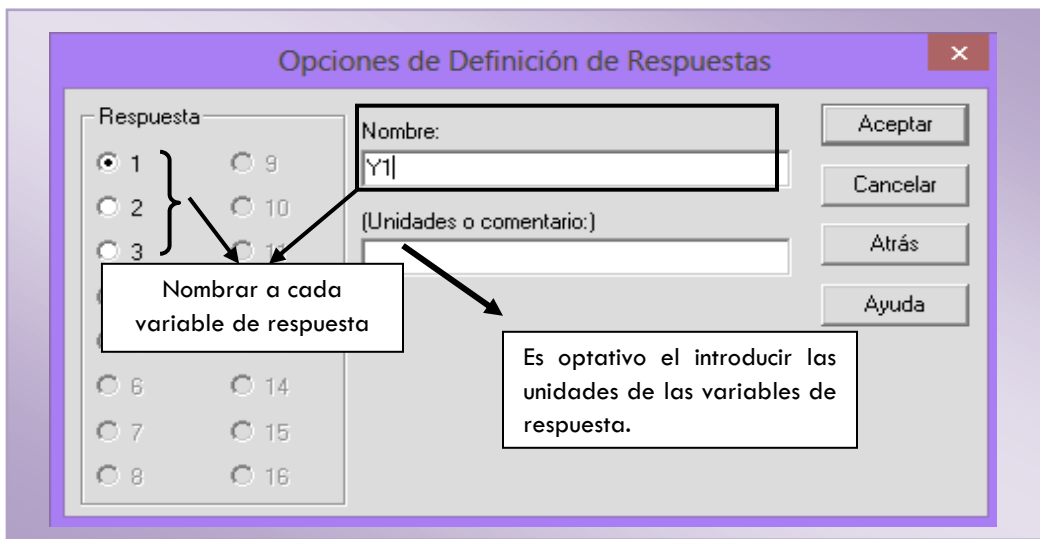


Figura 86: Nombramiento de las respuestas

Una vez que se nombran tanto a los factores como a las respuestas, se elige el tipo de diseño que vamos a utilizar, en este caso se utiliza un diseño Box-Benhken aleatorizado. A continuación se muestra como escoger este diseño en Statgraphics.



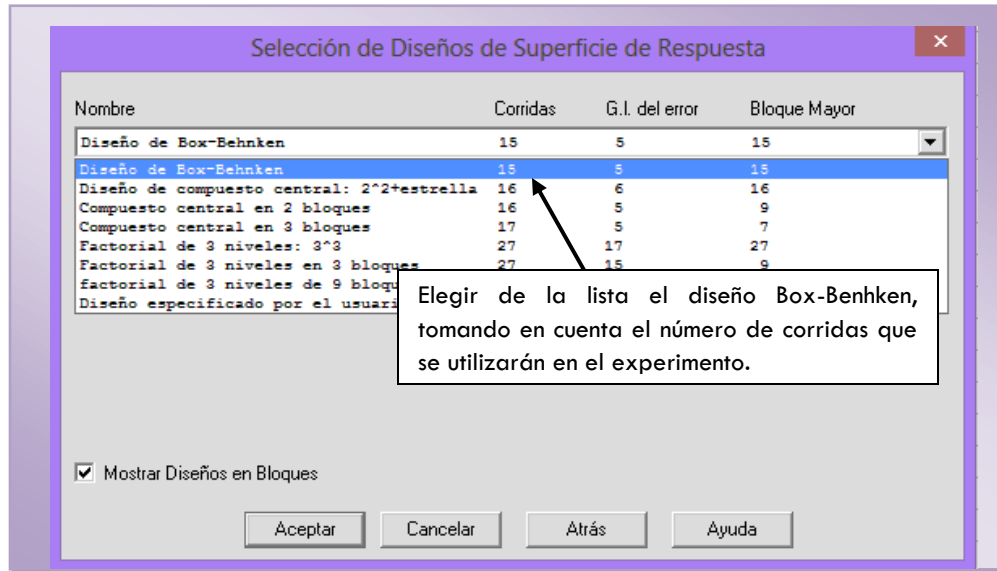


Figura 87: Selección del diseño Box-Behnken.

Dar clic en aceptar y nos aparecerá la siguiente ventana:

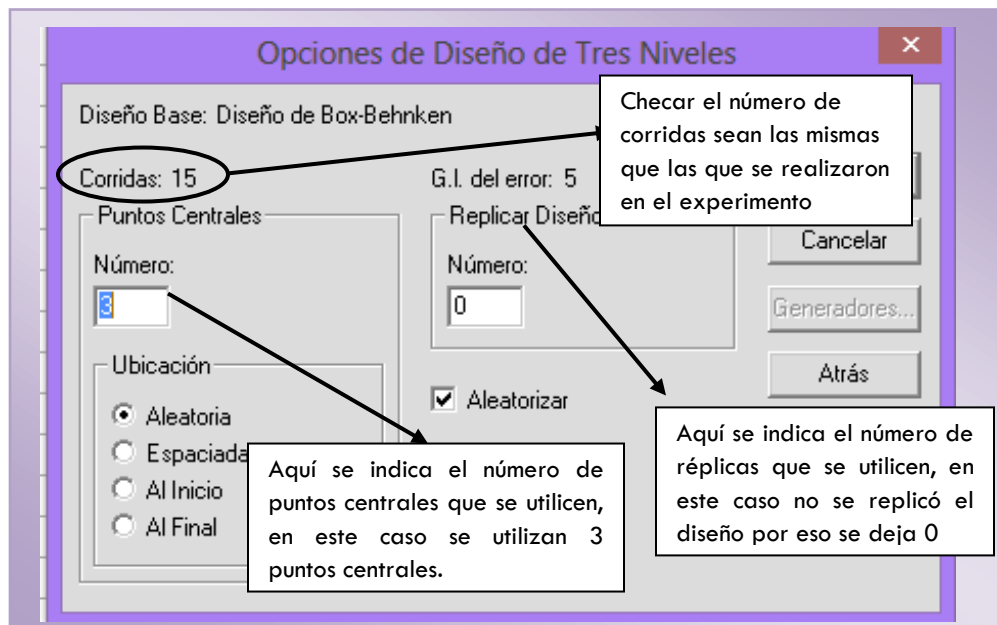


Figura 88: Elección de opciones para el diseño Box-Behnken.

Como vemos en la figura 88 dentro de las opciones que se nos presentan es la de aleatorizar, como bien sabemos este es uno de los principios de los diseños experimentales y se debe aleatorizar para nulificar el efecto que puedan llegar a tener los factores no controlados o de ruido; es por esto que se escoge esta opción para llevar a cabo el diseño experimental. Una vez que se da clic en aceptar aparecerá la ventana de la figura 89:



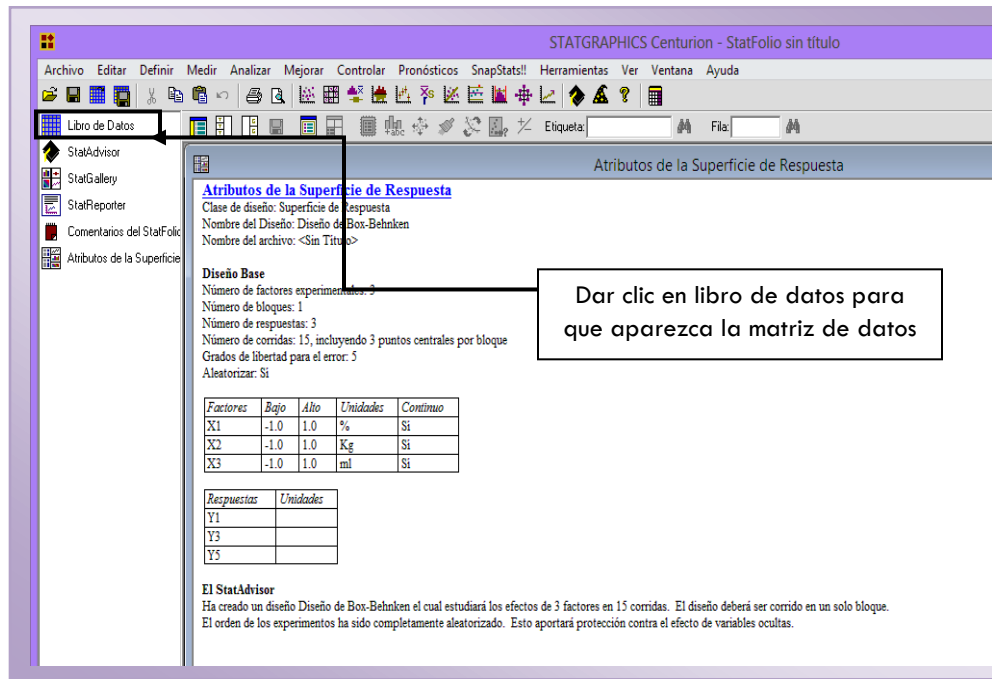


Figura 89: Matriz de datos en Statgraphics para el diseño Box-Benhken

Una vez que el programa proporciona la matriz experimental, se introducen los resultados experimentales obtenidos para cada variable de respuesta. Es recomendable cortar y pegar en la hoja de datos de Statgraphics la matriz que se diseñó en Excel, solo se introducirán a Statgraphics los factores codificados y los resultados obtenidos en las respuestas, de tal manera que la matriz quede como se muestra en la figura 90:

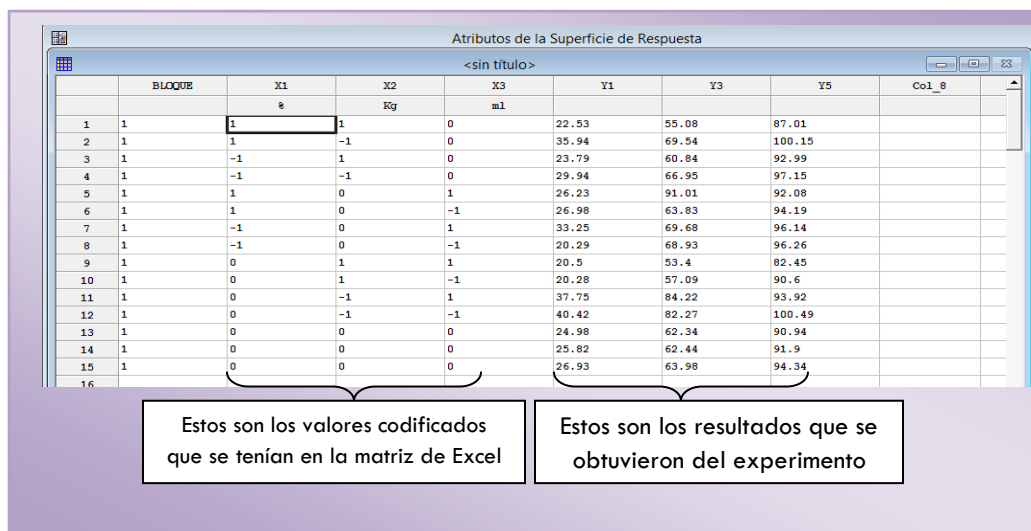


Figura 90: Matriz completa en Statgraphics para el diseño Box-Benhken.



📄 Análisis del diseño experimental:

Ya que se tiene la matriz experimental, se procede a realizar el análisis del diseño para cada variable de respuesta. Esto se hace siguiendo los pasos de la figura 91:

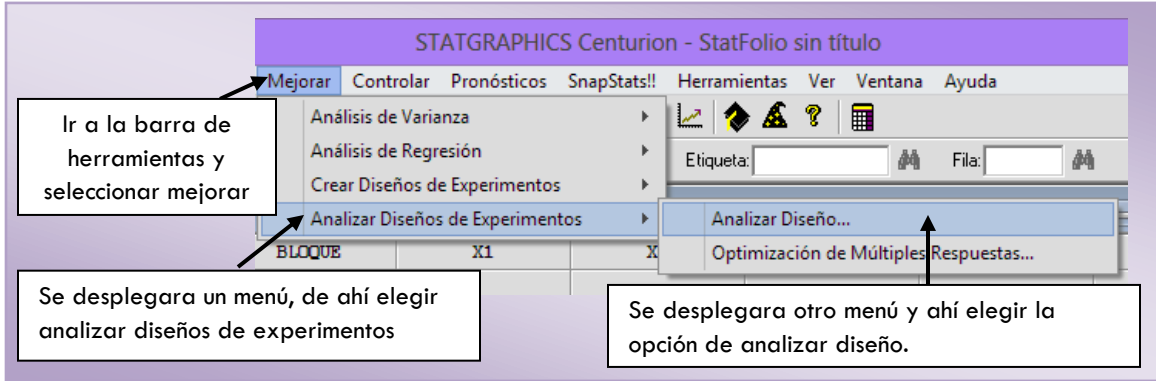


Figura 91: Análisis del diseño experimental

Una vez que se siguieron estos pasos se abrirá la ventana de la figura 92:

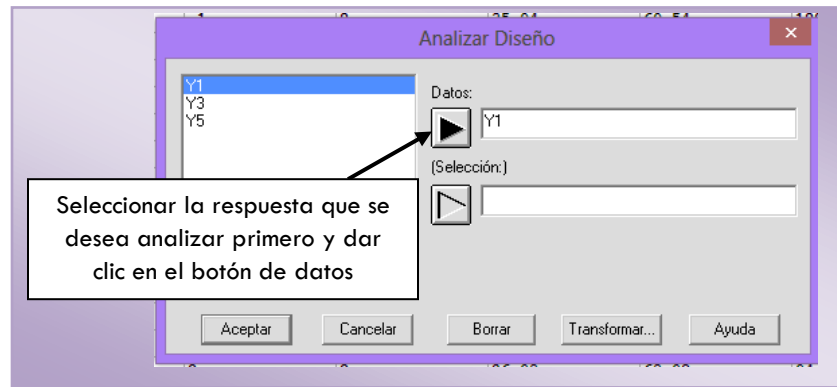


Figura 92: Análisis para las variables de respuesta individuales.

En cuanto se dé clic en aceptar se abrirá el análisis del experimento, en el cual se elegirán las siguientes opciones de tabla: el resumen del análisis, la tabla de ANOVA del modelo, los coeficientes del modelo, las predicciones y la optimización. Por otra parte también se tienen que elegir opciones de gráficas, dentro de las cuales solo elegiremos: el gráfico de efecto principal, gráfico de la respuesta y gráfico de diagnóstico. Para elegir estas opciones lo hacemos como se muestra en la figura 93 y 94:



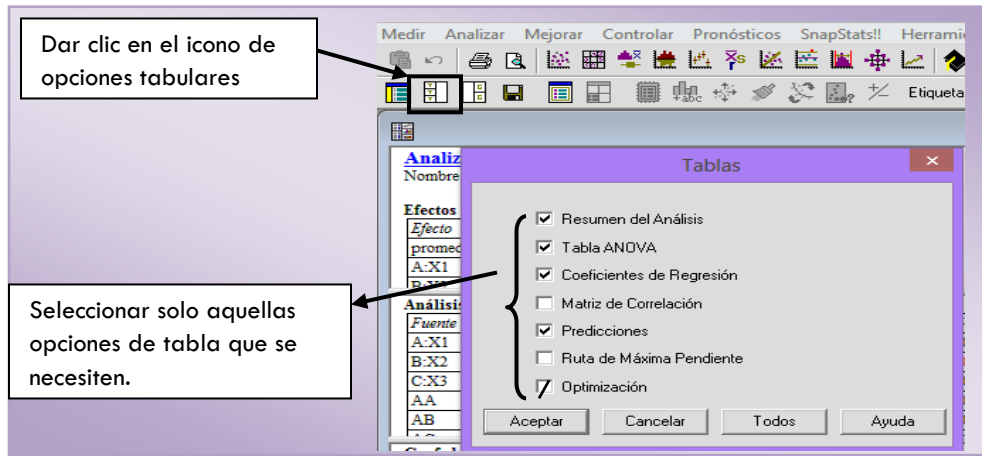


Figura 93: Opciones de tabla para el análisis.

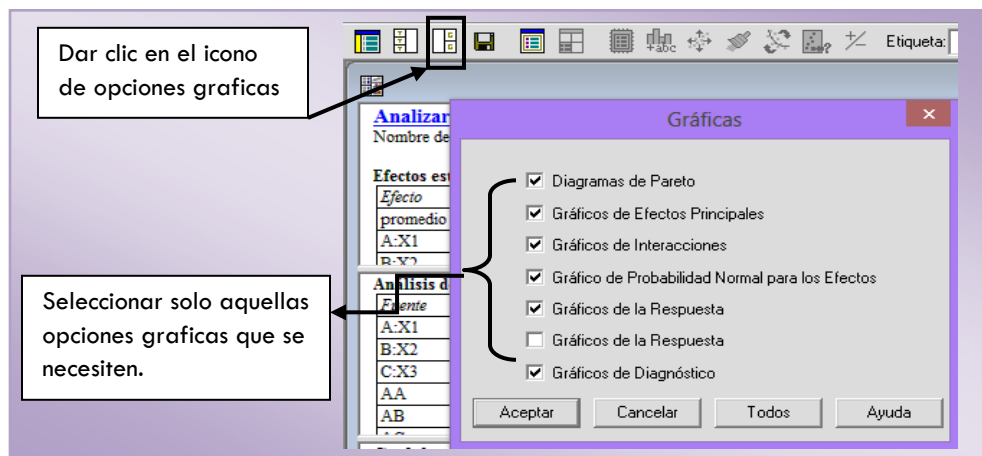


Figura 94: Opciones de gráficas para el análisis.

Una vez que se eligió las opciones que se necesitan para realizar el análisis del diseño, se analiza cada ventana que aparece en el análisis. Para ver completa cada ventana del análisis se debe dar doble clic sobre esta. Con el botón derecho del mouse aparecen más opciones en cada ventana, lo mismo pasa con las gráficas al hacer clic con el botón derecho del mouse se elige opciones de ventana para hacer modificaciones. Las ventanas de análisis que arroja el programa son las se muestran en la figura 95:



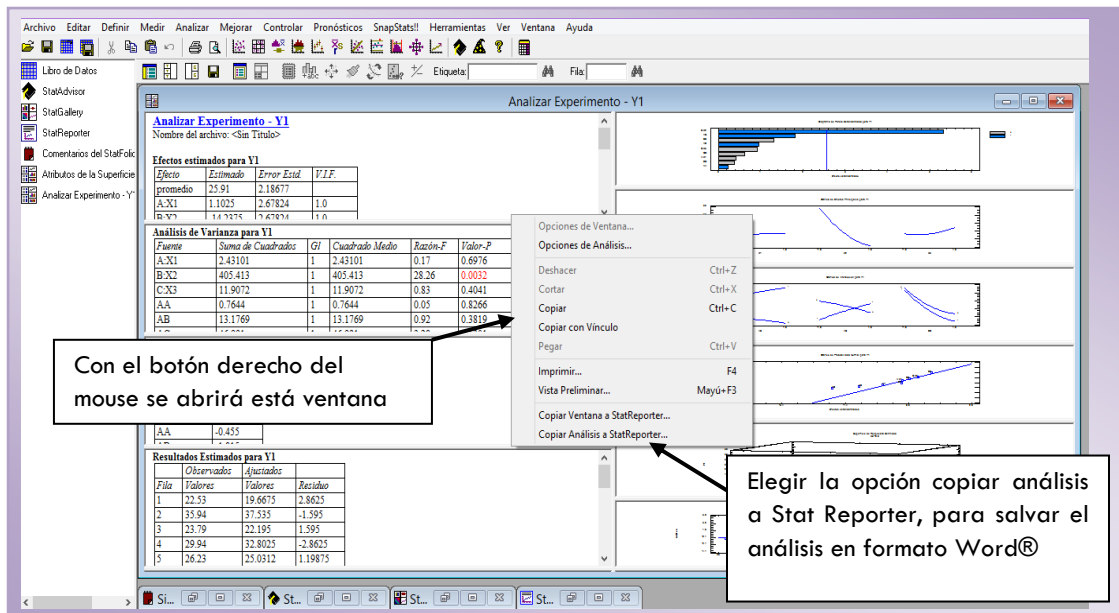


Figura 95: Reporte de análisis en Statgraphics

Para obtener el análisis de las demás variables de respuesta se siguen los pasos de la figura 96:

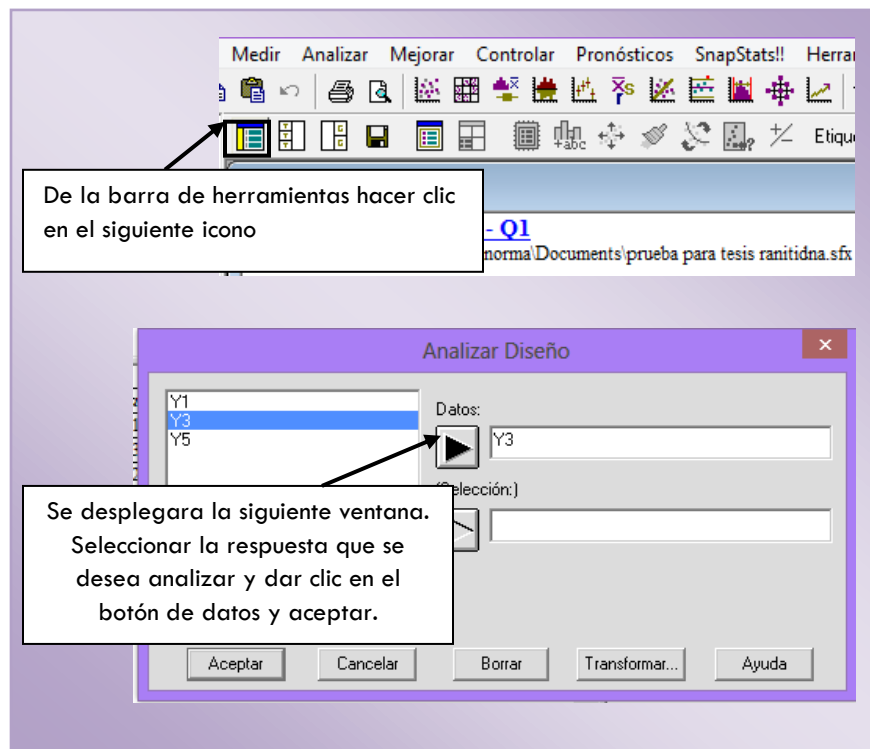


Figura 96: Obtención del análisis para las variables de respuesta Y3 y Y5.



Este paso se repite para cada variable de respuesta que se desee analizar. Una vez que se analizan todas las variables de respuesta se guarda el trabajo completo para una posterior consulta. Esto se hace de la como se muestra en la figura 97:

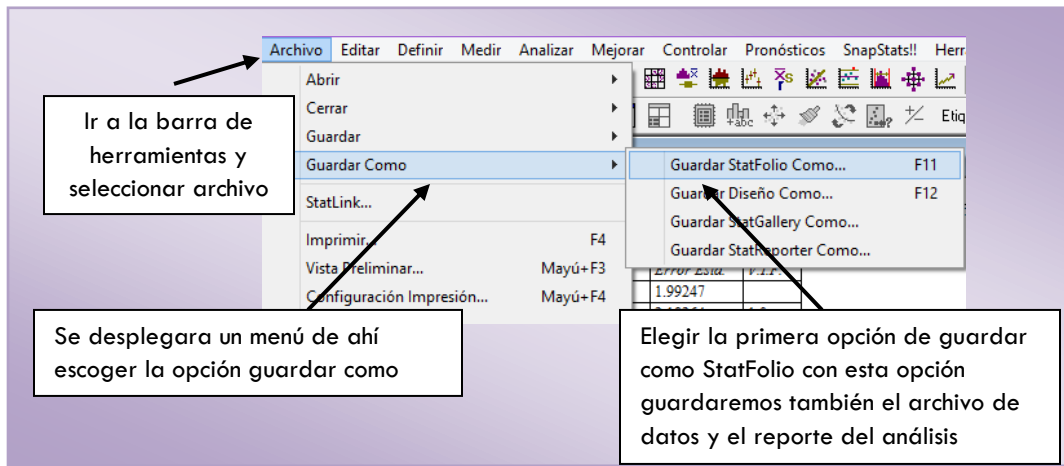


Figura 97: Guardado del archivo Statgraphics

Una vez que se ha guardado el archivo de datos, el análisis del reporte con la opción StatFolio se procede a realizar el análisis estadístico detallado de los resultados que se obtuvieron en el programa.

5.6.1.9 Análisis estadístico del diseño Box-Benhken.

El análisis del diseño en Statgraphics se realiza para cada una de las respuestas por separado, a continuación se analiza detalladamente las respuestas del ejemplo.

📄 Porcentaje de fármaco liberado a las 2 hrs. (Y1)

En un diseño Box-Benhken se estudian los efectos de curvatura utilizando la metodología de superficie de respuesta, el efecto de curvatura puede detectarse en un principio con ayuda del grafico de efectos principales que se presenta a continuación:

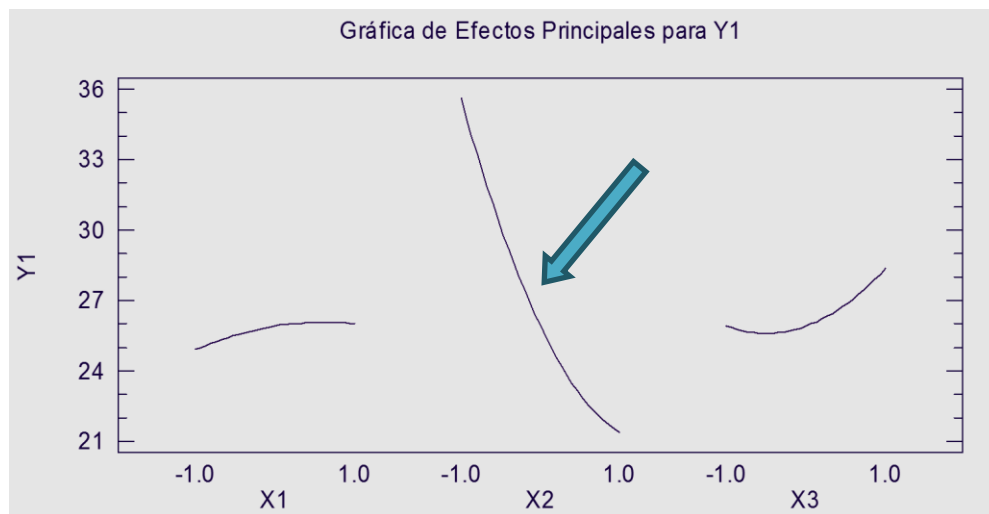


Grafico 59: efectos principales para Y1



Las gráficas de efecto principal se construyen ubicando los niveles del factor en el eje horizontal (eje X) y en el eje vertical (eje Y) la media de la respuesta observada en los diferentes niveles de los factores.

En el grafico 59 se puede observar que el efecto principal del factor presión de compresión (X2) es mayor que el de los factores restantes, y esto se puede comprobar con su valor estimado que se presenta en la tabla 58. El factor X2 aumenta la respuesta cuando se encuentra en su nivel más bajo, es decir, cuando se utiliza una fuerza de compresión de 500 Kg se aumenta el porcentaje de Naproxeno disuelto en 2 hrs (Y1). En este grafico se puede observar que el factor X2 presenta un efecto lineal pues la curvatura que presentan es apenas perceptible, mientras que los factores X1 y X3 presentan un efecto de curvatura, siendo más marcado el efecto de curvatura del factor X3.

Como se puede observar en el grafico 59 cuando se aumenta la concentración de CaCl₂ (X1) el porcentaje de fármaco disuelto en 2h (Y1) aumenta; por otra parte el factor cantidad de agua para precipitación (X3) tiene un efecto de curvatura marcado cuando este factor se encuentre en sus niveles alto (150 ml) o bajo (50 ml) la respuesta va aumentar, teniendo una máxima respuesta utilizando el nivel alto del factor, pero si se utiliza el nivel medio del factor el porcentaje de fármaco liberado en 2h disminuirá.

Tabla 58: Efectos estimados para Y1

Efecto	Estimado	Error Estd.	V.I.F.
promedio	25.91	2.18677	
A:X1	1.1025	2.67824	1.0
B:X2	-14.2375	2.67824	1.0
C:X3	2.44	2.67824	1.0
AA	-0.91	3.94226	1.01111
AB	-3.63	3.7876	1.0
AC	-6.855	3.7876	1.0
BB	5.19	3.94226	1.01111
BC	1.445	3.7876	1.0
CC	2.465	3.94226	1.01111

Los factores principales, de interacción y cuadráticos se presentan en la Tabla 58 y deben de ser interpretados individualmente. Se puede ver que existe un efecto principal grande del factor presión de compresión (X2) con un valor absoluto de 14.23, en comparación con los demás valores de los factores incluyendo el valor absoluto para los efectos de interacción y cuadráticos. Con ayuda de esta tabla podemos justificar lo antes observado en las gráficas de efectos, teniendo así que el factor que tiene más efecto sobre en la liberación del principio activo es la presión de compresión (X2).

Sin embargo, las estimaciones que se hacen para calcular los efectos principales son muestrales, para saber si los efectos son estadísticamente significativos se requiere el análisis de varianza (ANOVA) que a continuación se presenta:



Tabla 59: Análisis de Varianza para Y1

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:X1	2.43101	1	2.43101	0.17	0.6976
B:X2	405.413	1	405.413	28.26	0.0032
C:X3	11.9072	1	11.9072	0.83	0.4041
AA	0.7644	1	0.7644	0.05	0.8266
AB	13.1769	1	13.1769	0.92	0.3819
AC	46.991	1	46.991	3.28	0.1301
BB	24.8641	1	24.8641	1.73	0.2451
BC	2.08803	1	2.08803	0.15	0.7185
CC	5.60882	1	5.60882	0.39	0.5592
Error total	71.7296	5	14.3459		
Total (corr.)	584.544	14			

R-cuadrada = 87.729 por ciento

R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 65.6411 por ciento

Error estándar del est. = 3.7876

Estadístico Durbin-Watson = 2.51137 (P=0.6471)

El análisis de varianza también llamado ANOVA sirve para concluir si los factores tienen efecto significativo sobre la variable de respuesta, para este ejemplo en específico el ANOVA va a determinar cuántos de los factores estudiados (concentración de CaCl_2 , presión de compresión y cantidad de agua para precipitación) tienen efecto significativo sobre el porcentaje de Naproxeno liberado en 2h (Y1).

En la Tabla 59 se muestra el ANOVA que el programa estadístico Statgraphics nos arroja cuando se analiza la respuesta Y1, siendo de interés solamente el valor-P que es indicativo del nivel de significancia de los factores. Si el valor-P es menor que el nivel de significancia fijado por el programa de $\alpha=0.05$, se concluye que el efecto correspondiente es estadísticamente diferente de cero, es decir, el efecto influye de manera significativa sobre la respuesta. Cabe mencionar que entre más pequeño sea el valor-P de un efecto, este efecto es el que más influye sobre la respuesta.

Como se puede apreciar en la tabla 59 solo el factor X2 presenta el valor-P menor a 0.05 por lo que influye de forma significativa sobre la respuesta, haciendo que el modelo utilizado sea probable, sin embargo para hacer al modelo probable (R cuadrada ajustada mayor), se debe de reducir el modelo excluyendo de este a los efectos que tenga el valor-P más alto, en este caso sería el efecto AA con un valor-P de 0.8266, BC con un valor-P de 0.7185 y el factor X1 con un valor-P de 0.6976.

Un modelo reducido se genera excluyendo del diseño aquellos factores que no tienen un efecto significativo, en este caso se debe de excluir X1, AA y BC, esto se hace de la siguiente forma:



Análisis de Varianza para Y1

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:X1	2.43101	1	2.43101	0.17	0.6976
B:X2	405.413	1	405.413	28.26	0.0032
C:X3	11.9072	1	11.9072	0.83	0.4041
AA	0.7644	1	0.7644	0.05	0.8266
AB	13.1769	1	13.1769	0.92	0.3819
AC	46.991	1	46.991	3.28	0.1301
BB	24.8641	1	24.8641	1.73	0.2451
BC	2.08803	1	2.08803	0.15	0.7185
CC	5.60882	1	5.60882	0.39	0.5592
Error total	71.7296	5	14.3459		
Total (corr.)	584.544	14			

R-cuadrada = 87.729 por ciento
R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 65.6411 por ciento
Error estándar del est. = 3.7876
Error absoluto medio = 1.81333
Estadístico Durbin-Watson = 2.51137 (P=0.6471)
Autocorrelación residual de Lag 1 = -0.320051

El StatAdvisor
La tabla ANOVA particiona la variabilidad de Y1 en piezas

Presionar el botón derecho del mouse y se desplegará esta pantalla de la cual se elegirá la opción de análisis.

Opciones de Ventana...
Opciones de Análisis...
Deshacer Ctrl+Z
Cortar Ctrl+X
Copiar Ctrl+C
Copiar con Vinculo Ctrl+V
F4
Mayú+F3
Eliminar...
Ventana a StatReporter...
Análisis a StatReporter...

Figura 98: Opciones de análisis de ventana ANOVA

Una vez que se elige la opción de análisis se despliega la siguiente ventana:

Opciones de Estimar Efectos

Máximo Orden de Efecto:

Ignorar Números de Bloque

Mostrar:
 Errores Estándar
 Intervalos de Confianza
 %

Estimar:
 Datos
 Datos Externos

De los Datos

Aceptar
Cancelar
Excluir...
Ayuda

Elegir la opción excluir

Figura 99: Opciones para estimar efectos

Al hacer clic en la opción excluir nos aparecerá la siguiente ventana, en la cual excluirémos aquellos efectos que no tienen efecto significativo en el modelo.



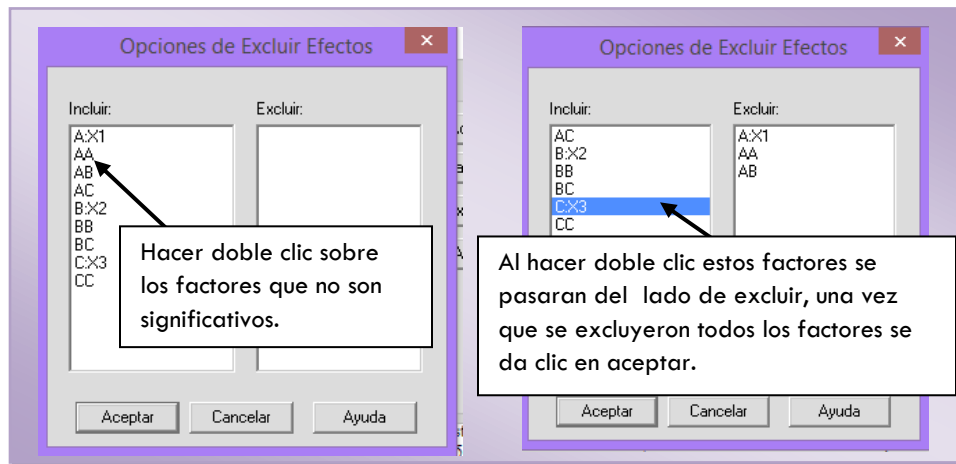


Figura 100: Exclusión de efectos no significativos.

Con el modelo reducido se tiene un nuevo ANOVA el cual se presenta continuación:

Tabla 60: Análisis de Varianza con modelo reducido para Y1

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
B:X2	405.413	1	405.413	42.11	0.0002
C:X3	11.9072	1	11.9072	1.24	0.2984
AB	13.1769	1	13.1769	1.37	0.2757
AC	46.991	1	46.991	4.88	0.0581
BB	25.6913	1	25.6913	2.67	0.1410
CC	5.96721	1	5.96721	0.62	0.4538
Error total	77.013	8	9.62663		
Total (corr.)	584.544	14			

R-cuadrada = 86.8251 por ciento
R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 76.9439 por ciento
Error estándar del est. = 3.10268
Estadístico Durbin-Watson = 2.32582 (P=0.7491)

Como se puede observar en la Tabla 60 al excluir a los factores con valores-P muy altos se aumenta el valor de la R cuadrada ajustada, haciendo al modelo más probable y adecuado para optimización. El factor X2 resulto ser el único significativo, se redujo su valor -P a 0.0002 como se puede observar es menor que el nivel de significancia de $\alpha=0.05$ por lo que este factor afecta a la respuesta de forma significativa.

El ANOVA contiene el valor de error estándar de estimación y de la R cuadrada estimada para el modelo, el valor de R cuadrada ajustada o coeficiente de determinación sirve para seleccionar el modelo más probable, comparando los modelos con diferente número de coeficientes, el modelo más probable será aquel que tenga un valor mayor de R cuadrada ajustada debido a que los factores implicados en este modelo explican mejor a la respuesta evaluada. Para el modelo completo la R cuadrada ajustada es de 65.44 lo que significa que el modelo explica el 65.44% de la variabilidad en los valores de la respuestas (Tabla 59) mientras que para el modelo reducido



(Tabla 60) el valor de R cuadrada ajustado o coeficiente de determinación es de 76.94 por lo que con este modelo se explica el 76.94% de la variabilidad en los valores de la respuesta. Por otra parte el valor de R cuadrada ajustada también nos sirve para explicar la variabilidad si la R cuadrada ajustada no explica un mínimo del 70% del comportamiento de la respuesta no se recomienda utilizarlo para fines de optimización porque su calidad de predicción es mala. [13] En este caso el modelo más probable y con el que se puede optimizar a la respuesta es el modelo reducido y utilizando este modelo se realizara el análisis faltante del diseño.

Como se indicó la tabla de ANOVA contienen el error estándar de estimación, el cual es una medida de la desviación estándar de los residuales con respecto a la línea de ajuste, su valor para este ejemplo es de 3.10. El estadístico de Durbin-Watson (DW) prueba los residuales para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en que se presentan los datos, para Y1 DW es 2.32 con un valor-P de 0.74, como el valor-P es mayor al 5% no hay autocorrelación en los residuos del modelo.

Otro análisis que se lleva a cabo para el diseño experimental de Box-Benhken es el análisis de la ecuación del modelo, que va a determinar cómo y cuánto influyen los factores sobre la variable de respuesta. A continuación se presenta la ecuación del modelo que se ajusta a los datos obtenidos para el porcentaje de Naproxeno disuelto en 2h (Y1).

$$A. Y1 = 25.63 - 7.11875 \cdot X2 + 1.22 \cdot X3 - 1.815 \cdot X1 \cdot X2 - 3.4275 \cdot X1 \cdot X3 + 2.63 \cdot X2^2 + 1.2675 \cdot X3^2$$

Como se puede observar en la ecuación del modelo el valor de 25.63 es la media aritmética de los valores de la respuesta obtenidos en las 15 corridas del experimento, los factores que ejercen un efecto importante sobre la respuesta son, el factor presión de compresión (X2) que afecta al porcentaje de Naproxeno disuelto en 2h de forma significativa con un valor de 7.11, este el factor con el coeficiente de valor absoluto más alto, seguido de la interacción X1X3 con un valor de 3.42. Los valores de los coeficientes de los factores X2 y la interacción X1X3 tienen un signo negativo lo que significa que tienen un efecto inverso sobre la respuesta, es decir, cuando el efecto del factor disminuye, la respuesta va a aumentar, cuando se tengan en su nivel bajo al factor X2 aumentara el porcentaje de Naproxeno disuelto en 2h; esto se puede comprobar en el grafico 55. La ecuación del modelo es útil para explicar la variabilidad en magnitud que tienen los efectos sobre la respuesta, y esta se puede utilizar para sacar conclusiones después de considerar la magnitud del coeficiente y si el signo si es negativo o positivo, realizando así estimaciones adecuadas de la respuesta.

Ahora bien el efecto de interacción entre el factor X1 y el factor X3 tiene un valor de coeficiente alto por lo que resulta ser significativo para la respuesta, el efecto de interacción se presenta a continuación:



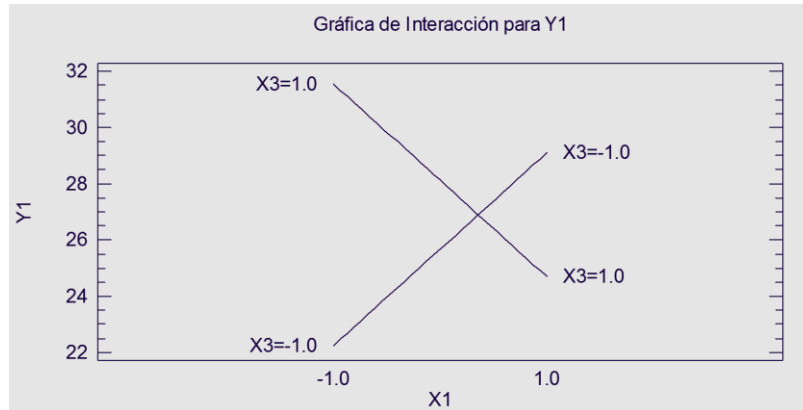


Gráfico 60: efecto de interacción entre X1 y X3

Para entender e interpretar de manera adecuada como afecta a la variable de respuesta un efecto de interacción se debe de analizar a detalle lo que pasa en y cuando se mueve un factor dependiendo del nivel en el que se encuentre el otro, para esta interacción se aprecia que si X1 cambia en su nivel de -1 a 1 cuando X3 está en -1 Y1 se incrementa pero si X3 se encuentra en 1 la respuesta decrece de manera importante, por lo que X1 tiene un efecto positivo o negativo dependiendo del nivel en el que se encuentre X3, por lo que no se puede mover al factor X1 sin tomar en cuenta en qué nivel se encuentre X3 y viceversa.

Para entender completamente el modelo de la ecuación se utiliza la gráfica de superficie respuesta estimada, en la cual puede graficarse la respuesta estimada y en la parte inferior de este gráfico se grafican los contornos de los factores los cuales sirven para una mejor interpretación de estos gráficos tridimensionales; a continuación se presenta la gráfica de superficie de respuesta estimada para el porcentaje de fármaco disuelto en 2h (Y1):

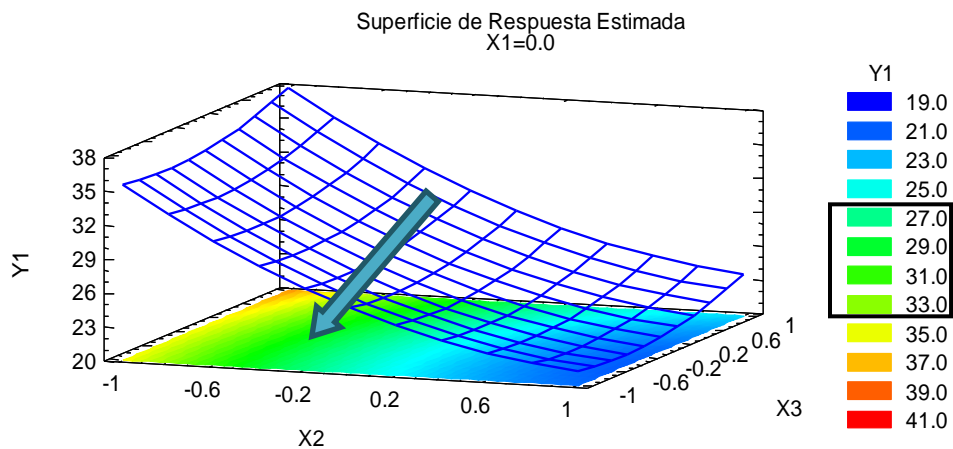


Gráfico 61: Gráfico de superficie de respuesta estimada para la respuesta Y1



Para graficar los contornos en el gráfico de superficie de respuesta estimada se utilizan las opciones de ventana como se muestra a continuación:

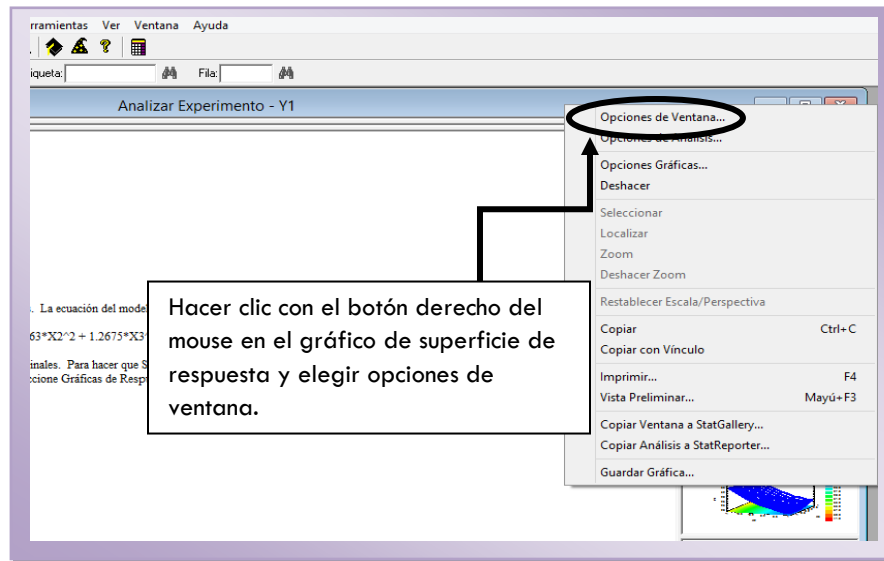


Figura 101: Opciones de ventana para el gráfico superficie de respuesta.

Se desplegará la siguiente ventana de opciones en donde se elegirán las siguientes opciones: en la casilla de tipo elegir superficie, en la casilla de contornos elegir la opción de continuas, y en la casilla de superficie elegir las opciones de contornos debajo y marco con malla; de tal forma que la ventana de opciones quede de la siguiente forma:

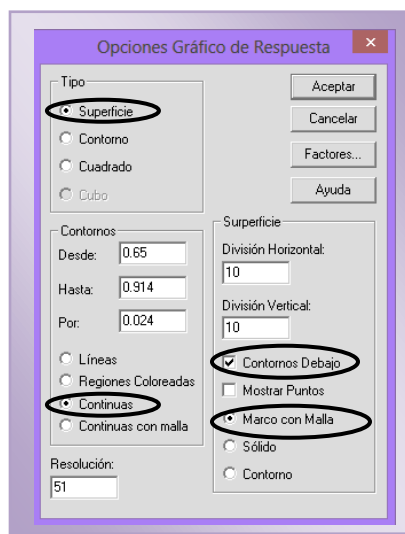


Figura 102: Elección de opciones para el gráfico de superficie de respuesta.

En el gráfico 61 se muestran el gráfico de superficie para el porcentaje de fármaco disuelto en 2h (Y1), graficando a los factores X2 y X3; el factor X1 se fija a cero dado que no afecta significativamente a la respuesta y fue excluido del modelo. Analizando el gráfico 61 se observa que si se utilizan al factor presión de compresión (X2) en su nivel medio, y al factor cantidad de agua para precipitación (X3) en su nivel bajo se obtiene el porcentaje de fármaco liberado en 2h



(Y1) deseado. En base a los signos de los coeficientes, se ve que la relación entre Y1 y X2 es inversa (signo negativo) ya que al utilizar una presión de compresión baja se aumenta el porcentaje de fármaco disuelto en 2h, lo contrario pasa con la relación Y1 y X3, debido a que el factor cantidad de agua para precipitación es quién presenta el efecto de curvatura si se utiliza el nivel bajo o alto se aumentara el porcentaje de fármaco liberado en 2h siendo más marcado el aumento que se tienen al utilizar al factor en su nivel alto, y si se utiliza este factor en su nivel medio el porcentaje de fármaco disuelto en 2h disminuirá.

Ahora bien la respuesta que se está evaluando es la liberación del Naproxeno desde las microsferas que se realizaron por coprecipitación con Eudragit, Eudragit es un copolímero derivado del éster de ácido acrílico y metacrílico, y se utiliza en pequeñas cantidades para retardar la disolución del fármaco. Los coprecipitados que se obtuvieron deben de tener un comportamiento de liberación predecible, para ello se deben de controlar algunos componentes de la formulación así como ciertas variables de proceso. Para el porcentaje de Naproxeno liberado en 2h (Y1) es deseable tener del 25-30% de fármaco liberado, los comprimidos de Naproxeno obtenidos de microsferas fueron formuladas para 12 horas de duración, y como se sabe se utilizó la coprecipitación con Eudragit para retardar la disolución del fármaco (liberación prolongada).

Para poder determinar los niveles en los que se tiene que trabajar y dar como resultado una respuesta deseable se utiliza el gráfico de superficie de respuesta (grafico 57). Como se desea obtener un porcentaje liberado de Naproxeno de aproximadamente 25-30% se debe de ir al área indicada para este valor, la cual se encuentra indicada en color verde, en esta área del gráfico se debe de consultar que niveles de cada factor están contenidas en este rango para obtener una liberación del 25-30 % de Naproxeno.

Como se mencionó al principio del capítulo los diseños experimentales de superficie de respuesta permiten encontrar las condiciones óptimas del proceso, el diseño de Box-Benhken utiliza un modelo de segundo orden con el cual podemos determinar el punto estacionario o candidato óptimo. Este punto óptimo lo determina el programa Statgraphics en la ventana de optimización que se presenta a continuación:

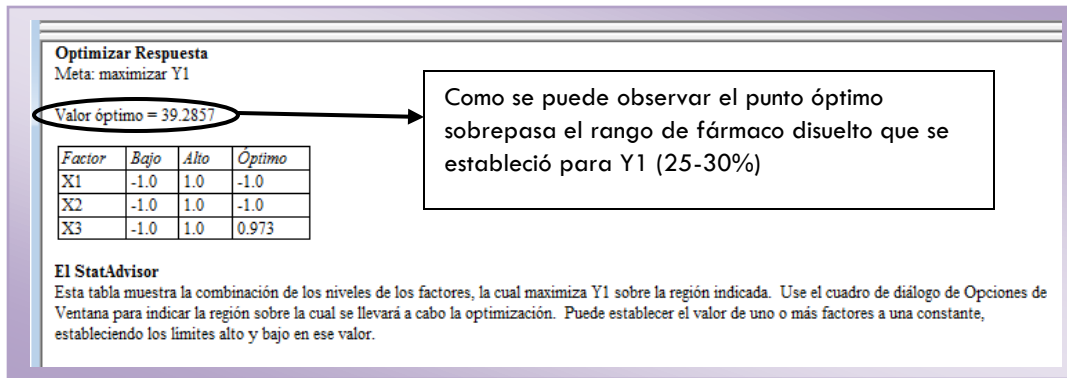


Figura 103: Tabla de optimización de respuesta para Y1

Como se puede observar en la figura 102 al optimizar la respuesta el programa lo hace maximizando está, es por ello que el valor óptimo que nos da es más alto, sin embargo se puede establecer el valor óptimo para que nos del valor de los niveles codificados de los factores que se deben de utilizar para alcanzar el punto estacionario, esto se hace de la siguiente forma:



Dar clic con el botón derecho del mouse en la ventana de optimizar respuesta, y aparecerá la ventana de la figura 104:

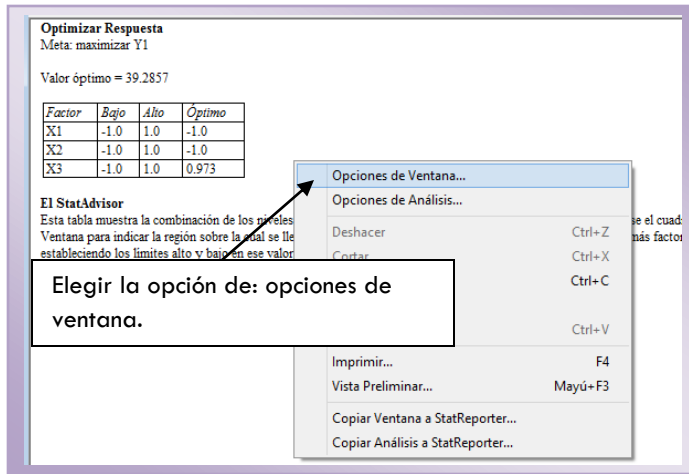


Figura 104: Opciones de ventana para establecer el punto óptimo.

Al elegir esta opción se abrirá la ventana de la figura 105 en donde elegiremos de la casilla tipo de diseño, la opción mantener en, y ahí fijaremos el valor esperado para el porcentaje de fármaco disuelto en 2hr, que será de 30%

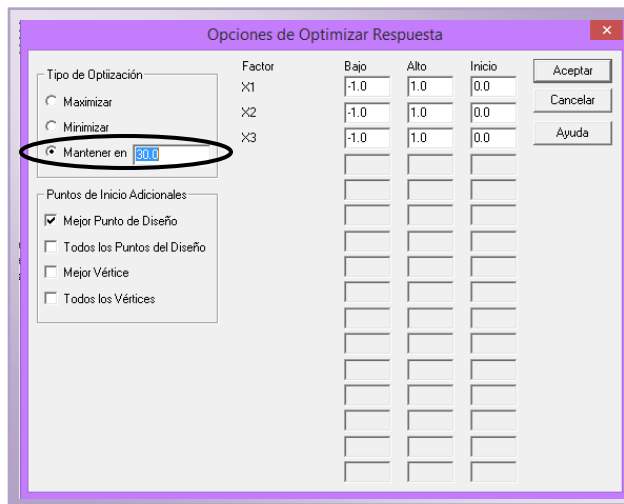


Figura 105: Opciones para la optimización de la respuesta Y1

La tabla para optimizar la respuesta a 30% de fármaco disuelto en 2h se muestra en la figura 106:



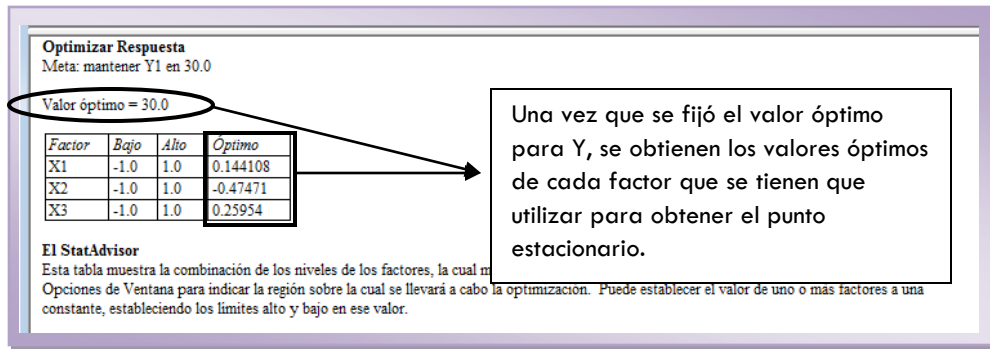


Figura 106: Tabla de optimización de respuesta para Y1 fijando el valor óptimo a 30.

Una vez que se obtienen los valores de X1, X2 y X3 codificados, se procede a decodificar utilizando la ecuación 1, donde ZH y ZL son los niveles alto y bajo en unidades originales de cada factor, así Z_{1H}=2, Z_{1L}=0.5, Z_{2H}=2000, Z_{2L}=500 y Z_{3H}=150 y Z_{3L}=50. Decodificando se obtiene:

$$Z_i = \frac{X_i(Z_H - Z_L) + (Z_H + Z_L)}{2} \text{----- (1)}$$

$$X1 = \frac{0.1441(2 - 0.5) + (2 + 0.5)}{2} = \mathbf{1.35\% \text{ de } CaCl_2}$$

$$X2 = \frac{-0.4747(2000 - 500) + (2000 + 500)}{2} = \mathbf{893.9 \text{ Kg}}$$

$$X3 = \frac{0.2595(150 - 50) + (150 + 50)}{2} = \mathbf{112 \text{ ml Agua}}$$

El punto estacionario u óptimo se obtendrá cuando se utilice 1.34% de CaCl₂ (X1), 893.9 Kg de presión de compresión y 112 ml de agua para precipitación (X3), como se puede observar las cantidades que se necesitan para el punto óptimo son muy cercanas a los valores de los niveles medios de los factores, lo que concuerda con el grafico de superficie de respuesta (grafico 57) en donde al utilizar los niveles medios de los factores se obtiene el porcentaje de Naproxeno disuelto en 2h (Y1). Con ayuda del punto estacionario podemos definir la cantidad que hay que utilizar de cada factor para asegurar que se obtendrá el valor de la variable de respuesta esperado.

Ahora veamos como comprobar la adecuación de un modelo por medio de la verificación de los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad. Para comprobar el supuesto de normalidad es útil construir un gráfico de probabilidad normal de los residuos, la construcción de esta gráfica la hace el programa Statgraphics Centurion XV solo que el programa por default arroja la gráfica de residuos vs predichos. A continuación se ejemplifica como cambiar esta gráfica por el gráfico de probabilidad normal.

Se debe dar doble clic en la gráfica de residuos para que se agrande una vez que se agranda la gráfica dar clic con el botón derecho del mouse y se la ventana de la figura 107:



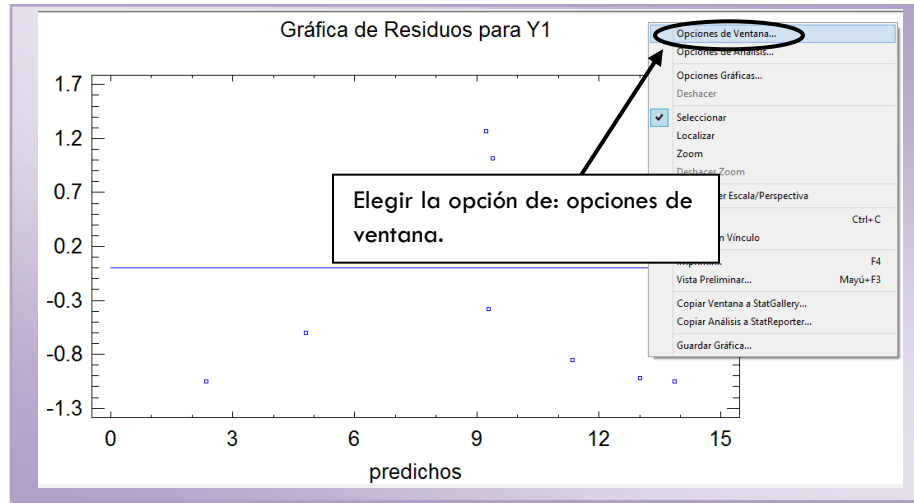


Figura 107: Opciones de ventana para cambiar tipo de gráfico de residuos.

Al elegir esta opción se abrirá una ventana en donde elegiremos el tipo de gráfico que deseemos analizar, en este caso se elige el gráfico de probabilidad normal, como se muestra en la figura 108.

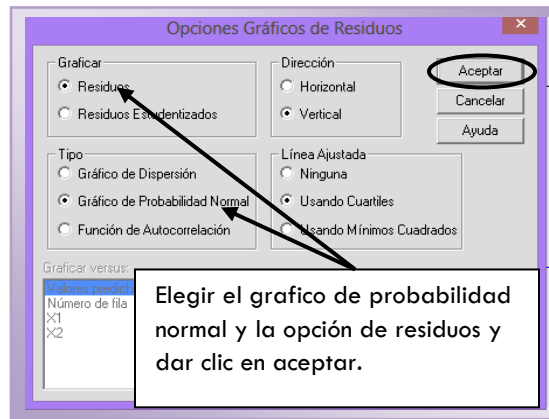


Figura 108: Elección del gráfico para analizar.

El gráfico de probabilidad normal para los residuos en la respuesta Y1 es el siguiente:



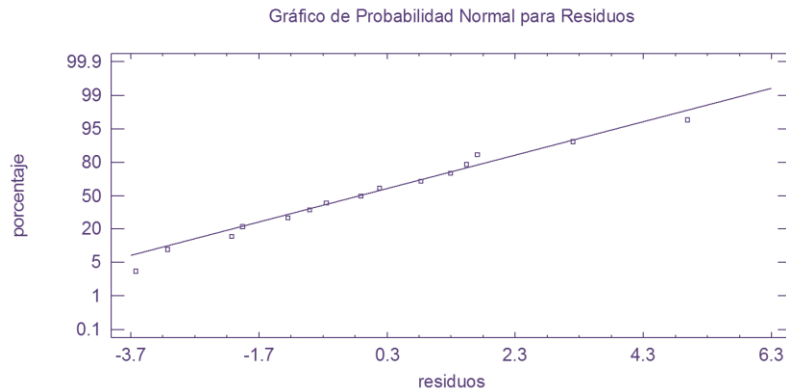


Gráfico 62: Gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.

En el gráfico 62 se representa la distribución acumulada de los residuos, cuando existe una distribución normal los valores de los residuos forman una recta, lo que indica que la distribución de los errores es normal. Para los datos de porcentaje de fármaco liberado en 2h (Y1), los puntos se ajustan a la recta, por lo que el supuesto de normalidad se cumple.

Por otra parte el supuesto del ANOVA de homocedasticidad, se puede comprobar graficando los residuales contra los valores predichos, cambiando el tipo de grafico siguiendo los pasos de las figuras 107 y 108, solo que esta vez en la casilla de tipo escogeremos el grafico de residuos vs predichos. Con esta grafica se puede comprobar si el modelo es correcto y si se cumple este supuesto de homocedasticidad.

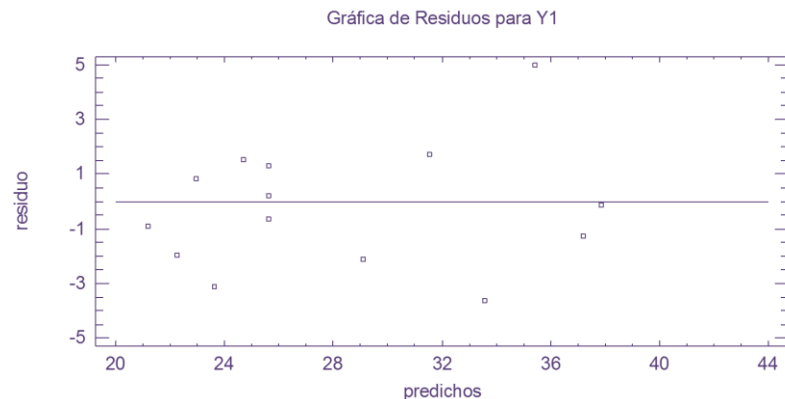


Gráfico 63: Grafico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.

En el grafico 63 se observa que para este caso los residuales no muestran ningún patrón por lo que el supuesto de homocedasticidad si se cumple.

El último supuesto del ANOVA es el supuesto de independencia, para comprobar que el supuesto de independencia de residuos se cumple, se grafica el número de corrida contra los residuales para



detectar si existe alguna correlación entre ellos, para cambiar el tipo de grafica se siguen los pasos de las figuras 107 y 108, seleccionando la gráfica de residuos vs orden de corrida.

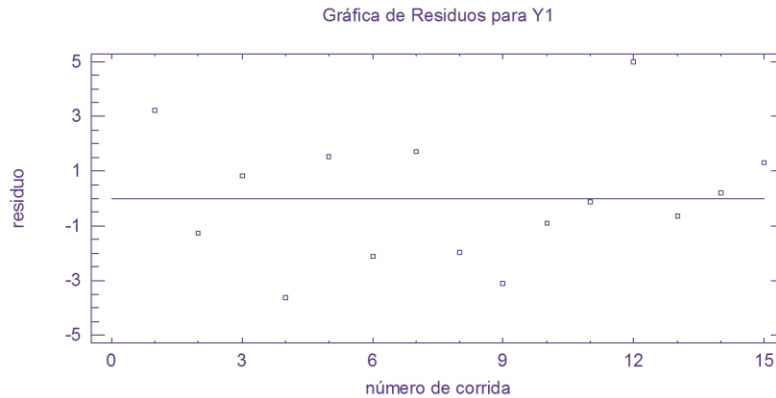


Gráfico 64: Gráfico de residuos vs número de corrida para comprobar el supuesto de independencia del ANOVA.

Una tendencia creciente o decreciente, indica una correlación que implica que el supuesto de independencia no se cumpla. En el gráfico 64 se observa que el porcentaje de fármaco liberado en 2h (Y1) si cumple con el supuesto de independencia debido a que no se observa ninguna tendencia en la distribución de los datos.

Para finalizar el análisis de los residuos, se debe de calcular el porcentaje de error del modelo y esto se hace utilizando el valor mayor absoluto del residuo contenido en la tabla de resultados estimados para Y1:

Tabla 61: resultados estimados para Y1

Fila	Observados Valores	Ajustados Valores	Residuo
1	22.53	19.3263	3.20375
2	35.94	37.1938	-1.25375
3	23.79	22.9563	0.83375
4	29.94	33.5638	-3.62375
5	26.23	24.69	1.54
6	26.98	29.105	-2.125
7	33.25	31.545	1.705
8	20.29	22.25	-1.96
9	20.5	23.6287	-3.12875
10	20.28	21.1887	-0.90875
11	37.75	37.8663	-0.11625
12	40.42	35.4263	4.99375
13	24.98	25.63	-0.65
14	25.82	25.63	0.19
15	26.93	25.63	1.3

La Tabla 61 muestra los valores de los residuales, los valores que se toman para calcular el porcentaje de error del modelo son los de la fila 12 pues esta fila es la que contiene al residual de mayor valor en valor absoluto que es de 4.99. Para calcular el porcentaje de error se hace en base a la siguiente formula:



$$\% \text{ Error} = \frac{|\text{valor de residuo}|}{\text{valor observado}} \times 100$$

El porcentaje de error del modelo para este caso es:

$$\% \text{ Error} = \frac{4.9937}{40.42} \times 100 = 12.35\%$$

Por lo tanto el máximo error que se puede tener al utilizar este modelo para explicar la variabilidad en el porcentaje de fármaco liberado en 2h, es de 12.35%. Tomando en cuenta que el porcentaje de error se utiliza para determinar la capacidad predictiva del modelo (capacidad que tienen el modelo para predecir a la variable de respuesta que se está estudiando) su valor debe de ser menor a 10%.

Porcentaje de fármaco liberado a las 6 hrs. (Y3)

Para obtener el análisis de esta variable de respuesta se siguen las instrucciones de la Figura 96 del presente manual, escogiendo como factor a analizar Y3. En un diseño Box-Benhken se estudian los efectos de curvatura utilizando la metodología de superficie de respuesta, el efecto de curvatura puede detectarse en un principio con ayuda del grafico de efectos principales que se presenta a continuación:

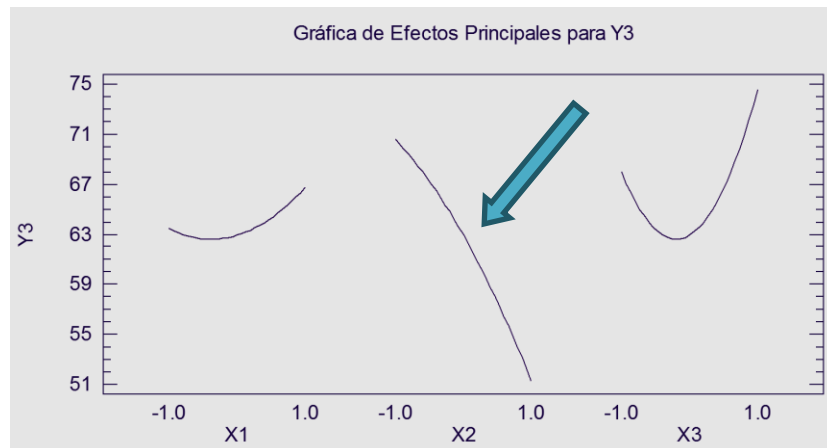


Gráfico 65: efectos principales para Y3

Las gráficas de efecto principal se construyen ubicando los niveles del factor en el eje horizontal (eje X) y en el eje vertical (eje Y) la media de la respuesta observada en los diferentes niveles de los factores.

En el gráfico 65 se puede observar que el efecto principal del factor presión de compresión (X2) es mayor que el de los factores restantes, y esto se puede comprobar con su valor estimado que se presenta en la tabla 62. El factor X2 aumenta la respuesta cuando se encuentra en su nivel más bajo, es decir, cuando se utiliza una fuerza de compresión de 500 Kg se aumenta el porcentaje de Naproxeno disuelto en 6 hrs (Y3). En este gráfico se puede observar que el factor X2 presenta un efecto lineal pues la curvatura que presentan es apenas perceptible, mientras que los factores X1 y X3 presentan un efecto de curvatura, siendo más marcado el efecto de curvatura del factor X3.



Como se puede observar en el gráfico 65 cuando se aumenta la concentración de CaCl_2 (X1) el porcentaje de fármaco disuelto en 6h (Y3) aumenta; por otra parte el factor cantidad de agua para precipitación (X3) tiene un efecto de curvatura marcado cuando este factor se encuentre en sus niveles alto (150 ml) o bajo (50 ml) la respuesta va a aumentar, teniendo una máxima respuesta utilizando el nivel alto del factor, pero si se utiliza el nivel medio del factor el porcentaje de fármaco liberado en 6h disminuirá.

Tabla 62: Efectos estimados para Y3

Efecto	Estimado	Error Estd.	V.I.F.
promedio	25.91	2.18677	
A:X1	3.265	5.61858	1.0
B:X2	-19.1425	5.61858	1.0
C:X3	6.5475	5.61858	1.0
AA	4.3	8.27033	1.01111
AB	-4.175	7.94587	1.0
AC	13.215	7.94587	1.0
BB	-3.935	8.27033	1.01111
BC	-2.82	7.94587	1.0
CC	16.585	8.27033	1.01111

Los factores principales, de interacción y cuadráticos se presentan en la Tabla 62 y deben de ser interpretados individualmente. Se puede ver que existe un efecto principal grande del factor presión de compresión (X2) con un valor absoluto de 19.14, en comparación con los demás valores de los factores incluyendo el valor absoluto para los efectos de interacción y cuadráticos. Con ayuda de esta tabla podemos justificar lo antes observado en las gráficas de efectos, teniendo así que el factor que tiene más efecto en la liberación del principio activo es la presión de compresión (X2).

Sin embargo, las estimaciones que se hacen para calcular los efectos principales son muestrales, para saber si los efectos son estadísticamente significativos se requiere el análisis de varianza (ANOVA) que a continuación se presenta:

Tabla 63: Análisis de Varianza para Y1

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:X1	21.3204	1	21.3204	0.34	0.5864
B:X2	732.871	1	732.871	11.61	0.0191
C:X3	85.7395	1	85.7395	1.36	0.2965
AA	17.0677	1	17.0677	0.27	0.6253
AB	17.4306	1	17.4306	0.28	0.6217
AC	174.636	1	174.636	2.77	0.1572
BB	14.2931	1	14.2931	0.23	0.6543
BC	7.9524	1	7.9524	0.13	0.7371
CC	253.904	1	253.904	4.02	0.1012
Error total	315.685	5	63.1369		



Total (corr.)	1645.52	14			
---------------	---------	----	--	--	--

R-cuadrada = 80.8155 por ciento
R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 46.2833 por ciento

Error estándar del est. = 7.94587
Estadístico Durbin-Watson = 2.2876 (P=0.4921)

El análisis de varianza también llamado ANOVA sirve para concluir si los factores tienen efecto significativo sobre la variable de respuesta, para este ejemplo en específico el ANOVA va a determinar cuántos de los factores estudiados (concentración de CaCl_2 , presión de compresión y cantidad de agua para precipitación) tienen efecto significativo sobre el porcentaje de Naproxeno liberado en 6h (Y3).

En la Tabla 63 se muestra el ANOVA que el programa estadístico Statgraphics nos arroja cuando se analiza la respuesta Y3, siendo de interés solamente el valor-P que es indicativo del nivel de significancia de los factores. Si el valor-P es menor que el nivel de significancia fijado por el programa de $\alpha=0.05$, se concluye que el efecto correspondiente es estadísticamente diferente de cero, es decir, el efecto influye de manera significativa sobre la respuesta. Cabe mencionar que entre más pequeño sea el valor-P de un efecto, este efecto es el que más influye sobre la respuesta.

Como se puede apreciar en la tabla 63 solo el factor X2 presenta el valor-P menor a 0.05 por lo que influye de forma significativa sobre la respuesta, haciendo que el modelo utilizado sea probable, sin embargo para hacer al modelo probable (R cuadrada ajustada mayor), se debe de reducir el modelo excluyendo de este a los efectos que tenga el valor-P más alto, en este caso sería el efecto BC con un valor-P de 0.7371, BB con un valor-P de 0.6543, AA con un valor-P de 0.6253 y el efecto AB con un valor-P de 0.6217.

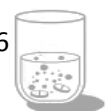
Un modelo reducido se genera excluyendo del diseño aquellos factores que no tienen un efecto significativo, en este caso se debe de excluir BC, BB, AA y AB esto se hace siguiendo los pasos de las figuras 98, 99 y 100, excluyendo a los efectos antes mencionados. Al excluir estos efectos del modelo se tiene el siguiente ANOVA para el modelo reducido:

Tabla 64: Análisis de Varianza con modelo reducido para Y3

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:X1	21.3204	1	21.3204	0.51	0.4926
B:X2	732.871	1	732.871	17.59	0.0023
C:X3	85.7395	1	85.7395	2.06	0.1853
AC	174.636	1	174.636	4.19	0.0709
CC	255.918	1	255.918	6.14	0.0351
Error total	375.032	9	41.6703		
Total (corr.)	1645.52	14			

R-cuadrada = 77.2088 por ciento
R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 64.5471 por ciento
Error estándar del est. = 6.45525
Estadístico Durbin-Watson = 2.29593 (P=0.7704)

Como se puede observar en la Tabla 64 al excluir a los factores con valores-P muy altos se aumenta el valor de la R cuadrada ajustada, haciendo al modelo más probable. El factor X2 resulto ser el significativo, se redujo su valor -P a 0.0023, con el modelo reducido se encontró otro efecto



significativo, este es el efecto CC, es decir el efecto cuadrático del factor X3 ($X3^2$) que tienen un valor-P de 0.0351 como se puede observar es menor que el nivel de significancia de $\alpha=0.05$ por lo que este efecto afecta a la respuesta de forma significativa.

El ANOVA contiene el valor de error estándar de estimación y de la R cuadrada estimada para el modelo, el valor de R cuadrada ajustada o coeficiente de determinación sirve para seleccionar el modelo más probable, comparando los modelos con diferente número de coeficientes, el modelo más probable será aquel que tenga un valor mayor de R cuadrada ajustada debido a que los factores implicados en este modelo explican mejor a la respuesta evaluada. Para el modelo completo la R cuadrada ajustada es de 46.28 lo que significa que el modelo explica el 46.28% de la variabilidad en los valores de la respuestas (Tabla 63) mientras que para el modelo reducido (Tabla 64) el valor de R cuadrada ajustado o coeficiente de determinación es de 64.54 por lo que con este modelo se explica el 64.54% de la variabilidad en los valores de la respuesta. Por otra parte el valor de R cuadrada ajustada también nos sirve para explicar la variabilidad si la R cuadrada ajustada no explica un mínimo del 70% del comportamiento de la respuesta no se recomienda utilizarlo para fines de optimización porque su calidad de predicción es mala. [13] En este caso el modelo reducido solo cumple para ser el modelo más probable, sin embargo no puede ser utilizado para optimización dado que tiene un valor inferior al 70%. Utilizando el modelo reducido se realizara el análisis faltante del diseño.

Como se indicó la tabla de ANOVA contienen el error estándar de estimación, el cual es una medida de la desviación estándar de los residuales con respecto a la línea de ajuste, su valor para este ejemplo es de 2.29. El estadístico de Durbin-Watson (DW) prueba los residuales para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en que se presentan los datos, para Y3 DW es 2.29 con un valor-P de 0.77, como el valor-P es mayor al 5% no hay autocorrelación en los residuos del modelo.

Otro análisis que se lleva a cabo para el diseño experimental de Box-Benhken es el análisis de la ecuación del modelo, que va a determinar cómo y cuánto influyen los factores sobre la variable de respuesta. A continuación se presenta la ecuación del modelo que se ajusta a los datos obtenidos para el porcentaje de Naproxeno disuelto en 6h (Y3).

$$B. \quad Y3 = 63.0243 + 1.6325*X1 - 9.57125*X2 + 3.27375*X3 + 6.6075*X1*X3 + 8.27946*X3^2$$

Como se puede observar en la ecuación del modelo el valor de 63.02 es la media aritmética de los valores de la respuesta obtenidos en las 15 corridas del experimento, los factores que ejercen un efecto importante sobre la respuesta son, el factor presión de compresión (X2) que afecta al porcentaje de Naproxeno disuelto en 6h de forma significativa con un valor de 9.57, este el factor con el coeficiente de valor absoluto más alto, seguido del efecto cuadrático de X3 ($X3^2$) con un valor de 8.27 y del efecto de interacción X1X3 con un valor de 6.60. Los valores de los coeficientes de los factores $X3^2$ y la interacción X1X3 tienen un signo positivo lo que significa que tienen un efecto directo sobre la respuesta, es decir, cuando el efecto aumenta, la respuesta va a aumentar, ahora bien el factor X2 tiene un signo negativo por lo que tiene un efecto inverso sobre la respuesta, cuando se tengan en su nivel bajo al factor X2 aumentara el porcentaje de Naproxeno disuelto en 6h; esto se puede comprobar en el gráfico 61. La ecuación del modelo es útil para explicar la variabilidad en magnitud que tienen los efectos sobre la respuesta, y esta se puede utilizar para sacar conclusiones después de considerar la magnitud del coeficiente y si el signo si es negativo o positivo, realizando así estimaciones adecuadas de la respuesta.



Ahora bien el efecto de interacción entre el factor X1 y el factor X3 tiene un valor de coeficiente alto por lo que resulta ser significativo para la respuesta, el efecto de interacción se presenta a continuación en la figura 66:

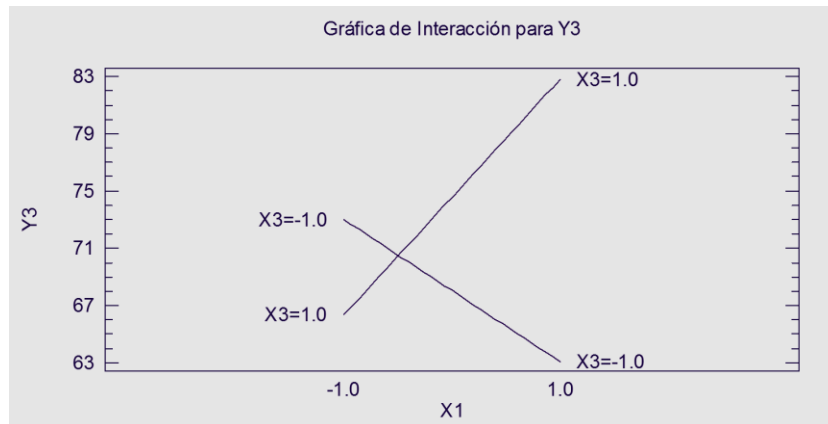


Grafico 66: efecto de interacción entre X1 yX3

Para entender e interpretar de manera adecuada como afecta a la variable de respuesta un efecto de interacción se debe de analizar a detalle lo que pasa en Y cuando se mueve un factor dependiendo del nivel en el que se encuentre el otro, para esta interacción se aprecia que si X1 cambia en su nivel de -1 a 1 cuando X3 está en -1, Y3 se disminuye considerablemente; pero si X3 se encuentra en 1 la respuesta aumenta de manera importante, por lo que X1 tiene un efecto positivo o negativo dependiendo del nivel en el que se encuentre X3 , por lo que no se puede mover al factor X1 sin tomar en cuenta en qué nivel se encuentre X3 y viceversa.

Para entender completamente el modelo de la ecuación se utiliza la gráfica de superficie respuesta estimada, en la cual puede graficarse la respuesta estimada y en la parte inferior de este gráfico se grafican los contornos de los factores los cuales sirven para una mejor interpretación de estos gráficos tridimensionales; a continuación se presenta la gráfica de superficie de respuesta estimada para el porcentaje de fármaco disuelto en 6h (Y3):

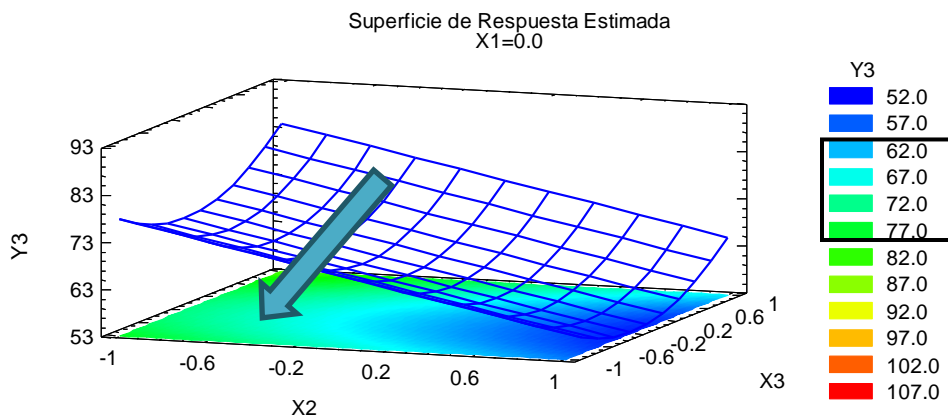


Grafico 67: Gráfico de superficie de respuesta estimada para la respuesta Y3

El tipo de grafico puede ser cambiado utilizando las opciones de ventana para el grafico de superficie de respuesta, como se muestra en las Figuras 101 y 102 del manual.

En el grafico 67 se muestran el gráfico de superficie para el porcentaje de fármaco disuelto en 6h (Y3), graficando a los factores X2 y X3; el factor X1 se fija a cero dado que no afecta



significativamente a la respuesta. Analizando el grafico 63 se observa que si se utilizan al factor presión de compresión (X2) en su nivel medio, y al factor cantidad de agua para precipitación (X3) en su nivel medio se obtiene el porcentaje de fármaco liberado en 6h (Y3) deseado. En base a los signos de los coeficientes, se ve que la relación entre Y1 y X2 es inversa (signo negativo) ya que al utilizar una presión de compresión baja (500 kg) se aumenta el porcentaje de fármaco disuelto en 6h, lo contrario pasa con la relación Y1 y X3, debido a que el factor cantidad de agua para precipitación es quién presenta el efecto de curvatura si se utiliza el nivel bajo o alto se aumentara el porcentaje de fármaco liberado en 6h siendo más marcado el aumento que se tienen al utilizar al factor en su nivel alto, y si se utiliza este factor en su nivel medio el porcentaje de fármaco disuelto en 6h disminuirá.

Ahora bien la respuesta que se está evaluando es la liberación del Naproxeno desde las microsferas que se realizaron por coprecipitación con Eudragit, Eudragit es un copolímero derivado del éster de ácido acrílico y metacrílico, y se utiliza en pequeñas cantidades para retardar la disolución del fármaco. Los coprecipitados que se obtuvieron deben de tener un comportamiento de liberación predecible, para ello se deben de controlar algunos componentes de la formulación así como ciertas variables de proceso, en este caso se debe de cuidar la presión de compresión (X2) y la cantidad de agua que se utilice para la coprecipitación(X3) que resultaron ser significativos para el porcentaje de fármaco disuelto en 6h (Y3). Para el porcentaje de Naproxeno liberado en 6h (Y3) es deseable tener del 60-70% de fármaco liberado, los comprimidos de Naproxeno obtenidos de microsferas fueron formuladas para 12 horas de duración, y como se sabe se utilizó la coprecipitación con Eudragit para retardar la disolución del fármaco (liberación prolongada).

Para poder determinar los niveles en los que se tiene que trabajar y dar como resultado una respuesta deseable se utiliza el grafico de superficie de respuesta (grafico 63). Como se desea obtener un porcentaje liberado de Naproxeno de aproximadamente 60-70% se debe de ir al área indicada para este valor, la cual se encuentra indicada en color azul claro-verde, en esta área del grafico se debe de consultar que niveles de cada factor están contenidas en este rango para obtener una liberación del 60-70 % de Naproxeno.

Como se mencionó al principio del capítulo los diseños experimentales de superficie de respuesta permiten encontrar las condiciones óptimas del proceso, el diseño de Box-Benhken utiliza un modelo de segundo orden con el cual podemos determinar el punto estacionario o candidato óptimo. Este punto óptimo lo determina el programa Statgraphics en la ventana de optimización que se presenta a continuación:

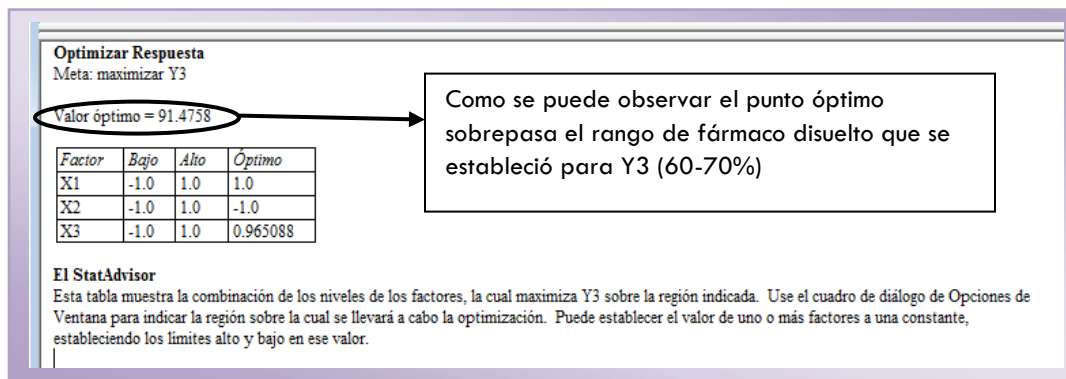


Figura 109: Tabla de optimización de respuesta para Y3



Como se puede observar en la figura 109 al optimizar la respuesta el programa lo hace maximizando está, es por ello que el valor óptimo que nos da es más alto, sin embargo se puede establecer el valor óptimo para que nos del valor de los niveles codificados de los factores que se deben de utilizar para alcanzar el punto estacionario, esto se hace utilizando las opciones de ventana para la tabla de optimización de respuesta, como se muestra en la Figura 104 del manual. Elegiremos de la casilla tipo de diseño, la opción mantener en, y ahí fijaremos el valor esperado para el porcentaje de fármaco disuelto en 6hr, que será de 70% siguiendo los pasos de la figura 105 del manual.

La tabla para optimizar la respuesta a 70% de fármaco disuelto en 6h se muestra a continuación:

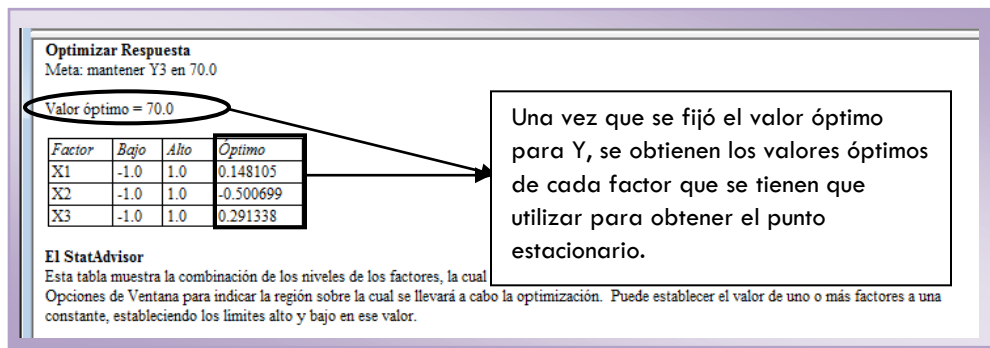


Figura 110: Tabla de optimización de respuesta para Y3 fijando el valor óptimo a 70.

Una vez que se obtienen los valores de X1, X2 y X3 codificados, se procede a decodificar utilizando la ecuación 1, donde ZH y ZL son los niveles alto y bajo en unidades originales de cada factor, así Z_{1H}=2, Z_{1L}=0.5, Z_{2H}=2000, Z_{2L}=500 y Z_{3H}=150 y Z_{3L}=50. Decodificando se obtiene:

$$Z_i = \frac{X_i(Z_H - Z_L) + (Z_H + Z_L)}{2} \dots (1)$$

$$X1 = \frac{0.1481 (2 - 0.5) + (2 + 0.5)}{2} = \mathbf{1.36\% \text{ de } CaCl_2}$$

$$X2 = \frac{-0.5006 (2000 - 500) + (2000 + 500)}{2} = \mathbf{874.5 \text{ Kg}}$$

$$X3 = \frac{0.2913 (150 - 50) + (150 + 50)}{2} = \mathbf{114.5 \text{ ml Agua}}$$

El punto estacionario u óptimo se obtendrá cuando se utilice 1.36% de CaCl₂ (X1), 874.5 Kg de presión de compresión y 114.5 ml de agua para precipitación (X3), como se puede observar las cantidades que se necesitan para el punto óptimo son muy cercanas a los valores de los niveles medios de los factores, lo que concuerda con el grafico de superficie de respuesta (grafico 63) en donde al utilizar los niveles medios de los factores se obtiene el porcentaje de Naproxeno disuelto en 6h (Y1) deseado. Con ayuda del punto estacionario podemos definir la cantidad que hay que utilizar de cada factor para asegurar que se obtendrá el valor de la variable de respuesta esperado.



Ahora veamos como comprobar la adecuación de un modelo por medio de la verificación de los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad. Para comprobar el supuesto de normalidad es útil construir un gráfico de probabilidad normal de los residuos, la construcción de esta gráfica la hace el programa Statgraphics Centurion XV solo que el programa por default arroja la gráfica de residuos vs predichos. . Para cambiar el tipo de grafico se debe dar doble clic en la gráfica de diagnóstico para que se agrande una vez que se agranda la gráfica dar clic con el botón derecho del mouse y elegir opciones de ventana, en las opciones de ventana se elige el tipo de grafico que se desee analizar, las instrucciones detalladas se pueden consultar en las Figuras 107 y 108 del manual.

El gráfico de probabilidad normal para los residuos en la respuesta Y3 es el siguiente

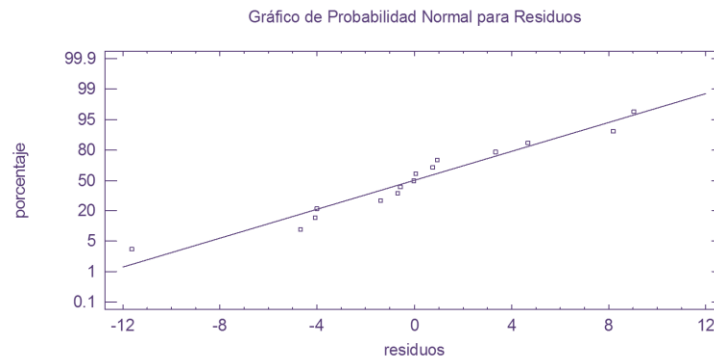


Gráfico 68: Gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.

En el gráfico 68 se representa la distribución acumulada de los residuos, cuando existe una distribución normal los valores de los residuos forman una recta, lo que indica que la distribución de los errores es normal. Para los datos de porcentaje de fármaco liberado en 6h (Y3), los puntos se ajustan a la recta, por lo que el supuesto de normalidad se cumple.

Por otra parte el supuesto del ANOVA de homoscedasticidad, se puede comprobar graficando los residuales contra los valores predichos, cambiando el tipo de grafico siguiendo los pasos de las figuras 107 y 108, solo que esta vez en la casilla de tipo escogeremos el grafico de residuales vs predichos. Con esta grafica se puede comprobar si el modelo es correcto y si se cumple este supuesto de homoscedasticidad.

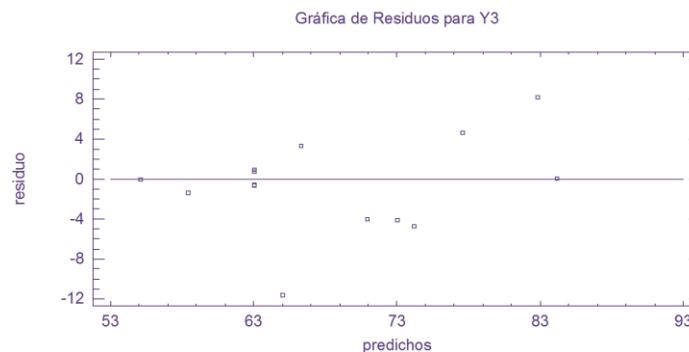


Gráfico 69: Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homoscedasticidad del ANOVA.



En el gráfico 69 se observa que para este caso los residuales no muestran ningún patrón por lo que el supuesto de homocedasticidad si se cumple.

El último supuesto del ANOVA es el supuesto de independencia, para comprobar que el supuesto de independencia de residuos se cumple, se grafica el número de corrida contra los residuales para detectar si existe alguna correlación entre ellos, para cambiar el tipo de grafica se siguen los pasos de las figuras 107 y 108, seleccionando la gráfica de residuos vs orden de corrida.

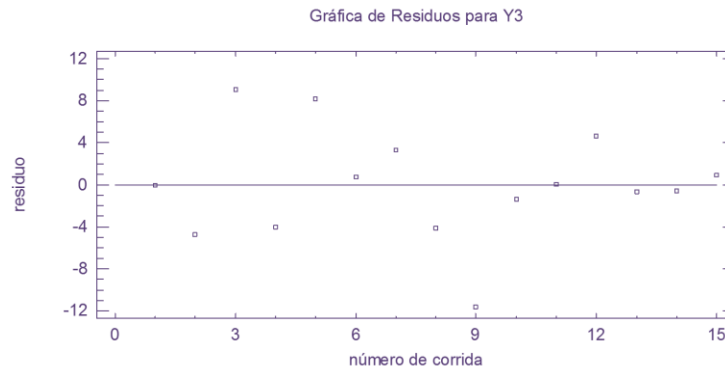


Gráfico 70: Gráfico de residuos vs número de corrida para comprobar el supuesto de independencia del ANOVA.

Una tendencia creciente o decreciente, indica una correlación que implica que el supuesto de independencia no se cumpla. En el grafico 70 se observa que el porcentaje de fármaco liberado en 6h (Y3) si cumple con el supuesto de independencia debido a que no se observa ninguna tendencia en la distribución de los datos.

Para finalizar el análisis de los residuos, se debe de calcular el porcentaje de error del modelo y esto se hace utilizando el valor mayor absoluto del residuo contenido en la tabla de resultados estimados para Y3:

Tabla 65: resultados estimados para Y3

Fila	Observados Valores	Ajustados Valores	Residuo
1	55.08	55.0855	-0.00553571
2	69.54	74.228	-4.68804
3	60.84	51.8205	9.01946
4	66.95	70.963	-4.01304
5	91.01	82.8175	8.1925
6	63.83	63.055	0.775
7	69.68	66.3375	3.3425
8	68.93	73.005	-4.075
9	53.4	65.0063	-11.6063
10	57.09	58.4588	-1.36875
11	84.22	84.1488	0.07125
12	82.27	77.6012	4.66875
13	62.34	63.0243	-0.684286
14	62.44	63.0243	-0.584286
15	63.98	63.0243	0.955714



La Tabla 65 muestra los valores de los residuales, los valores que se toman para calcular el porcentaje de error del modelo son los de la fila 3 pues esta fila es la que contiene al residual de mayor valor en valor absoluto que es de 9.01. Para calcular el porcentaje de error se hace en base a la siguiente formula:

$$\% \text{ Error} = \frac{|\text{valor de residuo}|}{\text{valor observado}} \times 100$$

El porcentaje de error del modelo para este caso es:

$$\% \text{ Error} = \frac{9.0194}{60.84} \times 100 = 14.82\%$$

Por lo tanto el máximo error que se puede tener al utilizar este modelo para explicar la variabilidad en el porcentaje de fármaco liberado en 6h, es de 14.82%. Tomando en cuenta que el porcentaje de error se utiliza para determinar la capacidad predictiva del modelo (capacidad que tienen el modelo para predecir a la variable de respuesta que se está estudiando) su valor debe de ser menor a 10%.

Porcentaje de fármaco liberado a las 12 hrs. (Y5)

Para obtener el análisis de esta variable de respuesta se siguen las instrucciones de la Figura 96 del presente manual, escogiendo como factor a analizar Y5. En un diseño Box-Benhken se estudian los efectos de curvatura utilizando la metodología de superficie de respuesta, el efecto de curvatura puede detectarse en un principio con ayuda del grafico de efectos principales que se presenta a continuación:

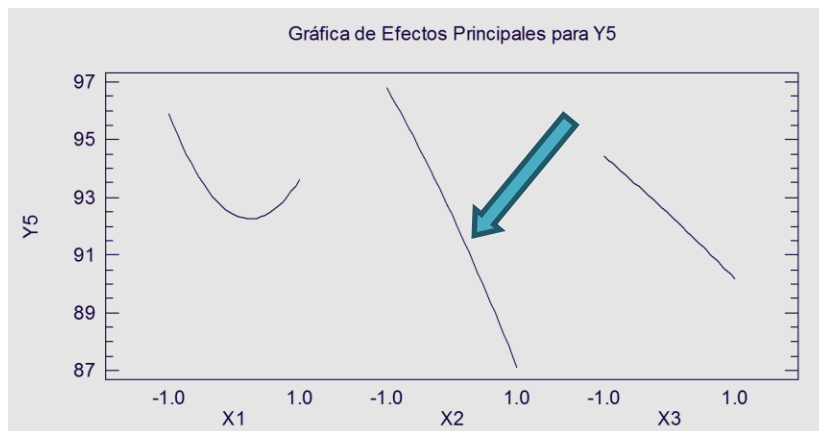


Gráfico 71: efectos principales para Y5

Las gráficas de efecto principal se construyen ubicando los niveles del factor en el eje horizontal (eje X) y en el eje vertical (eje Y) la media de la respuesta observada en los diferentes niveles de los factores.

En el gráfico 71 se puede observar que el efecto principal del factor presión de compresión (X2) es mayor que el de los factores restantes, y esto se puede comprobar con su valor estimado que se presenta en la tabla 66. El factor X2 aumenta la respuesta cuando se encuentra en su nivel bajo, es decir, cuando se utiliza una fuerza de compresión de 500 Kg se aumenta el porcentaje de Naproxeno disuelto en 12 hrs (Y5). En este gráfico se puede observar que los factores X2 y X3



presenta un efecto lineal pues la curvatura que presentan es apenas perceptible, mientras que el factor X1 presenta un efecto de curvatura.

Como se puede observar en el grafico 71 el efecto concentración de CaCl_2 (X1) tiene un efecto de curvatura en donde sí se encuentra en su nivel alto o bajo se aumenta el porcentaje de fármaco disuelto en 12h (Y5), siendo más marcado el aumento de la respuesta cuando se tienen al factor en su nivel bajo, la respuesta disminuye si el factor se encuentra en su nivel medio; por otra parte el factor cantidad de agua para precipitación (X3) tienen un efecto lineal y se puede observar que cuando este se encuentra en su nivel bajo aumenta el porcentaje de fármaco liberado en 12h (Y5).

Tabla 66: Efectos estimados para Y5

Efecto	Estimado	Error Estd.	V.I.F.
promedio	92.3933	1.38914	
A:X1	-2.2775	1.70135	1.0
B:X2	-9.665	1.70135	1.0
C:X3	-4.2375	1.70135	1.0
AA	4.73417	2.50432	1.01111
AB	-4.49	2.40607	1.0
AC	-0.995	2.40607	1.0
BB	-0.870833	2.50432	1.01111
BC	-0.79	2.40607	1.0
CC	-0.185833	2.50432	1.01111

Los factores principales, de interacción y cuadráticos se presentan en la Tabla 66 y deben de ser interpretados individualmente. Se puede ver que existe un efecto principal grande del factor presión de compresión (X2) con un valor absoluto de 9.66, en comparación con los demás valores de los factores incluyendo el valor absoluto para los efectos de interacción y cuadráticos. Con ayuda de esta tabla podemos justificar lo antes observado en las gráficas de efectos, teniendo así que el factor que tiene más efecto en la liberación del principio activo es la presión de compresión (X2).

Sin embargo, las estimaciones que se hacen para calcular los efectos principales son muestrales, para saber si los efectos son estadísticamente significativos se requiere el análisis de varianza (ANOVA) que a continuación se presenta:

Tabla 67: Análisis de Varianza para Y5

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:X1	10.374	1	10.374	1.79	0.2383
B:X2	186.824	1	186.824	32.27	0.0024
C:X3	35.9128	1	35.9128	6.20	0.0551
AA	20.6883	1	20.6883	3.57	0.1173
AB	20.1601	1	20.1601	3.48	0.1210
AC	0.990025	1	0.990025	0.17	0.6964
BB	0.700016	1	0.700016	0.12	0.7422
BC	0.6241	1	0.6241	0.11	0.7560



CC	0.0318776	1	0.0318776	0.01	0.9437
Error total	28.9458	5	5.78917		
Total (corr.)	306.135	14			

R-cuadrada = 90.5447 por ciento
R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 73.5253 por ciento
Error estándar del est. = 2.40607
Estadístico Durbin-Watson = 2.94392 (P=0.8863)

El análisis de varianza también llamado ANOVA sirve para concluir si los factores tienen efecto significativo sobre la variable de respuesta, para este ejemplo en específico el ANOVA va a determinar cuántos de los factores estudiados (concentración de CaCl_2 , presión de compresión y cantidad de agua para precipitación) tienen efecto significativo sobre el porcentaje de Naproxeno liberado en 12h (Y5).

En la Tabla 67 se muestra el ANOVA que el programa estadístico Statgraphics nos arroja cuando se analiza la respuesta Y5, siendo de interés solamente el valor-P que es indicativo del nivel de significancia de los factores. Si el valor-P es menor que el nivel de significancia fijado por el programa de $\alpha=0.05$, se concluye que el efecto correspondiente es estadísticamente diferente de cero, es decir, el efecto influye de manera significativa sobre la respuesta. Cabe mencionar que entre más pequeño sea el valor-P de un efecto, este efecto es el que más influye sobre la respuesta.

Como se puede apreciar en la tabla 67 solo el factor X2 presenta el valor-P menor a 0.05 por lo que influye de forma significativa sobre la respuesta, haciendo que el modelo utilizado sea probable, sin embargo para hacer al modelo probable (R cuadrada ajustada mayor), se debe de reducir el modelo excluyendo de este a los efectos que tenga el valor-P más alto, en este caso sería el efecto CC con un valor-P de 0.9467, BC con un valor-P de 0.7560, BB con un valor-P de 0.7420 y el efecto AC con un valor-P de 0.6964.

Un modelo reducido se genera excluyendo del diseño aquellos factores que no tienen un efecto significativo, en este caso se debe de excluir CC, BB, BC y AC esto se hace siguiendo los pasos de las figuras 98, 99 y 100 del manual, excluyendo a los efectos antes mencionados. Al excluir estos efectos del modelo se tiene el siguiente ANOVA para el modelo reducido:

Tabla 68: Análisis de Varianza con modelo reducido para Y5

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:X1	10.374	1	10.374	2.99	0.1181
B:X2	186.824	1	186.824	53.77	0.0000
C:X3	35.9128	1	35.9128	10.34	0.0106
AA	21.5905	1	21.5905	6.21	0.0343
AB	20.1601	1	20.1601	5.80	0.0393
Error total	31.2731	9	3.47479		
Total (corr.)	306.135	14			

R-cuadrada = 89.7845 por ciento
R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 84.1093 por ciento
Error estándar del est. = 1.86408
Estadístico Durbin-Watson = 2.64741 (P=0.8991)



Como se puede observar en la Tabla 68 al excluir a los factores con valores-P muy altos se aumenta el valor de la R cuadrada ajustada, haciendo al modelo más probable. El factor X2 resulto ser el significativo, se redujo su valor -P a 0.0000, con el modelo reducido se encontraron más efectos significativos, estos son el efecto del factor X3, el efecto AA es decir el efecto cuadrático del factor X1 ($X1^2$) que tienen un valor-P de 0.0343 y el efecto AB con un valor-P de 0.0393, como se puede observar todos sus valores-P son menores que el nivel de significancia de $\alpha=0.05$ por lo que estos efectos afectan a la respuesta de forma significativa.

El ANOVA contiene el valor de error estándar de estimación y de la R cuadrada estimada para el modelo, el valor de R cuadrada ajustada o coeficiente de determinación sirve para seleccionar el modelo más probable, comparando los modelos con diferente número de coeficientes, el modelo más probable será aquel que tenga un valor mayor de R cuadrada ajustada debido a que los factores implicados en este modelo explican mejor a la respuesta evaluada. Para el modelo completo la R cuadrada ajustada es de 73.52 lo que significa que el modelo explica el 73.52% de la variabilidad en los valores de la respuestas (Tabla 67) mientras que para el modelo reducido (Tabla 68) el valor de R cuadrada ajustado o coeficiente de determinación es de 84.10 por lo que con este modelo se explica el 84.10% de la variabilidad en los valores de la respuesta. Por otra parte el valor de R cuadrada ajustada también nos sirve para explicar la variabilidad si la R cuadrada ajustada no explica un mínimo del 70% del comportamiento de la respuesta no se recomienda utilizarlo para fines de optimización porque su calidad de predicción es mala. [13] En este caso el modelo reducido cumple para ser el modelo más probable y ser el modelo que pueda optimizarse, dado que tiene un valor mayor al 70%. Utilizando el modelo reducido se realizara el análisis faltante del diseño.

Como se indicó la tabla de ANOVA contienen el error estándar de estimación, el cual es una medida de la desviación estándar de los residuales con respecto a la línea de ajuste, su valor para este ejemplo es de 1.86. El estadístico de Durbin-Watson (DW) prueba los residuales para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en que se presentan los datos, para Y5 DW es 2.64 con un valor-P de 0.89, como el valor-P es mayor al 5% no hay autocorrelación en los residuos del modelo.

Otro análisis que se lleva a cabo para el diseño experimental de Box-Benhken es el análisis de la ecuación del modelo, que va a determinar cómo y cuánto influyen los factores sobre la variable de respuesta. A continuación se presenta la ecuación del modelo que se ajusta a los datos obtenidos para el porcentaje de Naproxeno disuelto en 12h (Y5).

$$C. Y5 = 92.0914 - 1.13875*X1 - 4.8325*X2 - 2.11875*X3 + 2.40482*X1^2 - 2.245*X1*X2$$

Como se puede observar en la ecuación del modelo el valor de 92.09 es la media aritmética de los valores de la respuesta obtenidos en las 15 corridas del experimento, los factores que ejercen un efecto importante sobre la respuesta son, el factor presión de compresión (X2) que afecta al porcentaje de Naproxeno disuelto en 12h de forma significativa con un valor de 9.57, este el factor con el coeficiente de valor absoluto más alto, seguido del efecto cuadrático de X1 ($X1^2$) con un valor de 2.40 y del efecto de interacción X1X2 con un valor de 2.24. Los valores de los coeficientes de los factores X2 y la interacción X1X2 tienen un signo negativo lo que significa que tienen un efecto inverso sobre la respuesta, es decir, cuando el efecto disminuye, la respuesta va a aumentar, ahora bien el factor $X1^2$ tiene un signo positivo por lo que tiene un efecto directo sobre la respuesta, cuando se aumente el efecto se aumentara el porcentaje de Naproxeno disuelto en 12h; como se



indicó anteriormente el factor X2 tienen un signo negativo por lo que tendrá un efecto inverso, cuando se tenga al factor en su nivel bajo el porcentaje de fármaco disuelto en 12 horas va a aumentar, esto se puede comprobar en el gráfico 67. La ecuación del modelo es útil para explicar la variabilidad en magnitud que tienen los efectos sobre la respuesta, y esta se puede utilizar para sacar conclusiones después de considerar la magnitud del coeficiente y si el signo es negativo o positivo, realizando así estimaciones adecuadas de la respuesta.

Para entender completamente el modelo de la ecuación se utiliza la gráfica de superficie respuesta estimada, en la cual puede graficarse la respuesta estimada y en la parte inferior de este gráfico se grafican los contornos de los factores los cuales sirven para una mejor interpretación de estos gráficos tridimensionales; a continuación se presenta la gráfica de superficie de respuesta estimada para el porcentaje de fármaco disuelto en 12h (Y5):

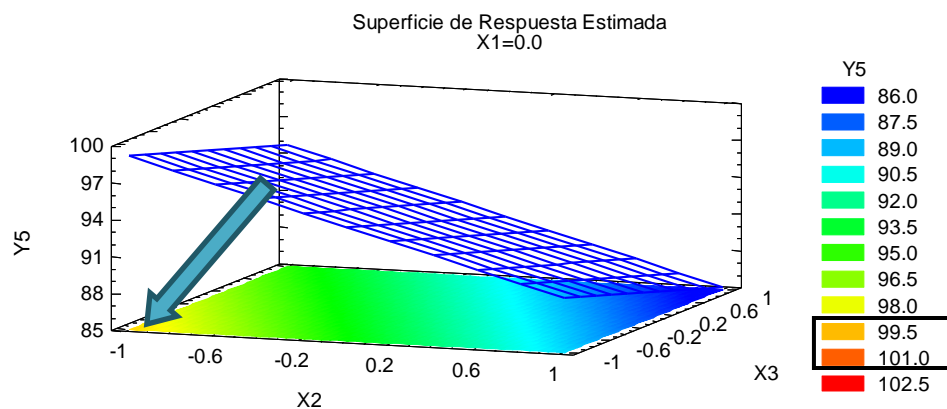


Gráfico 72: Gráfico de superficie de respuesta estimada para la respuesta Y5

El tipo de gráfico puede ser cambiado utilizando las opciones de ventana para el gráfico de superficie de respuesta, como se muestra en las Figuras 101 y 102 del manual.

En el gráfico 72 se muestran el gráfico de superficie para el porcentaje de fármaco disuelto en 12h (Y5), graficando a los factores X2 y X3; el factor X1 se fija a cero dado que no afecta significativamente a la respuesta como se muestra en el ANOVA (tabla 62). Analizando el gráfico 68 se observa que si se utilizan al factor presión de compresión (X2) en su nivel bajo, y al factor cantidad de agua para precipitación (X3) en su nivel bajo se obtiene el porcentaje de fármaco liberado en 12h (Y5) deseado. En base a los signos de los coeficientes, se ve que la relación entre Y5 y X2 es inversa (signo negativo) ya que al utilizar una presión de compresión baja (500 kg) se aumenta el porcentaje de fármaco disuelto en 12h, lo mismo pasa con la relación Y1 y X3 que es inversa (signo negativo) ya que al utilizar al factor cantidad de agua para precipitación en su nivel más bajo (50 ml) se va a aumentar el porcentaje de fármaco disuelto en 12 horas (Y5).

Ahora bien la respuesta que se está evaluando es la liberación del Naproxeno desde las microesferas que se realizaron por coprecipitación con Eudragit, Eudragit es un copolímero derivado del éster de ácido acrílico y metacrílico, y se utiliza en pequeñas cantidades para retardar la disolución del fármaco. Los coprecipitados que se obtuvieron deben de tener un comportamiento de liberación predecible, para ello se deben de controlar algunos componentes de la formulación así como ciertas variables de proceso, en este caso se debe de cuidar la presión de compresión (X2) y la cantidad de agua que se utilice para la coprecipitación (X3) que resultaron ser significativos para el porcentaje de fármaco disuelto en 12h (Y5). Para el porcentaje de Naproxeno liberado en 12h



(Y3) es deseable tener del 99-100% de fármaco liberado, los comprimidos de Naproxeno obtenidos de microsferas fueron formuladas para 12 horas de duración, y como se sabe se utilizó la coprecipitación con Eudragit para retardar la disolución del fármaco (liberación prolongada).

Para poder determinar los niveles en los que se tiene que trabajar y dar como resultado una respuesta deseable se utiliza el grafico de superficie de respuesta (grafico 68). Como se desea obtener un porcentaje liberado de Naproxeno de aproximadamente 99-100% se debe de ir al área indicada para este valor, la cual se encuentra indicada en color anaranjado, en esta área del grafico se debe de consultar que niveles de cada factor están contenidas en este rango para obtener una liberación del 99-100 % de Naproxeno.

Como se mencionó al principio del capítulo los diseños experimentales de superficie de respuesta permiten encontrar las condiciones óptimas del proceso, el diseño de Box-Benhken utiliza un modelo de segundo orden con el cual podemos determinar el punto estacionario o candidato óptimo. Este punto óptimo lo determina el programa Statgraphics en la ventana de optimización que se presenta a continuación:

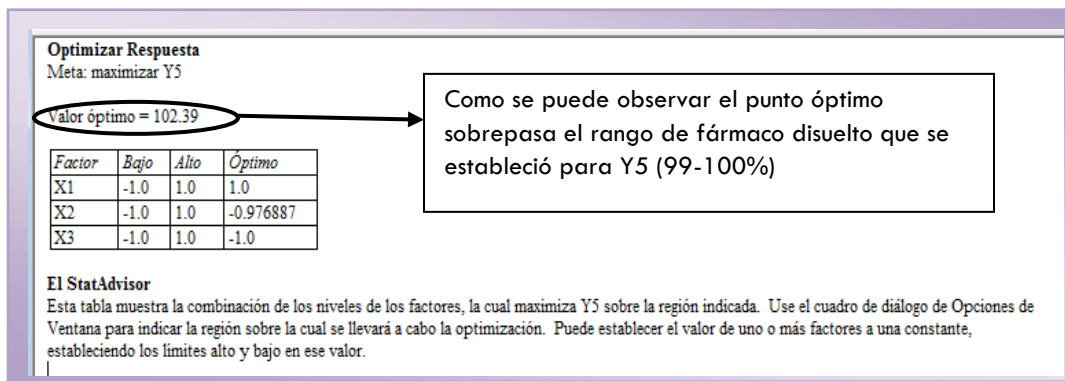


Figura 111: Tabla de optimización de respuesta para Y5

Como se puede observar en la figura 111 al optimizar la respuesta el programa lo hace maximizando está, es por ello que el valor optimo que nos da es más alto, sin embargo se puede establecer el valor óptimo para que nos del valor de los niveles codificados de los factores que se deben de utilizar para alcanzar el punto estacionario, esto se hace utilizando las opciones de ventana para la tabla de optimización de respuesta, como se muestra en la Figura 104 del manual. Elegiremos de la casilla tipo de diseño, la opción mantener en, y ahí fijaremos el valor esperado para el porcentaje de fármaco disuelto en 12hr, que será de 99% siguiendo los pasos de la figura 105 del manual.

La tabla para optimizar la respuesta a 70% de fármaco disuelto en 6h se muestra a continuación:



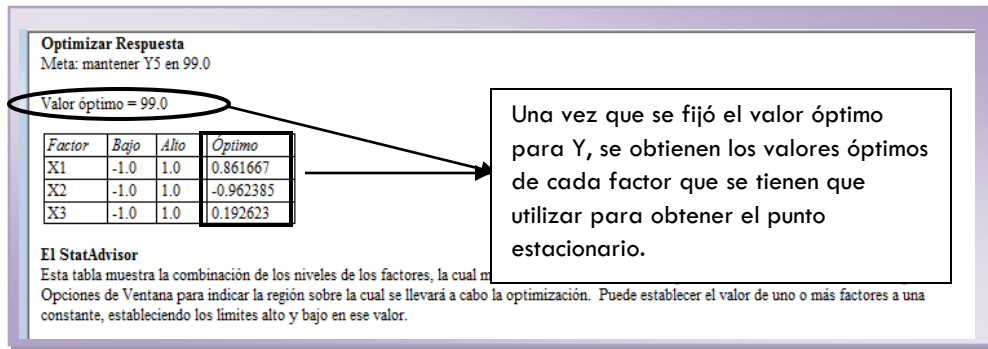


Figura 112: Tabla de optimización de respuesta para Y5 fijando el valor óptimo a 99.

Una vez que se obtienen los valores de X1, X2 y X3 codificados, se procede a decodificar utilizando la ecuación 1, donde ZH y ZL son los niveles alto y bajo en unidades originales de cada factor, así $Z_{1H}=2$, $Z_{1L}=0.5$, $Z_{2H}=2000$, $Z_{2L}=500$ y $Z_{3H}=150$ y $Z_{3L}=50$. Decodificando se obtiene:

$$Z_i = \frac{X_i(Z_H - Z_L) + (Z_H + Z_L)}{2} \text{---- (1)}$$

$$X1 = \frac{0.8616 (2 - 0.5) + (2 + 0.5)}{2} = \mathbf{1.89\% \text{ de } CaCl_2}$$

$$X2 = \frac{-0.9623 (2000 - 500) + (2000 + 500)}{2} = \mathbf{528.2 Kg}$$

$$X3 = \frac{0.1926 (150 - 50) + (150 + 50)}{2} = \mathbf{109.6 \text{ ml Agua}}$$

El punto estacionario u óptimo se obtendrá cuando se utilice 1.89% de $CaCl_2$ (X1), 528.2 Kg de presión de compresión y 109.6 ml de agua para precipitación (X3), al utilizar estas cantidades aseguraremos que se obtenga el 99% de fármaco liberado en 24 horas (Y5). Con ayuda del punto estacionario podemos definir la cantidad que hay que utilizar de cada factor para asegurar que se obtendrá el valor de la variable de respuesta esperado.

Ahora veamos como comprobar la adecuación de un modelo por medio de la verificación de los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad. Para comprobar el supuesto de normalidad es útil construir un gráfico de probabilidad normal de los residuos, la construcción de esta gráfica la hace el programa Statgraphics Centurion XV solo que el programa por default arroja la gráfica de residuos vs predichos. . Para cambiar el tipo de grafico se debe dar doble clic en la gráfica de diagnóstico para que se agrande una vez que se agranda la gráfica dar clic con el botón derecho del mouse y elegir opciones de ventana, en las opciones de ventana se elige el tipo de grafico que se desee analizar, las instrucciones detalladas se pueden consultar en las Figuras 107 y 108 del manual.



El gráfico de probabilidad normal para los residuos en la respuesta Y5 es el siguiente

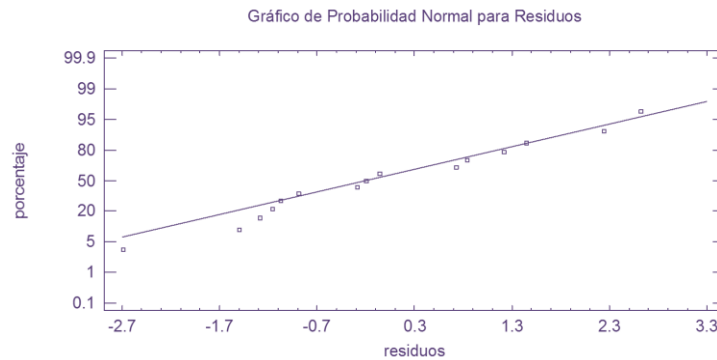


Gráfico 73: gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.

En el gráfico 73 se representa la distribución acumulada de los residuos, cuando existe una distribución normal los valores de los residuos forman una recta, lo que indica que la distribución de los errores es normal. Para los datos de porcentaje de fármaco liberado en 12h (Y5), los puntos se ajustan a la recta, por lo que el supuesto de normalidad se cumple.

Por otra parte el supuesto del ANOVA de homocedasticidad, se puede comprobar graficando los residuales contra los valores predichos, cambiando el tipo de grafico siguiendo los pasos de las figuras 107 y 108, solo que esta vez en la casilla de tipo escogeremos el grafico de residuales vs predichos. Con esta grafica se puede comprobar si el modelo es correcto y si se cumple este supuesto de homocedasticidad.

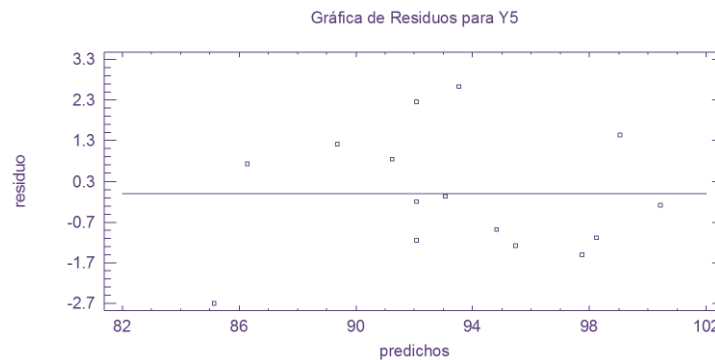


Gráfico 74: Grafico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.

En el grafico 74 se observa que para este caso los residuales no muestran ningún patrón por lo que el supuesto de homocedasticidad si se cumple.

El último supuesto del ANOVA es el supuesto de independencia, para comprobar que el supuesto de independencia de residuos se cumple, se grafica el número de corrida contra los residuales para detectar si existe alguna correlación entre ellos, para cambiar el tipo de grafica se siguen los pasos de las figuras 107 y 108, seleccionando la gráfica de residuos vs orden de corrida.



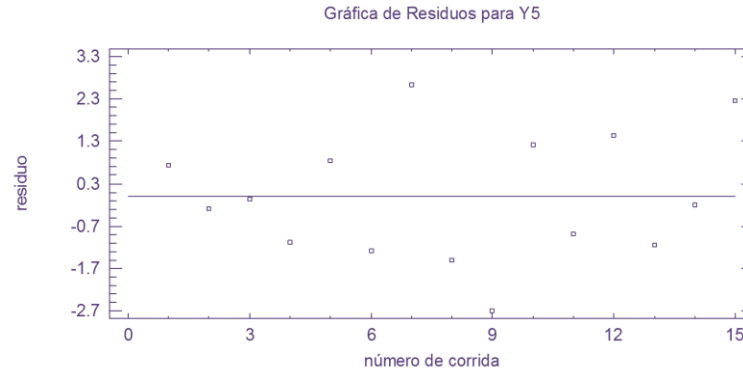


Gráfico 75: Gráfico de residuos vs número de corrida para comprobar el supuesto de independencia del ANOVA.

Una tendencia creciente o decreciente, indica una correlación que implica que el supuesto de independencia no se cumpla. En el gráfico 75 se observa que el porcentaje de fármaco liberado en 12h (Y5) si cumple con el supuesto de independencia debido a que no se observa ninguna tendencia en la distribución de los datos.

Para finalizar el análisis de los residuos, se debe de calcular el porcentaje de error del modelo y esto se hace utilizando el valor mayor absoluto del residuo contenido en la tabla de resultados estimados para Y5:

Tabla 69: resultados estimados para Y5

Fila	Observados Valores	Ajustados Valores	Residuo
1	87.01	86.28	0.73
2	100.15	100.435	-0.285
3	92.99	93.0475	-0.0575
4	97.15	98.2225	-1.0725
5	92.08	91.2388	0.84125
6	94.19	95.4762	-1.28625
7	96.14	93.5163	2.62375
8	96.26	97.7537	-1.49375
9	82.45	85.1402	-2.69018
10	90.6	89.3777	1.22232
11	93.92	94.8052	-0.885179
12	100.49	99.0427	1.44732
13	90.94	92.0914	-1.15143
14	91.9	92.0914	-0.191429
15	94.34	92.0914	2.24857

La Tabla 69 muestra los valores de los residuales, los valores que se toman para calcular el porcentaje de error del modelo son los de la fila 9 pues esta fila es la que contiene al residual de mayor valor en valor absoluto que es de 2.69. Para calcular el porcentaje de error se hace en base a la siguiente formula:

$$\% \text{ Error} = \frac{|\text{valor de residuo}|}{\text{valor observado}} \times 100$$



El porcentaje de error del modelo para este caso es:

$$\% \text{ Error} = \frac{2.6901}{82.45} \times 100 = 3.26\%$$

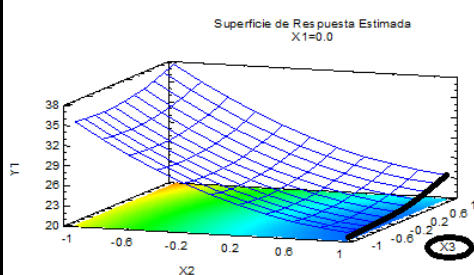
Por lo tanto el máximo error que se puede tener al utilizar este modelo para explicar la variabilidad en el porcentaje de fármaco liberado en 12h, es de 3.26%. Tomando en cuenta que el porcentaje de error se utiliza para determinar la capacidad predictiva del modelo (capacidad que tienen el modelo para predecir a la variable de respuesta que se está estudiando) su valor debe de ser menor a 10%.

5.6.1.10 Discusión

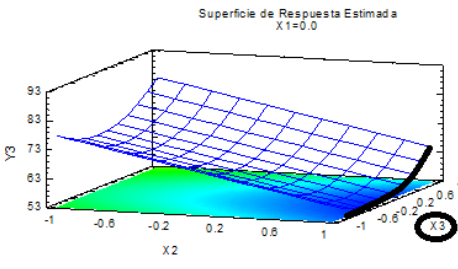
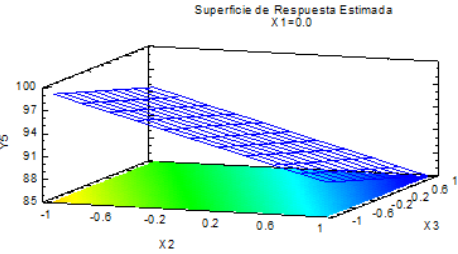
Como se indicó el objetivo del estudio fue diseñar comprimidos orales de liberación controlada de Naproxeno a partir de microesferas preparadas por coprecipitación con Eudragit L100-55, en donde se buscó optimizar la liberación del Naproxeno usando un diseño de Box-Benhken. Se optimizó la formulación en base a la cantidad del desintegrante (X1), la cantidad de agua para la precipitación (X2) y la variable de proceso, fuerza de compresión (X3).

El análisis del diseño Box-Benhken arrojó los siguientes resultados:

Tabla 70: Resultados obtenidos en el diseño Box-Benhken para la evaluar la liberación de Naproxeno de comprimidos orales de liberación controlada.

Respuesta	Efecto cuadrático	Modelo determinado	R ² adj. (%)	Punto estacionario
Liberación de Naproxeno en 2 horas (Y1)		$Y1 = 25.63 - 7.11875 * X2 + 1.22 * X3 - 1.815 * X1 * X2 - 3.4275 * X1 * X3 + 2.63 * X2^2 + 1.2675 * X3^2$	76.94	1.35% CaCl ₂ 893.9 Kg 112 ml H ₂ O



Respuesta	Efecto cuadrático	Modelo determinado	R ² adj. (%)	Punto estacionario
Liberación de Naproxeno en 6 horas (Y3)		$Y3 = 63.0243 + 1.6325*X1 - 9.57125*X2 + 3.27375*X3 + 6.6075*X1*X3 + 8.27946*X3^2$	64.54	1.36% CaCl ₂ 874.5 Kg 114.5 ml H ₂ O
Liberación de Naproxeno en 12 horas (Y5)		$Y5 = 92.0914 - 1.13875*X1 - 4.8325*X2 - 2.11875*X3 + 2.40482*X1^2 - 2.245*X1*X2$	84.10	1.89% CaCl ₂ 528.2 Kg 109.6 ml H ₂ O

El factor presión de compresión (X2) es el factor crítico debido a que ejerce un efecto importante sobre todas las variables de respuesta estudiadas, como se observa en la tabla 64 este factor es significativo en todas las respuestas, siendo el que afecta en mayor proporción a todas las variables de respuesta. En las ecuaciones del modelo presentadas en la Tabla 64 se puede observar que los factores significativos en todas las variables de respuestas son el factor X2, X3, X3² y X1X3 dependiendo de la variable de respuesta es la forma en que estos factores afectan.

Cabe mencionar que el único factor cuadrático que influye de forma significativa en las variables de respuesta es X3² que afecta en la respuesta Y1 y Y3. En los gráficos de superficie de respuesta presentados en la tabla 64 se aprecia que para las variables de respuesta liberación de Naproxeno en 2 y 6 hrs (Y1, Y3) si el factor X3 que tiene efecto cuadrático se incrementa de -1 a 1 la respuesta Y se incrementa ligeramente a comparación del factor X2 el cual si se cambia de su nivel -1 a 1 la respuesta decrece de manera importante. De esta manera podemos confirmar la importancia que tiene el estimar un efecto cuadrático pues estos efectos resultaron ser significativos en las variables de respuesta.

Los valores obtenidos para los coeficientes de cada factor en los modelos determinados que se presentan en la tabla 64, revelan que el factor fuerza de compresión (X2) tiene un efecto importante en todas las variables de respuesta, mientras que el efecto cuadrático del factor cantidad de agua para precipitación (X3²) solo tiene un papel influyente sobre el porcentaje de fármaco disuelto en 2 y 6 horas (Y1, Y3), pues como se puede ver en el gráfico de superficie de respuesta presentado en la tabla 64 para el porcentaje de fármaco disuelto en 24 horas, no se tienen influencia de ningún efecto de curvatura y la superficie de respuesta es lineal.



Los valores que se estimaron para el porcentaje de Naproxeno disuelto en 2 horas oscila entre 20-40% ,para 6 horas entre 56 y 91% y para 12 horas entre 87-100% , lo que es indicativo de una liberación de fármaco completa. La liberación de Naproxeno se ve afectada principalmente por el factor fuerza de compresión (X_2), el aumento de la presión de compresión afecta a la integridad de las microesferas con las que se preparan los comprimidos, lo que da como resultado una disminución del porcentaje de fármaco disuelto. Un aumento en la fuerza de compresión puede destruir la estructura de la matriz y formar una masa dura y compacta que retrasa o incluso puede impedir la liberación del fármaco desde los comprimidos.[25] Es por esto que se debe de utilizar el nivel bajo de este factor es decir 500 kg de fuerza de compresión.

La formulación óptima se selecciona en función de los criterios para alcanzar la liberación completa de Naproxeno desde las tabletas de liberación controlada, tras la evaluación individual de cada variable de respuesta se define que la formulación optima debe de ser con el nivel medio del factor concentración de CaCl_2 (X_1) que tiene la función de agente desintegrante, al utilizar un nivel medio se asegura una buena liberación del fármaco, el nivel bajo del factor presión de compresión (X_2) pues como se mencionó anteriormente utilizar presión de compresión baja favorece la liberación del fármaco y el nivel medio del factor cantidad de agua para precipitación (X_3) pues al utilizar cantidades cercanas o iguales al nivel medio de este factor se aumenta la liberación del fármaco. Utilizando estos niveles de los factores se obtienen los valores óptimos en las variables de respuesta.

Como se puede observar en la tabla 64 los valores del punto estacionario para cada una de las variables de respuesta nos indican utilizar proporciones distintas de los factores dependiendo la variable de respuesta que se esté analizando, para homogenizar las cantidades y nos dé en todas valores deseados de las variables de respuesta se decide trabajar con los niveles de los factores antes mencionados que son cercanos a las cantidades que se estimaron utilizando el punto estacionario para cada variable de respuesta.

Del análisis de los residuales se comprueba que si se cumplen los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad, para las cuatro respuestas, lo que indica que los modelos utilizados se adecuan a los datos obtenidos en las variables de respuesta (Y_1 , Y_3 y Y_5), además el máximo porcentaje de error que se puede tener al utilizar los modelos para explicar la variabilidad en los datos en los porcentajes de fármaco disueltos a las 2, 6 y 12 horas es de 12.35, 14.28 y 3.26% respectivamente, como se puede observar no todos los modelos tienen buena capacidad predictiva. Los valores de R cuadrada son indicativos de que los modelos son probables, y como se puede observar en la tabla 64 se tomó el valor de la R cuadrada ajustada pues esta es la que nos indica si el modelo se puede optimizar, los valores obtenidos para R cuadrada ajustada, indican que todos los modelos son probables y pueden ser optimizados al tener valores mayores al 70%.

5.6.1.11 Conclusiones

- El diseño de Box-Benhken sirvió para estimar efectos de curvatura de los tres factores, obteniendo que los efectos cuadráticos X_1^2 y X_3^2 tiene un efecto significativo sobre las variables de respuesta.



- 📄 Se obtuvieron modelos probables que explican la variación en los datos obtenidos experimentalmente para los porcentajes de fármaco disuelto a las 2, 6 y 12 horas.
- 📄 El factor presión de compresión (X1) es el factor crítico debido a que ejerce un efecto importante sobre todas las variables de respuesta estudiadas.
- 📄 Se verificó el cumplimiento de los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad de los residuales para los porcentajes de fármaco disuelto a las 2, 6 y 12 horas.
- 📄 Para alcanzar la liberación completa de Naproxeno desde las tabletas de liberación controlada se debe utilizar el nivel medio del factor concentración de CaCl_2 (X1), el nivel bajo del factor presión de compresión (X2) y el nivel medio del factor cantidad de agua para precipitación (X3) ya que utilizando estos niveles de los factores se obtienen los valores óptimos en las variables de respuesta.
- 📄 Aplicando de manera correcta los métodos estadísticos y sabiendo utilizar el software estadístico estaremos seguros de la veracidad y validez de los resultados.



Capítulo 6:

“Diseños de Mezclas: Simplex
Centroide”

6. Diseños de mezclas: Simplex Centoide

6.1 Introducción a los diseños de mezclas.

Los diseños de mezclas son una metodología estadística que tiene por objetivo conseguir una respuesta óptima basada en los componentes de una mezcla.[23] Los diseños experimentales anteriormente presentados en los capítulos que conforman el manual, estudian los niveles independientes de los factores; en un diseño de mezclas los factores también llamados *componentes* tienen niveles no independientes ya que al disminuir o aumentar alguno de éstos, será necesario disminuir o aumentar algún otro componente de la mezcla.[13]

Las características de calidad de una mezcla dependen de las proporciones en las que se encuentren los componentes, los objetivos de los diseños experimentales de mezclas son los siguientes:

- ☞ Determinar los componentes de la mezcla o bien las interacciones entre componentes que afectan de forma significativa a la respuesta.
- ☞ Modelar la respuesta en función de las proporciones de los componentes de la mezcla.
- ☞ Utilizar el modelo elegido para determinar los porcentajes de cada uno de los componentes de la mezcla y así lograr que se tengan las propiedades adecuadas. [13]

En los diseños de mezclas las proporciones de los componentes pueden estar dados en volumen, peso, fracción, mol, y porcentaje; ahora bien los diseños de mezcla se deciden en función del problema u objetivo que se tenga, esto con el fin de aplicar una metodología planeada y realizar un análisis con el que se obtenga la solución esperada, y así evitar la realización del experimento a prueba y error.

6.1.1 Consideraciones de los diseños de mezclas

En un diseño de mezclas se tendrán q componentes y cada tratamiento del experimento será una combinación de los diferentes componentes, por otra parte en un diseño de mezclas se debe de satisfacer dos restricciones:

- ☞ Las proporciones tienen que ser cantidades entre cero y uno
- ☞ Las q proporciones deben de sumar la unidad, esta es la razón por la cual son los niveles de los componentes no son independientes entre sí. [23]

Para entender mejor un diseño de mezclas se representan mediante un *simplex*, que son figuras que permiten dibujar q componentes y se utilizan para representar geoméricamente las regiones experimentales en experimentos con mezclas.

En la figura 113 a) se muestra la región experimental para $q=2$ y $q=3$ componentes, cuando solo se utilizan dos componentes la región experimental está dada por una línea recta que une a los puntos 1 y 0 de cada componente y donde $X_1 + X_2 = 1$. Mientras que en la figura 113 b) se muestra la región experimental para 3 componentes y en donde la región experimental es un triángulo equilátero que satisface a la relación $X_1 + X_2 + X_3 = 1$.



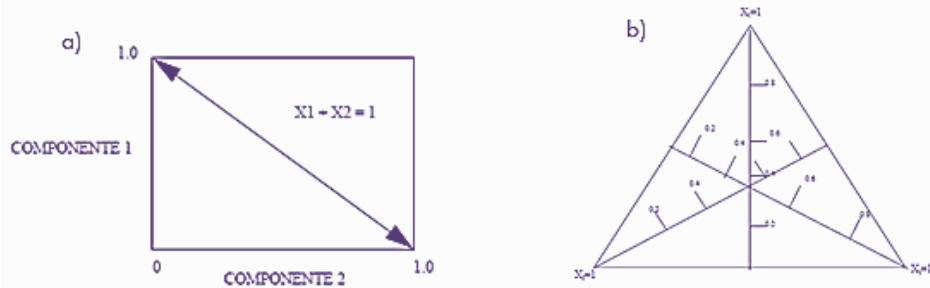


Figura 113: Representación geométrica de un diseño de experimento de mezclas. [23]

Aquí conviene detenerse un momento a fin de explicar cómo interpretar el triángulo equilátero de la figura 113 b); los tres vértices corresponden a las mezclas puras (formadas con solo un ingrediente), los tres lados o aristas representan las mezclas binarias, es decir que solo contienen dos de los tres componentes de la mezcla y los puntos interiores del triángulo representan las mezclas ternarias en la cual los tres ingredientes son diferentes de cero. [13]

Recordemos que el objetivo de un diseño de mezclas es cuantificar la influencia que tienen los diferentes componentes sobre la variable de respuesta, tanto de forma individual como de forma conjunta con otros componentes de la mezcla. Los diseños de mezclas nos proporcionaran modelos que predigan a la respuesta en cualquier formulación posible, pues estos modelos se utilizan para encontrar la composición de la mezcla que nos dé resultados óptimos.

6.2 Ajuste de modelo para los diseños de mezclas.

Para los datos obtenidos experimentalmente en un diseño de mezclas es necesario ajustarlos a un modelo estadístico para evaluar el efecto que tengan los componentes sobre la mezcla.

Los diseños de mezclas pueden ser ajustados a los siguientes modelos:

1. Modelo lineal: El modelo lineal se usara en los casos en que la mezcla de los componentes sea aditivo y la calidad del producto se defina como una combinación lineal de sus proporciones. [23] Este modelo contiene términos de primer orden para cada X_i , se conoce como forma canónica del modelo de primer orden para mezclas y se representa de la siguiente manera:

$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i$$

2. Modelo cuadrático: El modelo cuadrático se emplea si existe interacción (antagonismo o sinergismo) entre los constituyentes de la mezcla, y donde la calidad de la mezcla es superior o inferior a la que se hubiera obtenido con la combinación lineal de sus proporciones. [23] El modelo cuadrático incluye las interacciones $X_i X_j$, en general para q componentes el modelo está dado por:

$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum_{i < j} \beta_{ij} X_i X_j + \varepsilon$$

3. Modelo cúbico especial: el modelo cúbico se debe de emplear en el caso que el modelo cuadrático no sea suficiente para describir la respuesta y es utilizado para evaluar los tres



componentes de la mezcla $X_1X_2X_3$. El modelo cúbico especial para q componentes está dado por:

$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum_{i<j}^k \beta_{ij} X_i X_j + \sum_{i<j<k}^k \beta_{ijk} X_i X_j X_k + \varepsilon$$

En el modelo cúbico los términos $X_i X_j$ explican las sinergias o antagonismos a lo largo de las mezclas binarias ($X_i - X_j$), y el término $X_i X_j X_k$ cuantifica el efecto de la mezcla ternaria.[13]

4. Modelo cúbico completo: El modelo cúbico completo determina el término cúbico β_{123} que identifica la diferencia en los valores de la variable dependiente con la mezcla $X_1=1/3$, $X_2=1/3$, $X_3=1/3$ y el valor pronosticado en dicho punto con el modelo cuadrático. El modelo cúbico completo se representa de la siguiente manera [23]:

$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum_{i<j}^k \beta_{ij} X_i X_j + \sum_{i<j}^k \gamma_{ij} X_i X_j (X_i - X_j) + \sum_{i<j<k}^k \beta_{ijk} X_i X_j X_k + \varepsilon$$

6.3 Diseño de mezclas "Simplex Centoide"

Existen dos tipos de diseños básicos para estudiar el efecto de los componentes de la mezcla sobre la variable de respuesta: el diseño simplex reticular también llamado Simplex Lattice y el simplex con centroide.

El diseño Simplex Lattice incluye básicamente puntos en la frontera, pero es deseable realizar corridas que estén al interior, a este diseño que agrega corridas en el interior se le conoce como *Simplex Centoide*. La ventaja de utilizar este tipo de diseños es que consideran puntos en el interior de la región a diferencia de los diseños simplex Lattice que solo consideran la frontera o la región y en consecuencia solo consideran los $p-1$ componentes de los p componentes. En particular se sugiere agregar el centroide global y las mezclas localizadas entre el centroide y los vértices. [13]

Para localizar el punto central mediante la determinación del nivel medio de todos los niveles de la mezcla se realiza el análisis de diseño de mezclas simplex centoide que asume la restricción que la suma de todos los niveles de los factores debe de ser igual a 1 (Figura 114).

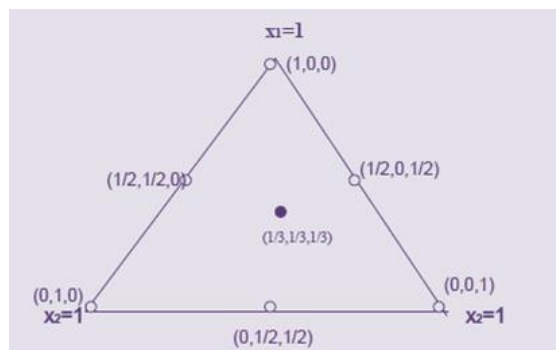


Figura 114: Representación gráfica de un diseño simplex centoide con un punto al centro. [23]



Así mismo existen diseños variantes del simplex centroide donde incluimos más combinaciones dentro del área de respuesta. Por ejemplo un diseño con tres factores pueden calcularse 3 puntos en el interior del triángulo (Figura 115). Con estos diseños podemos dilucidar la forma del área de respuesta dentro del área del triángulo con mayor precisión. [23]

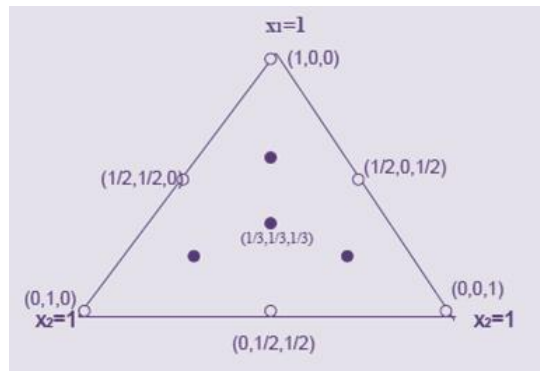


Figura 115: Representación gráfica de un diseño simplex centroide con tres puntos al centro. [23]

6.3.1 Ejemplo integrador: “Optimización de la formulación de tabletas hidrofílicas de Diclofenaco Sódico utilizando un diseño de mezclas” [26]

El Diclofenaco sódico es un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo potente analgésico y es ampliamente utilizado por su actividad antipirética; es un candidato ideal para formulaciones de liberación modificada, debido a su perfil farmacocinético y la citotoxicidad gástrica que causa. [26]

Se han propuesto numerosas formulaciones para preparar formas de dosificación de liberación controlada; las matrices (comprimidos) hinchables son los más utilizados para la liberación del fármaco por vía oral. Los hidrogeles son excipientes que se utilizan para modificar las características de liberación de fármacos solubles en agua. En el presente trabajo se desarrolló una forma de dosificación de liberación modificada de Diclofenaco sódico utilizando polvo de cáscara de Ispaghula. Los materiales naturales tales como Ispaghula, goma de guar y alginato se han probado como agentes de matrizado hidrófilos en formulaciones farmacéuticas. Son relativamente baratos, biocompatibles, no tóxicos y están fácilmente disponibles comercialmente. El polvo de cáscara de Ispaghula posee extensas propiedades de hinchamiento; cuando el polvo de Ispaghula entra en contacto con agua se forma un gel dentro de un corto período de tiempo.

Se hizo especial énfasis en el efecto de la cantidad de polvo de cáscara de Ispaghula, Lactosa y Celulosa Microcristalina como modificador de la velocidad de disolución sobre el perfil de disolución in vitro del fármaco de los comprimidos. [26]

Para optimizar la formulación se utilizó un diseño de mezclas con el cual se obtuvo un modelo estadístico válido para entender la relación que tienen los factores cantidad de polvo de Ispaghula (X_1), cantidad de lactosa (X_2) y cantidad de Celulosa Microcristalina (X_3) con las variables de respuesta porcentaje de fármaco liberado en 1h (Y_1), tiempo en que se libera el 60% de fármaco (Y_2) y el tiempo en que se libera el 90% de fármaco (Y_3).

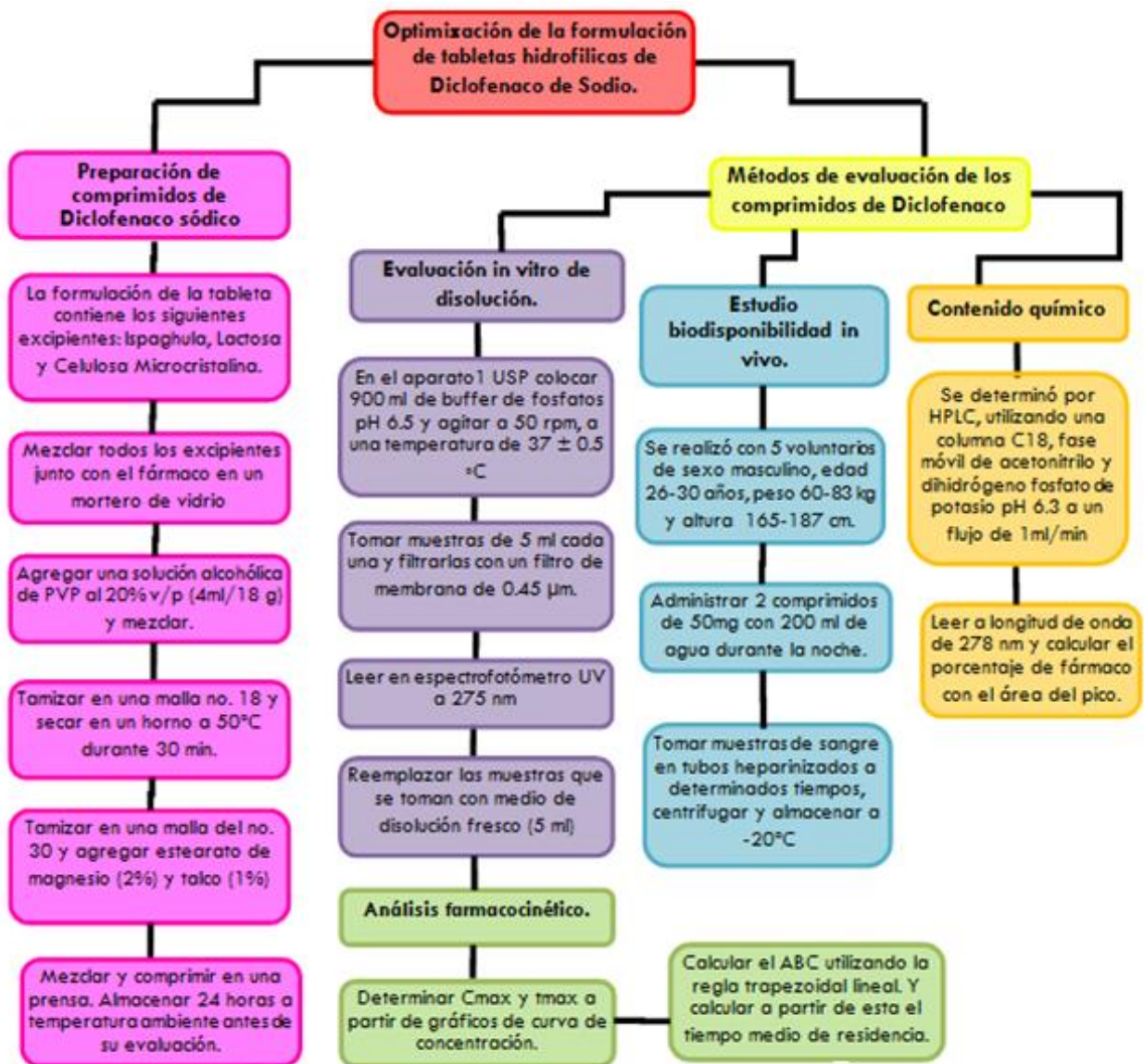


6.3.1.1 Objetivo y Planteamiento del problema.

Objetivo: desarrollar y optimizar la formulación de comprimidos orales de liberación controlada de Diclofenaco sódico y optimizar la liberación del fármaco usando un diseño de mezclas. Los comprimidos se prepararon por granulación vía húmeda y se evaluaron los parámetros de disolución *in vitro*.

Planteamiento del problema: diseñar comprimidos orales de liberación controlada de Diclofenaco sódico optimizando la formulación en base a la cantidad de Ispaghula, Lactosa y Celulosa Microcristalina.

6.3.1.2 Descripción del proceso






6.3.1.3 Factores de estudio.




Tabla 71: Factores y niveles involucrados en el diseño de mezclas para los comprimidos de Diclofenaco

FACTOR	FACTOR CODIFICADO	TIPO DE FACTOR	NIVELES USADOS PARA CADA FACTOR		
			-1	0	1
Cantidad de Ispaghula (mg)	X1	cuantitativo	100	75	50
Cantidad de Lactosa (mg)	X2	cuantitativo	125	100	75
Cantidad de Celulosa Microcristalina (mg)	X3	cuantitativo	50	25	0

6.3.1.4 Variables de respuesta.

-  Porcentaje de fármaco liberado en 1 hora
-  Tiempo de liberación al 50%
-  Tiempo de liberación al 90%

6.3.1.5 Plan experimental.

-  Tipo de diseño utilizado: Diseño de mezclas: Simplex Centoide
-  Hipótesis nula: el % de fármaco liberado después de 1 hora así como el tiempo de liberación al 50% y 90% no son afectados por las proporciones de los componentes en la formulación.
-  Hipótesis alterna:

$$Y = b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_{12}X_1X_2 + b_{13}X_1X_3 + b_{23}X_2X_3 + b_{123}X_1X_2X_3 + \text{error}$$

El % de fármaco liberado después de 1 hora así como el tiempo de liberación al 50% y 90% son afectados de forma significativa por uno o más de los factores involucrados en el diseño de mezclas.

La hipótesis alterna es el modelo matemático del diseño experimental, en este caso está en la forma en que se representa un modelo matemático para un Diseño de mezclas: simplex centoide de 7 puntos. En donde Y es la variable de respuesta, b_1 - b_3 son los coeficientes estimados para los factores X_1 - X_3 respectivamente; b_{12} , b_{13} y b_{23} representan las mezclas binarias y b_{123} representa la mezcla ternaria.

6.3.1.6 Matriz experimental.

La matriz experimental para este ejemplo es la siguiente:



Tabla 72: matriz experimental para el diseño de mezclas.

corridas	X1	X2	X3	X1	X2	X3	Y1	Y2	Y3
	no cod.	no cod.	no cod.	codificado	codificado	codificado			
1	100	75	0	1	0	0	20.5	318.1	1023.8
2	50	125	0	0	1	0	26.9	128.2	333.9
3	50	75	50	0	0	1	29.7	130.2	352.3
4	75	100	0	0.5	0.5	0	28.2	148.4	421.8
5	50	100	25	0	0.5	0.5	39.2	118.6	302.1
6	75	75	25	0.5	0	0.5	27.4	187.5	543.6
7	66.7	91.7	16.7	0.3	0.3	0.3	29.5	152.6	444.7

6.3.1.7 Herramientas para el análisis.

- 📄 Programa estadístico: Statgraphics Centurion XV®
- 📄 Tipo de diseño: Diseño de mezclas: simplex Centroide
- 📄 Resultados del análisis: coeficientes de la ecuación del modelo ajustado para explicar las variaciones obtenidas en cada respuesta, grafico de contornos de superficie de respuesta.

6.3.1.8 Guía de uso para construir la matriz y realizar el análisis de un Plackett-Burman en Statgraphics Centurion XV®

📄 Creación de la matriz experimental:

Abrir el programa Statgraphics Centurion XV®, nos aparecerá la pantalla de la Figura 116:

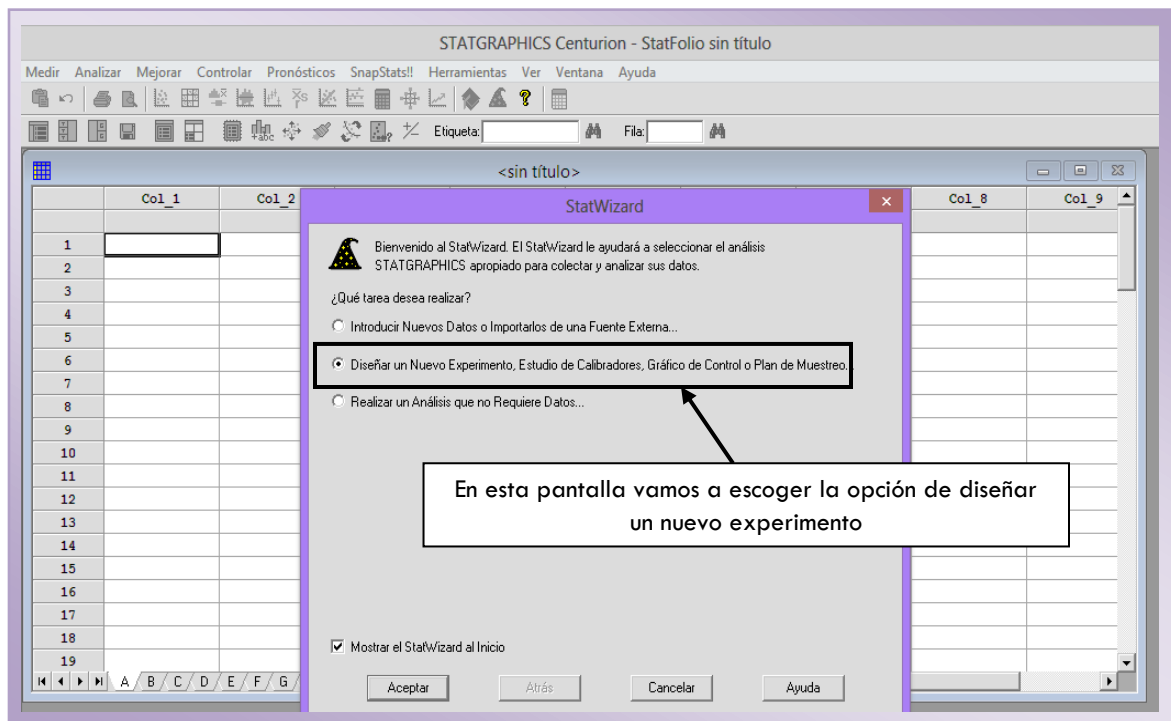


Figura 116: Pantalla inicial de Statgraphics Centurion XV



Una vez que se escogió la opción de diseñar un nuevo experimento se da clic en aceptar y nos aparecerá la pantalla de la Figura 117:

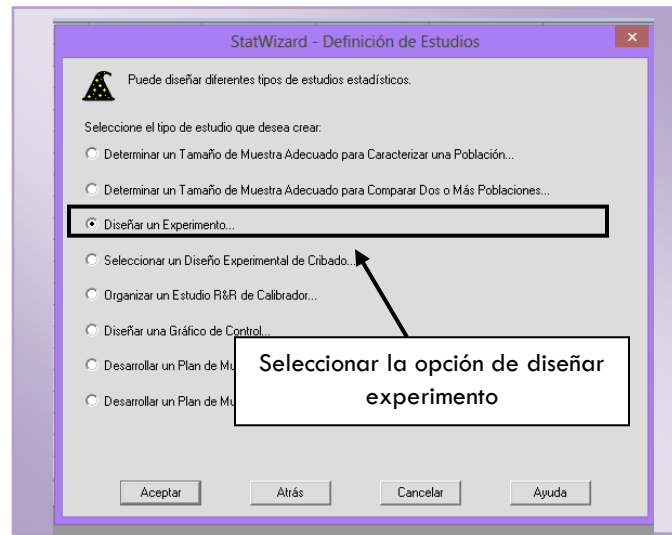


Figura 117: Elección del Diseño Experimental

Después de dar clic en aceptar, aparecerá otra pantalla en donde se escoge el tipo de diseño experimental que vamos a analizar, además de indicar las variables de respuesta y los factores implicados, para este ejemplo en particular se tienen 3 respuestas y 3 factores.

Se realizan los pasos de la Figura 118 para crear nuestro diseño de mezclas:

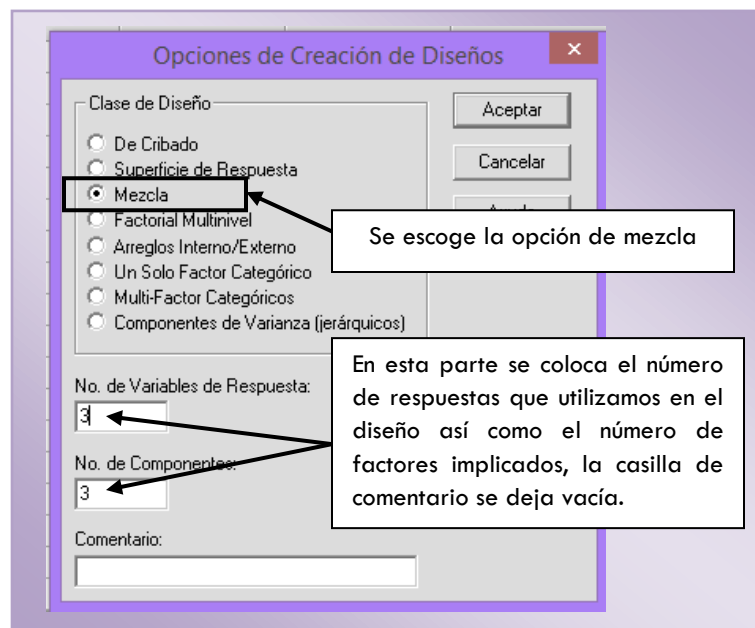


Figura 118: Opciones para la creación del diseño de mezclas.



Cuando se da clic en aceptar nos aparecerán las siguientes ventanas (Figuras 119, 120) en donde hay que especificar el nombre tanto de los factores como de las respuestas. Los factores son: cantidad de Ispaghula (X1), cantidad Lactosa (X2) y cantidad de Celulosa Microcristalina (X3). Las variables de respuesta son porcentaje de fármaco liberado después de 1 hora (t_{60}), tiempo de liberación del 50% de fármaco (Q50), y tiempo de liberación del 90% de fármaco (Q90).

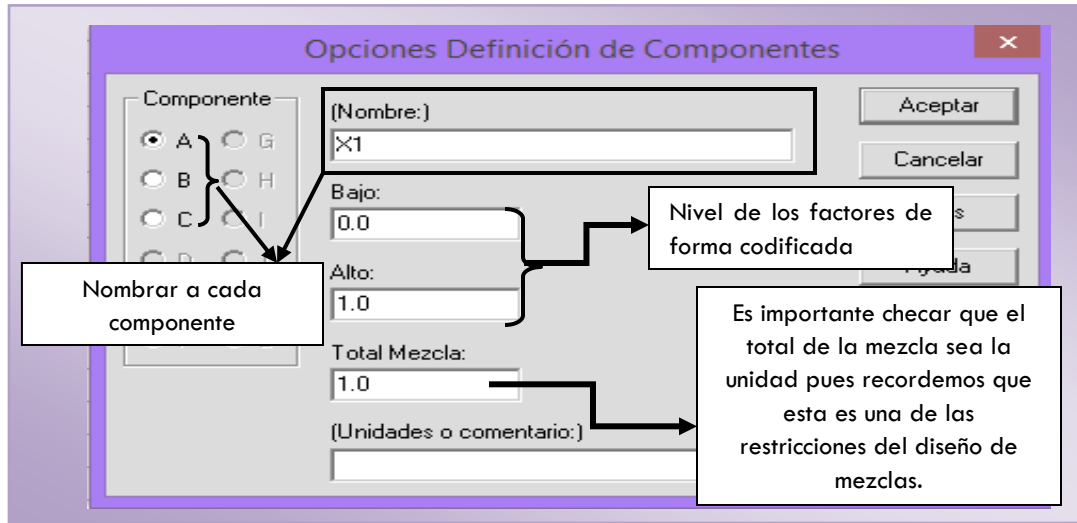


Figura 119: Nombramiento de los factores

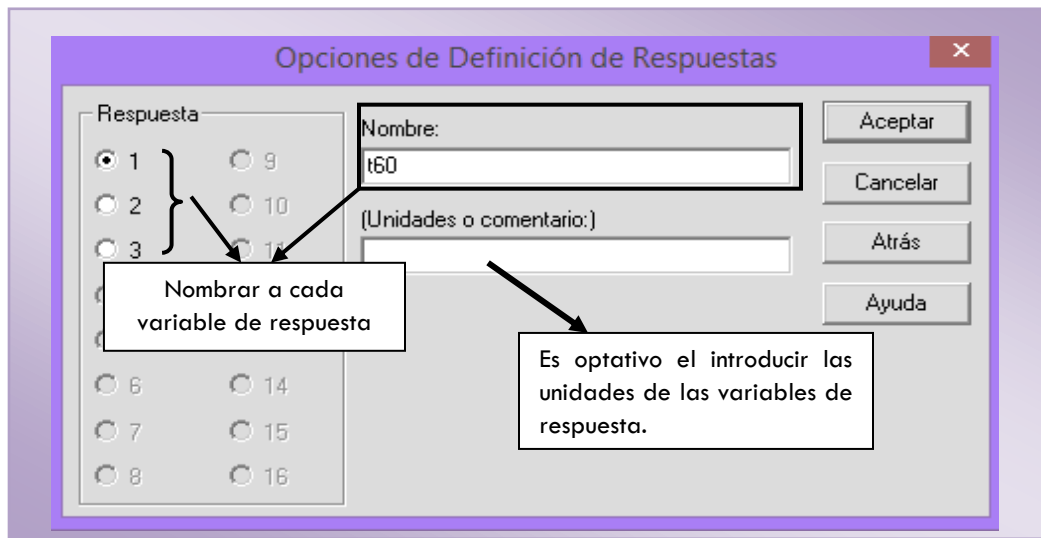


Figura 120: Nombramiento de las respuestas

Una vez que se nombran tanto a los factores como a las respuestas, se elige el tipo de diseño que vamos a utilizar, en este caso se utiliza un Simplex centroide. A continuación en la figura 121 se muestra como escoger este diseño en Statgraphics.



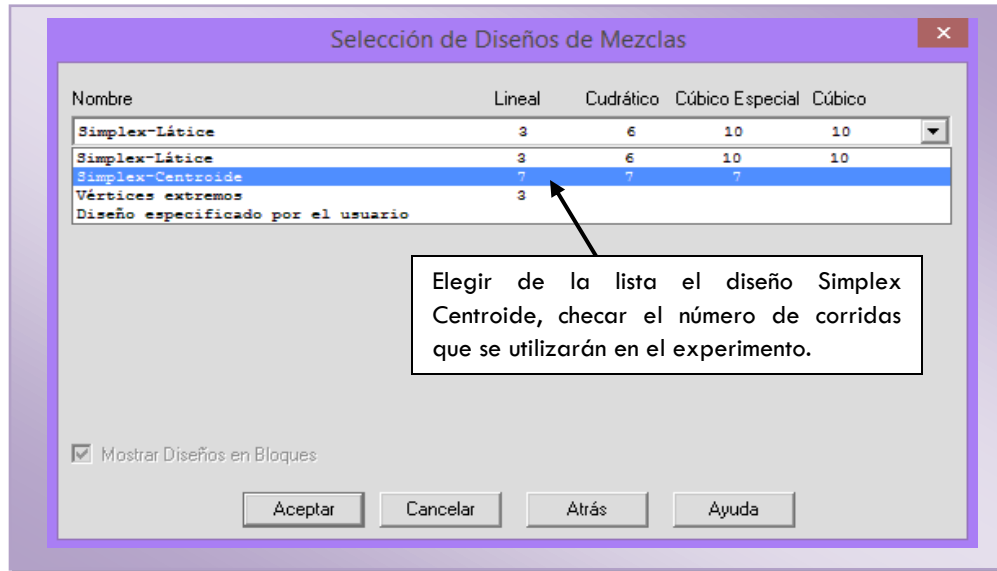


Figura 121: Selección del diseño simplex centroide.

Dar clic en aceptar y nos aparecerá la siguiente ventana:

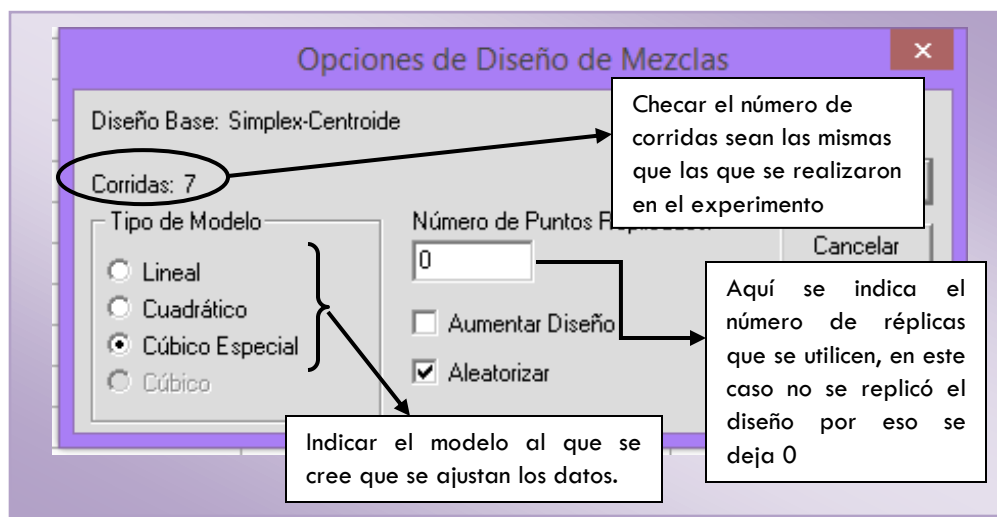


Figura 122: Elección de opciones para el diseño de mezclas.

Como vemos en la figura 122 dentro de las opciones que se nos presentan es la de aleatorizar, como bien sabemos este es uno de los principios de los diseños experimentales y se debe aleatorizar para nulificar el efecto que puedan llegar a tener los factores no controlados o de ruido; es por esto que se escoge esta opción para llevar a cabo el diseño experimental. Una vez que se da clic en aceptar aparecerá la ventana de la figura 123:



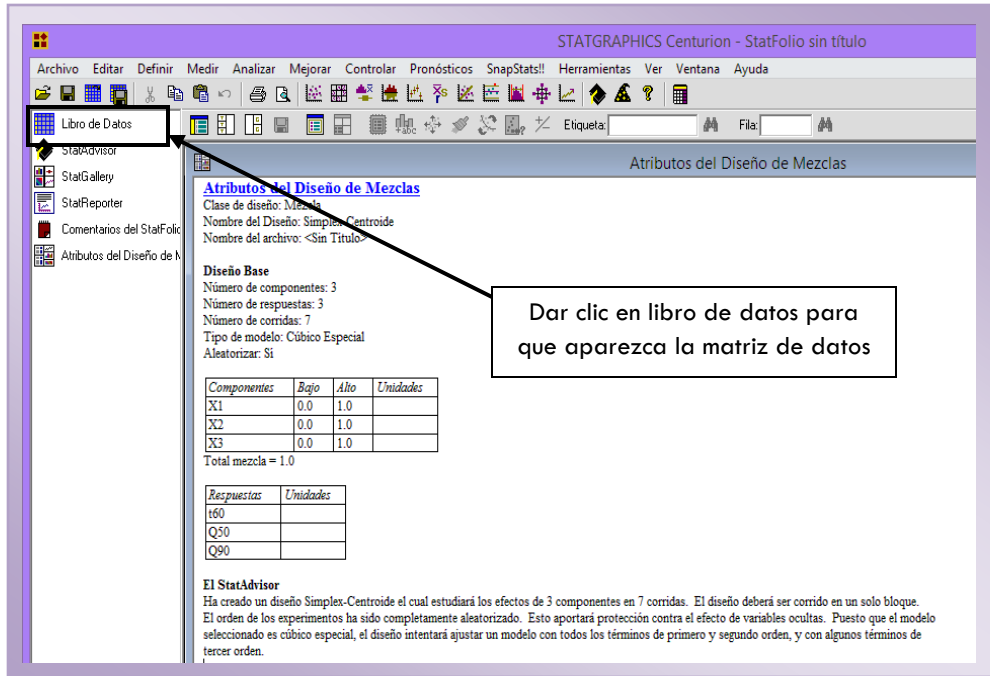


Figura 123: Matriz de datos en Statgraphics para el diseño simplex centroide

Una vez que el programa proporciona la matriz experimental, se introducen los resultados experimentales obtenidos para cada variable de respuesta. Es recomendable cortar y pegar en la hoja de datos de Statgraphics la matriz que se diseñó en Excel, solo se introducirán a Statgraphics los factores codificados y los resultados obtenidos en las respuestas, de tal manera que la matriz quede como se muestra en la figura 124:

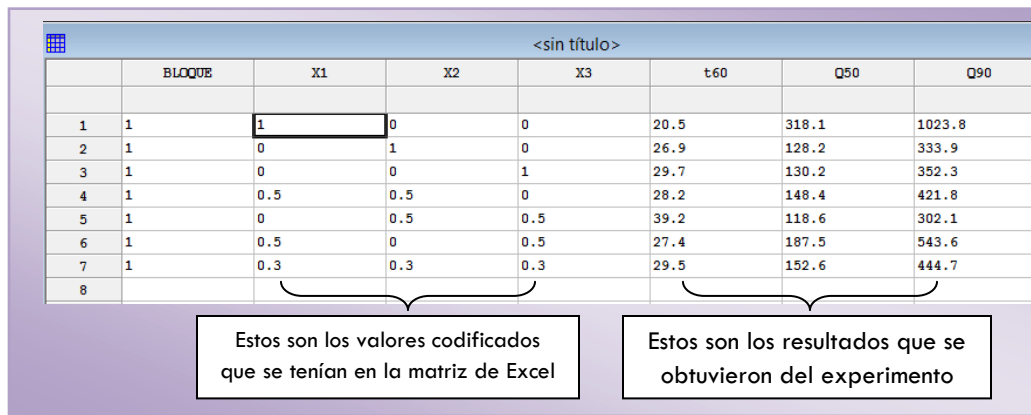


Figura 124: Matriz completa en Statgraphics para el diseño simplex centroide.



📄 Análisis del diseño experimental:

Ya que se tiene la matriz experimental, se procede a realizar el análisis del diseño para cada variable de respuesta. Esto se hace siguiendo los pasos de la figura 125:

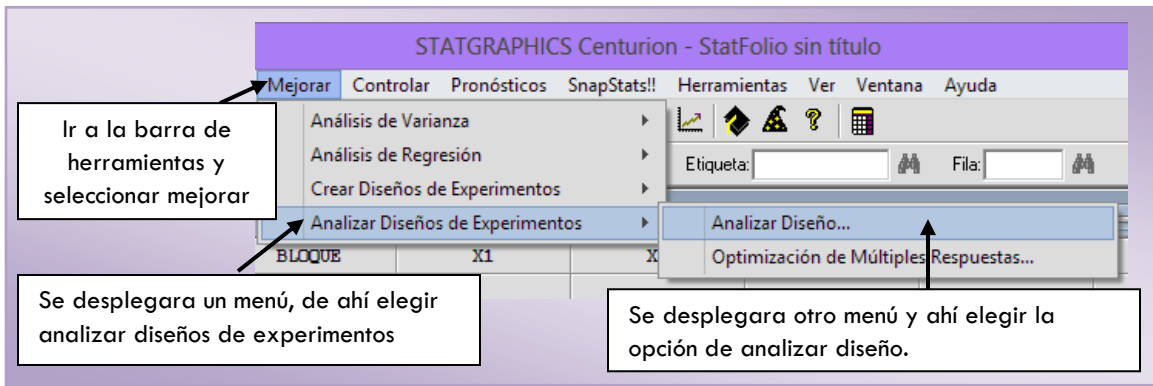


Figura 125: Análisis del diseño experimental simplex centroide

Una vez que se siguieron estos pasos se abrirá la ventana de la figura 126:

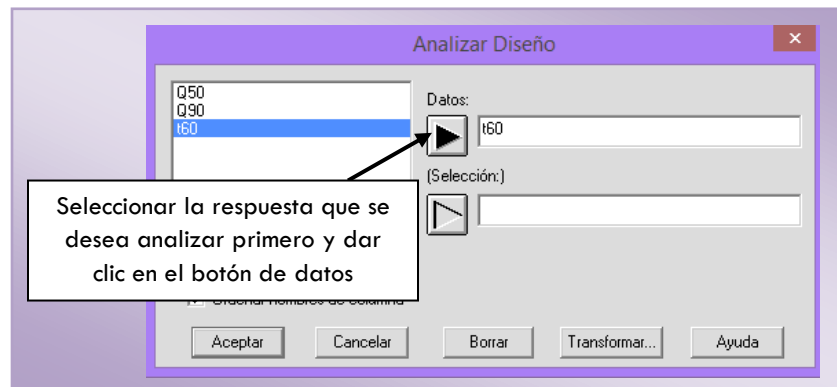


Figura 126: Análisis para las variables de respuesta individuales del diseño de mezclas.

En cuanto se dé clic en aceptar se abrirá el análisis del experimento, en el cual se elegirán las siguientes opciones de tabla: el resumen del análisis, la tabla de ANOVA del modelo, resultados del modelo y las predicciones. Por otra parte también se tienen que elegir opciones de gráficas, dentro de las cuales solo elegiremos: el gráfico de la respuesta, el gráfico de trazas y gráfico de diagnóstico. Para elegir estas opciones lo hacemos siguiendo los pasos de las figuras 127 y 128:



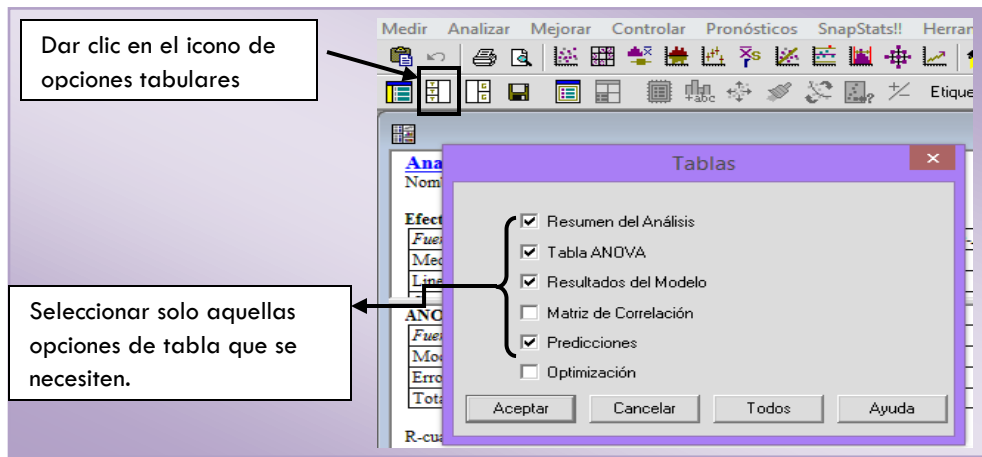


Figura 127: Opciones de tabla para el análisis del diseño de mezclas.



Figura 128: Opciones de gráficas para el análisis del diseño de mezclas.

Una vez que se eligió las opciones que se necesitan para realizar el análisis del diseño, se analiza cada ventana que aparece en el análisis. Para ver completa cada ventana del análisis se debe dar doble clic sobre esta. Con el botón derecho del mouse aparecen más opciones en cada ventana, lo mismo pasa con las gráficas al hacer clic con el botón derecho del mouse se elige opciones de ventana para hacer modificaciones. Las ventanas de análisis que arroja el programa son las que se muestran en la figura 129:



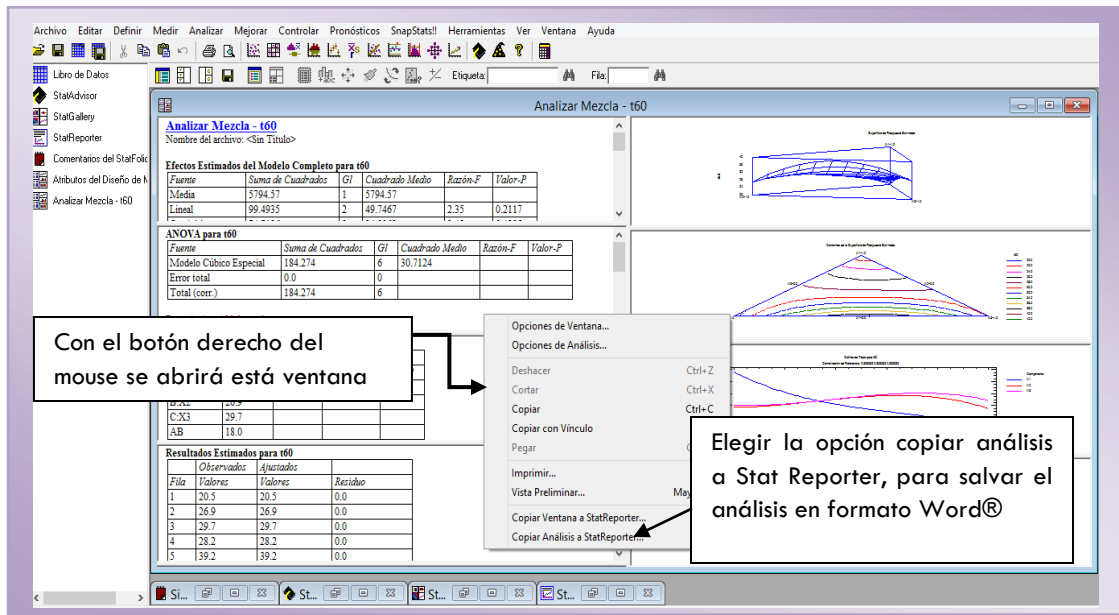


Figura 129: Reporte de análisis en Statgraphics

Para obtener el análisis de las demás variables de respuesta se siguen los pasos de la figura 130:

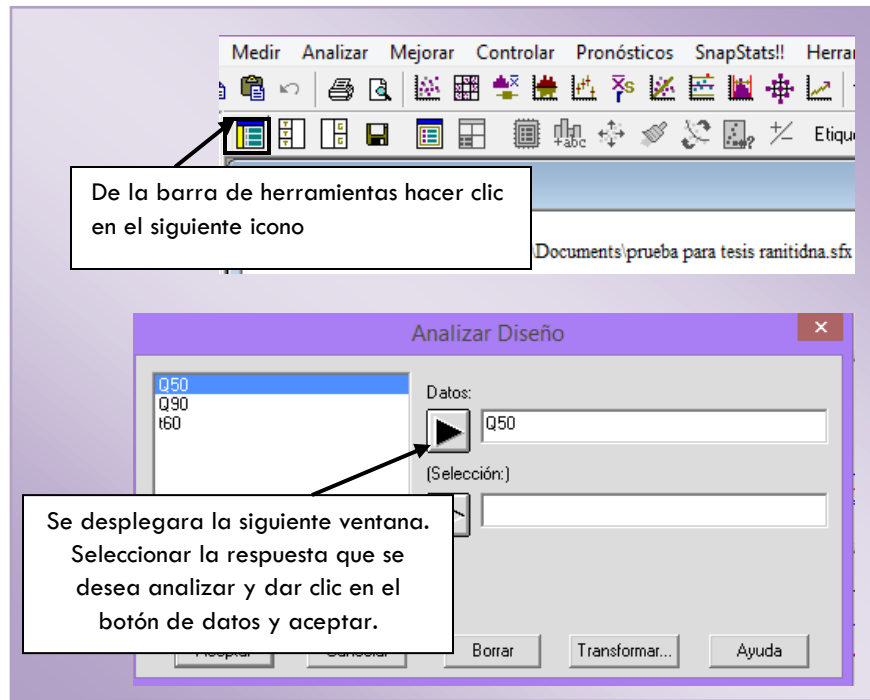


Figura 130: Análisis para las variables de respuesta Q50 y Q90.

Este paso se repite para cada variable de respuesta que se desee analizar. Una vez que se analizan todas las variables de respuesta se guarda el trabajo completo para una posterior consulta. Esto se hace de la siguiente forma (figura 131):



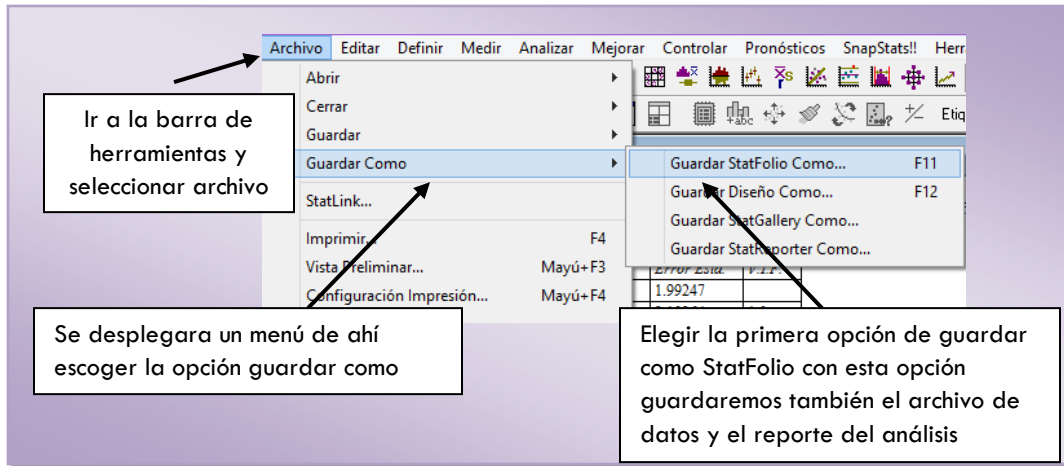


Figura 131: Guardado del archivo Statgraphics

Una vez que se ha guardado el archivo de datos, el análisis del reporte con la opción StatFolio se procede a realizar el análisis estadístico detallado de los resultados que se obtuvieron en el programa.

6.3.1.9 Análisis estadístico del diseño Box-Benhken.

El análisis del diseño en Statgraphics se realiza para cada una de las respuestas por separado, a continuación se analiza detalladamente las respuestas del ejemplo.

 **Porcentaje de fármaco liberado en una hora. (t60)**

Como se indicó anteriormente los datos obtenidos experimentalmente en un diseño de mezclas se deben de ajustar a un modelo estadístico para evaluar el efecto que tengan los componentes sobre la mezcla. A continuación se presenta los modelos estimados para los datos de porcentaje de fármaco liberado en una hora (t60).

Tabla 73: Efectos Estimados del Modelo Completo para t60

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Media	5794.57	1	5794.57		
Lineal	99.4935	2	49.7467	2.35	0.2117
Cuadrático	74.7186	3	24.9062	2.48	0.4235
Cúbico Especial	10.0623	1	10.0623		
Error	6.03961E-14	0	0		
Total	5978.84	7			

Tabla 74: Resultados del Modelo Completo para t60

Modelo	ES	R-Cuadrada	R-Cuadrada Ajd.
Lineal	4.60383	53.99	30.99
Cuadrático	3.17211	94.54	67.24
Cúbico Especial		100.00	0.00

La tabla 73 muestra los resultados del ajuste de diferentes modelos a los datos de porcentaje de fármaco liberado en una hora (t60). Cuando la proporción de los componentes no afectan a t60 no cambia significativamente y la estimación promedio corresponde a los resultados de la primera línea de la tabla 73, el modelo media consiste solo en una constante. El modelo lineal contiene a los



términos de primer orden para cada componente es decir que el porcentaje de fármaco liberado en una hora (t_{60}) cambia proporcionalmente con el cambio de proporción de los componentes. El modelo cuadrático incluye a las interacciones entre los componentes, es decir que el cambio en el porcentaje de fármaco liberado en una hora cambia con la proporción de los componentes pero hay un punto de curvatura en la variación de la respuesta. El modelo cúbico especial incluye términos que involucran a los tres componentes. A cada modelo le corresponde un valor-P el cual prueba si el modelo es estadísticamente significativo (probable). Normalmente se debe seleccionar el modelo con menor nivel de significancia (valor-P) lo que implica mayor probabilidad del modelo, utilizando este criterio se seleccionaría el modelo lineal.

Es por ello que de manera adicional para seleccionar el modelo se usa el criterio de los coeficientes de determinación (R cuadrada y R cuadrada ajustada) los cuales muestran el porcentaje de variación en la variable de respuesta que puede ser explicado con el correspondiente modelo. La tabla 74 contiene el error estándar del estimado, el valor de R cuadrada y R cuadrada ajustada para cada uno de los modelos. Para seleccionar el modelo que mejor se ajuste a los datos se utiliza el valor de R cuadrada ajustada, el modelo que tenga un valor mayor será el modelo más probable. [13] En este caso el modelo cuadrático es el indicado al tener el valor mayor de R cuadrada ajustada 67.24% es decir que este porcentaje de variación en el porcentaje de fármaco disuelto en una hora lo explica el modelo cuadrático.

Ahora bien en un diseño de mezclas se debe de analizar el ANOVA correspondiente del modelo al que se ajustan los datos. Recordemos que en la elección de las opciones para el diseño de mezclas (Figura 122) se escogió el modelo cubico, para cambiar ajustar los datos al modelo cuadrático se hace de la siguiente forma: se debe de dar doble clic sobre la tabla del ANOVA para que se agrande, una vez que se agranda la tabla dar clic con el botón derecho del mouse y se despliega la ventana de la figura 132:

Analizar Mezcla - t60

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo Cúbico Especial	184.274	6	30.7124		
Error total	0.0	0			
Total (corr.)	184.274	6			

R-cuadrada = 100.0 por ciento
R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 0.0 por ciento

El StatAdvisor
Esta tabla muestra un análisis de varianza para el modelo cúbico especial actual. Si hay problemas con esta tabla, asegúrese de que los datos estén correctamente ingresados y de que no haya problemas de formato. Si el problema persiste, consulte el manual de usuario para obtener más información sobre cómo solucionar este problema.

Presionar el botón derecho del mouse y se desplegará esta pantalla de la cual se elegirá la opción de análisis.

- Opciones de Ventana...
- Opciones de Análisis...
- Deshacer Ctrl+Z
- Cortar Ctrl+X
- Copiar Ctrl+C
- Copiar con Vínculo
- Pegar Ctrl+V
- Imprimir... F4
- Imprimir Preliminar... Mayú+F3
- Copiar Ventana a StatReporter...
- Copiar Análisis a StatReporter...

Figura 132: Opciones de análisis de ventana ANOVA para diseño de mezclas.

Una vez que se elige la opción de análisis se despliega la ventana de la figura 133:



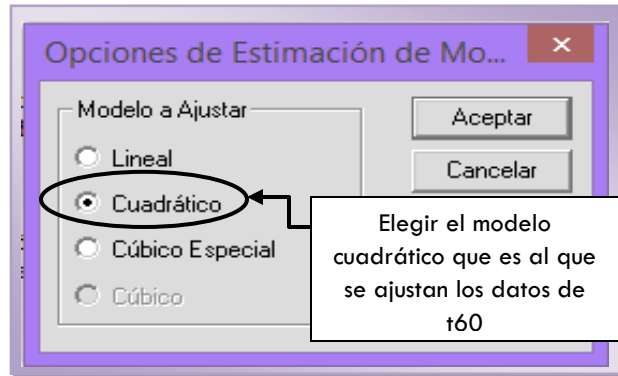


Figura 133: Opciones para estimar el modelo cuadrático de t60.

El ANOVA que se tiene para el porcentaje de fármaco disuelto en 1 hora es el siguiente:

Tabla 75: ANOVA para t60

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo Cuadrático	174.315	5	34.863	3.50	0.3787
Error total	9.9592	1	9.9592		
Total (corr.)	184.274	6			

R-cuadrada = 94.5954 por ciento
R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 67.5727 por ciento
Error estándar del est. = 3.15582
Estadístico Durbin-Watson = 1.46961 (P=0.2628)

La tabla 75 muestra el análisis de varianza para el modelo cuadrático seleccionado; el valor-P=0.3787 en el ANOVA muestra que no hay una relación estadísticamente significativa entre t60 y los componentes, dado que el valor-P es mayor que el nivel de significancia de $\alpha=0.05$.

El ANOVA contiene el valor de error estándar de estimación y de la R cuadrada estimada para el modelo, el valor de R cuadrada ajustada o coeficiente de determinación sirve para seleccionar el modelo más probable, el modelo más probable será aquel que tenga un valor mayor de R cuadrada estimada debido a que los factores implicados en este modelo explican mejor a la respuesta evaluada. Para el modelo cuadrático la R cuadrada ajustada es de 67.57 lo que significa que el modelo explica el 67.57% de la variabilidad en los valores del porcentaje de fármaco disuelto en una hora (t60).

Como se indicó las tablas de ANOVA contienen el error estándar de estimación, el cual es una medida de la desviación estándar de los residuales con respecto a la línea de ajuste, su valor para este ejemplo es de 3.15. El estadístico de Durbin-Watson (DW) prueba los residuales para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en que se presentan los datos, para t60 DW es 1.49 con un valor-P de 0.26, como el valor-P es mayor al 5% no hay autocorrelación en los residuos del modelo.

Dentro del contexto de evaluar los errores, el análisis de los gráficos de residuales es una herramienta útil para comprobar la adecuación de un modelo por medio de la verificación de los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad. Para comprobar el supuesto de normalidad es útil construir un gráfico de probabilidad normal de los residuos, la construcción de esta gráfica la hace el programa Statgraphics Centurion XV solo que el programa por default



arroja la gráfica de residuos vs predichos. A continuación se ejemplifica como cambiar esta gráfica por el gráfico de probabilidad normal. Se debe dar doble clic en la gráfica de diagnóstico para que se agrande una vez que se agranda la gráfica dar clic con el botón derecho del mouse y se despliega la ventana de la figura 134:

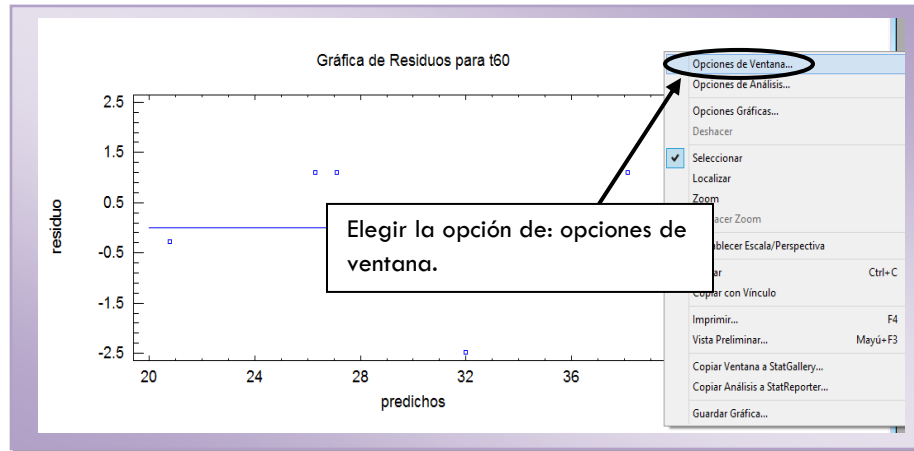


Figura 134: Opciones de ventana para cambiar tipo de gráfico en residuos.

Al elegir esta opción se abrirá una ventana en donde elegiremos el tipo de gráfico que deseemos analizar, en este caso se elige el gráfico de probabilidad normal.

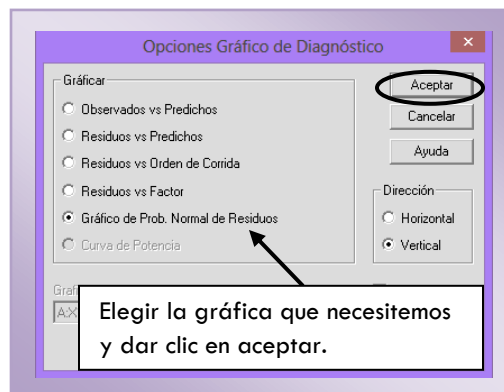


Figura 135: Elección del gráfico para analizar.

El gráfico de probabilidad normal para los residuos en la respuesta Y1 es el siguiente:



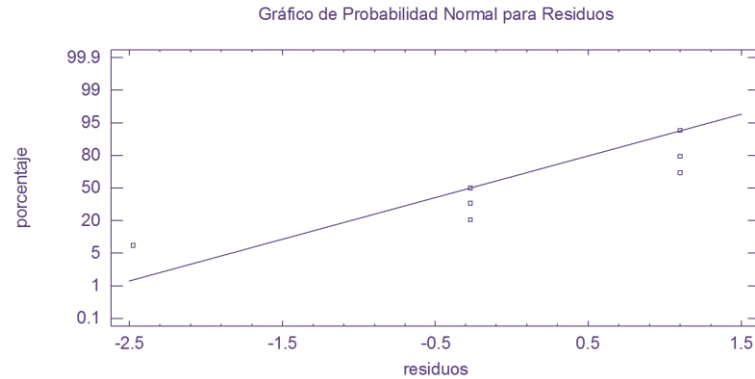


Gráfico 76: gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.

En el gráfico 76 se representa la distribución acumulada de los residuos, cuando existe una distribución normal los valores de los residuos forman una recta, lo que indica que la distribución de los errores es normal. Para los datos de porcentaje de fármaco liberado en una hora (t_{60}) si se cumple el supuesto de normalidad de los residuales.

Por otra parte para comprobar que el supuesto de independencia de residuos se cumple, se grafica el número de corrida contra los residuales para detectar si existe alguna correlación entre ellos, para cambiar el tipo de grafica se siguen los pasos de las figuras 134 y 135, seleccionando la gráfica de residuos vs orden de corrida.

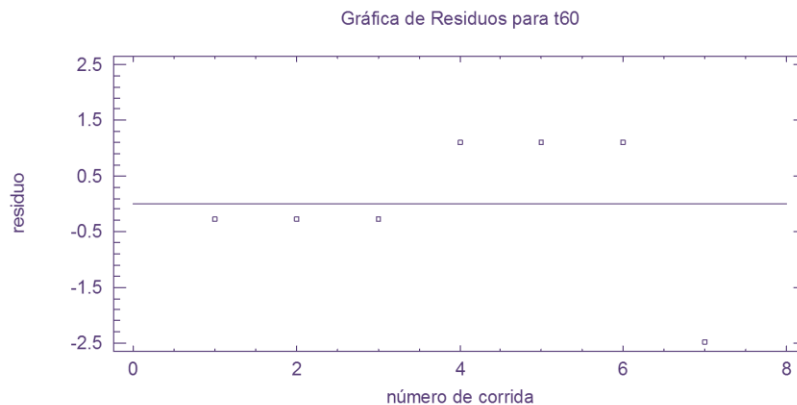


Gráfico 77: Gráfico de residuos vs número de corrida para comprobar el supuesto de independencia del ANOVA.

Una tendencia creciente o decreciente, indica una correlación que implica que el supuesto de independencia no se cumpla. En el grafico 77 se observa que el porcentaje de fármaco liberado en una hora (t_{60}) si cumple con el supuesto de independencia debido a que no se observa ninguna tendencia en la distribución de los datos.



El último supuesto del ANOVA que hay que cumplir es el homocedasticidad, este supuesto se puede comprobar graficando los residuales contra los valores predichos, cambiando el tipo de grafico siguiendo los pasos de las figuras 134 y 135, con esta grafica se puede comprobar si el modelo es correcto y si se cumple este supuesto de homocedasticidad.



Gráfico 78: Grafico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.

En el gráfico 78 se observa que para este caso los residuales no muestran ningún patrón por lo que el supuesto de homocedasticidad si se cumple.

Para finalizar el análisis de los residuos, se debe de calcular el porcentaje de error del modelo y esto se hace utilizando el valor mayor absoluto del residuo contenido en la tabla de resultados estimados para t60.

Tabla 76: Resultados Estimados para t60

Fila	Observados Valores	Ajustados Valores	Residuo
1	20.5	20.7735	-0.273536
2	26.9	27.1735	-0.273536
3	29.7	29.9735	-0.273536
4	28.2	27.1026	1.09744
5	39.2	38.1026	1.09744
6	27.4	26.3026	1.09744
7	29.5	31.9742	-2.47419

La Tabla 76 muestra los valores de los residuales, los valores que se toman para calcular el porcentaje de error del modelo son los de la fila 7 pues esta fila es la que contiene al residual de mayor valor en valor absoluto que es de 2.47. Para calcular el porcentaje de error se hace en base a la siguiente formula:

$$\% \text{ Error} = \frac{|\text{valor de residuo}|}{\text{valor observado}} \times 100$$

El porcentaje de error del modelo para este caso es:



$$\% \text{ Error} = \frac{2.4741}{29.5} \times 100 = 8.38\%$$

Por lo tanto el máximo error que se puede tener al utilizar este modelo para explicar el porcentaje de fármaco liberado en una hora, es de 8.38%. Tomando en cuenta que el porcentaje de error se utiliza para determinar la capacidad predictiva del modelo (capacidad que tienen el modelo para predecir a la variable de respuesta que se está estudiando) su valor debe de ser menor a 10%.

Otro análisis que se lleva a cabo en el diseño experimental es el análisis de la ecuación del modelo, evaluar la ecuación del modelo nos va a determinar cómo y cuánto influyen los componentes de la mezcla sobre la variable de respuesta. A continuación se presenta la ecuación del modelo cuadrado que se ajusta a los datos obtenidos para el porcentaje de fármaco disuelto en una hora.

$$\text{A. } t_{60} = 20.7735 \cdot X_1 + 27.1735 \cdot X_2 + 29.9735 \cdot X_3 + 12.5161 \cdot X_1 \cdot X_2 + 3.71609 \cdot X_1 \cdot X_3 + 38.1161 \cdot X_2 \cdot X_3$$

La ecuación A incluye a los coeficientes del modelo cuadrático; de la magnitud de los coeficientes lineales se obtiene que la mezcla pura que solo contiene el componente X3 (celulosa Microcristalina) se logra tener el valor más alto en el porcentaje de fármaco liberado en una hora (t_{60}) comparado con las otras dos mezclas puras. La mezcla pura que produce el menor porcentaje de fármaco liberado en una hora es el componente X1 (Ispaghula). En cuanto a los efectos combinados por dos componentes (mezclas binarias) se puede observar que la mezcla X2X3 es la que va a dar porcentajes de fármaco liberado en una hora más altos, los valores de los efectos combinados tienen un signo positivo lo que significa que tienen un efecto directamente proporcional, cuando el efecto del factor aumenta, la respuesta va a aumentar también. De esta manera si se quiere maximizar el porcentaje de fármaco liberado en una hora se recomienda utilizar en mayor proporción al componente X3. La ecuación del modelo es útil para explicar la variabilidad en magnitud que tienen los efectos sobre la respuesta, y esta se puede utilizar para sacar conclusiones después de considerar la magnitud del coeficiente y si el signo es negativo o positivo, realizando así estimaciones adecuadas de la respuesta.

Para entender completamente el modelo de la ecuación se utiliza la gráfica de respuesta, la cual puede representarse en 2 diferentes tipos de gráficos los cuales se presentan a continuación:

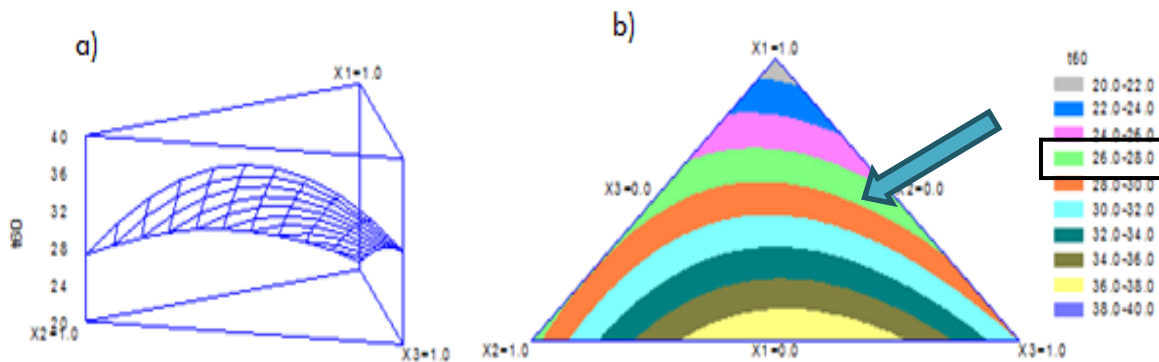


Gráfico 79: Gráficos de superficie de respuesta estimados para la respuesta t_{60}



Estos gráficos se obtienen directamente del programa estadístico Statgraphics Centurion XV al elegir de las opciones de gráficos (figura 128) las dos casillas de superficie de respuesta. En el grafico 79 a) se presenta el grafico de superficie de respuesta, y en el grafico 79 b) el grafico de contornos de la respuesta.

En el gráfico 79a se aprecia que el porcentaje más bajo de fármaco disuelto se logra con la mezcla pura de X1 (cantidad de Ispaghula) o en las mezclas en las que este componente predomina. En base a los signos de los coeficientes, se ve que la relación entre los componentes de la mezcla X1, X2 y X3 es directa (signo positivo), lo que significa que al utilizar una cantidad alta de los componentes se aumenta el porcentaje de fármaco disuelto en una hora. Por otra parte en el grafico 79b se muestran los contornos de la superficie de respuesta, el porcentaje disuelto de Diclofenaco en una hora es deseable que sea del 25-30%, para obtener aproximadamente este porcentaje de Diclofenaco liberado en una hora se debe de ir al área indicada para este valor, la cual se encuentra indicada en color verde, en esta área del grafico se debe de consultar que niveles de cada factor están contenidas en este rango para obtener una liberación del 25-30 % de Diclofenaco. Con ayuda de la gráfica de contornos de la superficie se puede determinar los niveles en los que se puede trabajar a los factores para obtener el porcentaje de fármaco liberado al 25-30% deseado.

Ahora bien la respuesta que se está evaluando es el porcentaje de Diclofenaco liberado en 1h, las matrices hidrofílicas de Diclofenaco fueron formuladas para 12 horas de duración, y como se sabe las matrices hidrofílicas son utilizadas para lograr un efecto prolongado del fármaco (liberación prolongada) ya que se modula la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica. La liberación del fármaco dependerá en gran medida de la difusión que tenga a través de la red formada por el gel de Ispaghula. Al tener matrices hidrofílicas se está formulando solido de liberación prolongada, por lo que es deseable que el porcentaje de fármaco liberado en 1h sea del 25-30%.

Otro análisis importante que se debe de llevar a cabo en este tipo de diseños experimentales es el análisis del gráfico de trazas. El grafico de trazas sirve para evaluar la importancia de los componentes de una mezcla, este grafico muestra en qué manera la variable de respuesta se modifica conforme uno de los componentes aumenta o disminuye en la mezcla, recordemos que cuando uno de los componentes aumenta o disminuye el resto de los componentes aumentan o disminuyen en forma proporcional.

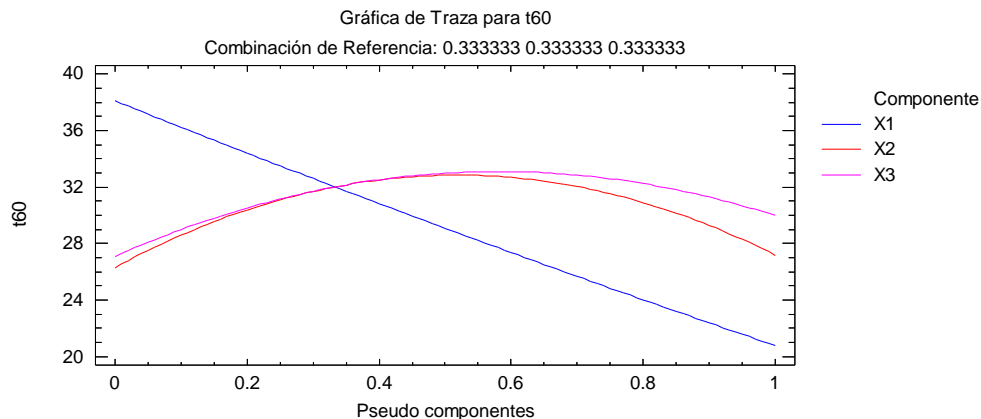


Gráfico 80: Grafico de trazas para t60.



Como se puede observar en el grafico 80 el componente con mayor efecto es X1 (Ispaghula), ya que cuando estese encuentra en su nivel más bajo se logra un mayor porcentaje de fármaco liberado en 1h, en segundo lugar se ubicaría al componente X3 (celulosa Microcristalina) y con menor efecto el componente X2 (lactosa); de acuerdo con este grafico aun cuando el coeficiente de X3 es mayor que el coeficiente de X1 en la ecuación A, X1 tiene más efecto sobre la variable de respuesta que X3. El porcentaje máximo de Diclofenaco disuelto en una hora se alcanza con la mezcla pura de X1 cuando se utiliza en su nivel bajo, y el valor mínimo se logra con este mismo componente utilizándolo en su nivel alto.

Por último se debe de analizar la Optimización de la respuesta, la cual encontramos en la tabla optimización en el análisis del diseño en Statgraphics que se presenta a continuación:

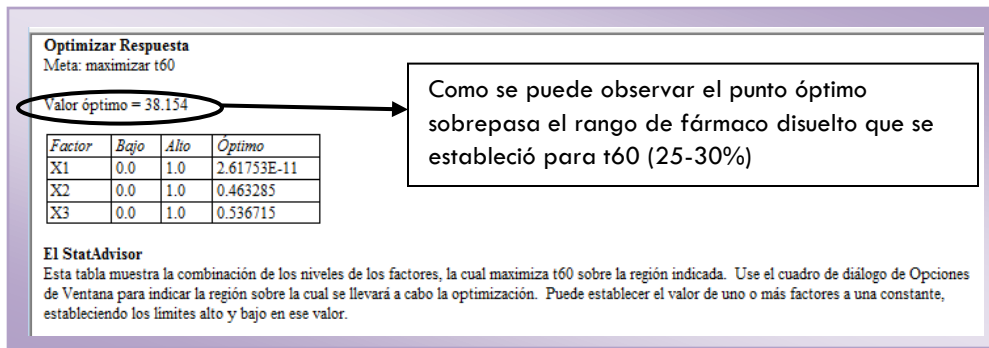


Figura 136: Tabla de optimización de respuesta para t60

Como se puede observar en la figura 136 al optimizar la respuesta el programa lo hace maximizando está, es por ello que el valor óptimo que nos da es más alto, sin embargo se puede establecer el valor óptimo para que nos del valor de los niveles codificados de los factores que se deben de utilizar para alcanzar del 25-30% de Diclofenaco disuelto en una hora, esto se hace utilizando las opciones de ventana para la tabla de optimización de respuesta, como se muestra a continuación:

Dar clic con el botón derecho del mouse en la ventana de optimizar respuesta, y aparecerá la siguiente ventana:

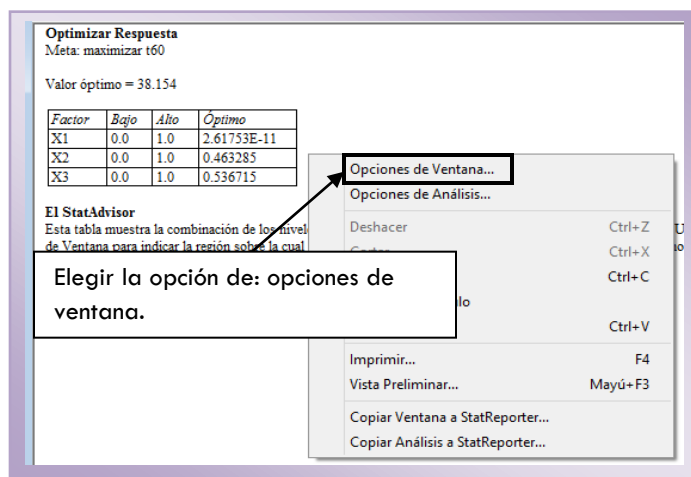


Figura 137: Opciones de ventana para la optimización de la respuesta t60.



Al elegir esta opción se abrirá una ventana en donde elegiremos de la casilla tipo de diseño, la opción mantener en, y ahí fijaremos el valor esperado para el porcentaje de fármaco disuelto en 1hr, que será de 30%.

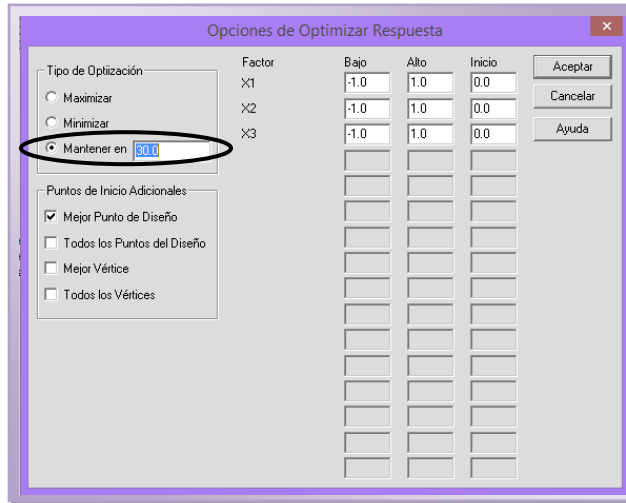


Figura 138: Opciones para la optimización de la respuesta t60

La tabla para optimizar la respuesta a 30% de fármaco disuelto en 1h se muestra a continuación:

Optimizar Respuesta
Meta: mantener t60 en 30.0

Valor óptimo = 30.0

Factor	Bajo	Alto	Óptimo
X1	0.0	1.0	0.00275105
X2	0.0	1.0	0.00118152
X3	0.0	1.0	0.996067

El StatAdvisor
Esta tabla muestra la combinación de los niveles de los factores, la cual r...
Opciones de Ventana para indicar la región sobre la cual se llevará a cabo la optimización. Puede establecer el valor de uno o más factores a una constante, estableciendo los límites alto y bajo en ese valor.

Una vez que se fijó el valor óptimo para Y, se obtienen los valores óptimos de cada componente que se debe de utilizar en la mezcla para obtener el porcentaje de fármaco deseado.

Figura 139: Tabla de optimización de respuesta para t60 fijando el valor óptimo a 30.

Una vez que se obtienen los valores de X1, X2 y X3 codificados, se procede a decodificar utilizando la ecuación 1, donde ZH y ZL son los niveles alto y bajo en unidades originales de cada componente, así Z_{1H}=100, Z_{1L}=50, Z_{2H}=125, Z_{2L}=75 y Z_{3H}=50 y Z_{3L}=0. Decodificando se obtiene:

$$Z_i = \frac{X_i(Z_H - Z_L) + (Z_H + Z_L)}{2} \dots (1)$$

$$X1 = \frac{0.0027(100 - 50) + (100 + 50)}{2} = 75 \text{ mg de Ispaghula}$$

$$X2 = \frac{0.0011(125 - 75) + (125 + 75)}{2} = 100 \text{ mg de Lactosa}$$

$$X3 = \frac{0.9960(50 - 0) + (50 + 0)}{2} = 49.9 \text{ mg de Celulosa microscristalina}$$



Las cantidades de componentes que se deberán de utilizar para obtener un 30% de Diclofenaco disuelto en una hora serán de 75 mg de Ispaghula, 100 mg de lactosa y 49,9 de celulosa Microcristalina. Con ayuda de la optimización de la respuesta podemos definir la cantidad que hay que utilizar de cada factor para asegurar que se obtendrá el valor de la variable de respuesta esperado.

Tiempo de liberación del fármaco al 50%. (Q50)

Como se indicó anteriormente los datos obtenidos experimentalmente en un diseño de mezclas se deben de ajustar a un modelo estadístico para evaluar el efecto que tengan los componentes sobre la mezcla. A continuación se presenta los modelos estimados para los datos de tiempo de liberación de fármaco al 50% (Q50).

Tabla 77: Efectos Estimados del Modelo Completo para Q50

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Media	200130.	1	200130.		
Lineal	24509.6	2	12254.8	10.97	0.0238
Cuadrático	4339.11	3	1446.37	11.31	0.2114
Cúbico Especial	127.851	1	127.851		
Error	7.89981E-11	0	0		
Total	229106.	7			

Tabla 78: Resultados del Modelo Completo para Q50

Modelo	ES	R-Cuadrada	R-Cuadrada Ajd.
Lineal	33.4177	84.58	76.88
Cuadrático	11.3071	99.56	97.35
Cúbico Especial		100.00	0.00

La tabla 77 muestra los resultados del ajuste de diferentes modelos a los datos de tiempo de liberación al 50% de fármaco (Q50). Cuando la proporción de los componentes no afectan a Q50 no cambia significativamente y la estimación promedio corresponde a los resultados de la primera línea de la tabla 77, el modelo media consiste solo en una constante. El modelo lineal contiene a los términos de primer orden para cada componente es decir que el tiempo de liberación al 50% cambia proporcionalmente con el cambio de proporción de los componentes. El modelo cuadrático incluye a las interacciones entre los componentes, es decir que el cambio en el tiempo de liberación al 50% cambia con la proporción de los componentes pero hay un punto de curvatura en la variación de la respuesta. El modelo cúbico especial incluye términos que involucran a los tres componentes. A cada modelo le corresponde un valor-P el cual prueba si el modelo es estadísticamente significativo (probable). Normalmente se debe seleccionar el modelo con menor nivel de significancia (valor-P) lo que implica mayor probabilidad del modelo, utilizando este criterio se seleccionaría el modelo lineal.

Es por ello que de manera adicional para seleccionar el modelo se usa el criterio de los coeficientes de determinación (R cuadrada y R cuadrada ajustada) los cuales muestran el porcentaje de variación en la variable de respuesta que puede ser explicado con el correspondiente modelo. La tabla 78 contiene el error estándar del estimado, el valor de R cuadrada y R cuadrada ajustada para cada uno de los modelos. Para seleccionar el modelo que mejor se ajuste a los datos se utiliza el valor de R cuadrada ajustada, el modelo que tenga un valor mayor será el modelo más



probable. [13] En este caso el modelo cuadrático es el indicado al tener el valor mayor de R cuadrada ajustada 97.35% es decir que este porcentaje de variación en el tiempo de liberación al 50% lo explica el modelo cuadrático.

Ahora bien en un diseño de mezclas se debe de analizar el ANOVA correspondiente del modelo al que se ajustan los datos. Recordemos que en la elección de las opciones para el diseño de mezclas (Figura 122) se escogió el modelo cubico, para cambiar ajustar los datos al modelo cuadrático se siguen los pasos de las figuras 132 y 133 del manual. El ANOVA que se tiene para el tiempo e liberación del fármaco al 50% es el siguiente:

Tabla 79: ANOVA para Q50.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo Cuadrático	28843.0	5	5768.61	43.20	0.1134
Error total	133.535	1	133.535		
Total (corr.)	28976.6	6			

R-cuadrada = 99.5392 por ciento

R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 97.235 por ciento

Error estándar del est. = 11.5558

Estadístico Durbin-Watson = 1.46961 (P=0.2628)

La tabla 79 muestra el análisis de varianza para el modelo cuadrático seleccionado; el valor-P=0.1134 en el ANOVA muestra que no hay una relación estadísticamente significativa entre Q50 y los componentes, dado que el valor-P es mayor que el nivel de significancia de $\alpha=0.05$.

El ANOVA contiene el valor de error estándar de estimación y de la R cuadrada estimada para el modelo, el valor de R cuadrada ajustada o coeficiente de determinación sirve para seleccionar el modelo más probable, el modelo más probable será aquel que tenga un valor mayor de R cuadrada estimada debido a que los factores implicados en este modelo explican mejor a la respuesta evaluada. Para el modelo cuadrático la R cuadrada ajustada es de 97.23 lo que significa que el modelo explica el 97.23% de la variabilidad en los valores del tiempo de liberación del fármaco al 50% (Q50).

Como se indicó las tablas de ANOVA contienen el error estándar de estimación, el cual es una medida de la desviación estándar de los residuales con respecto a la línea de ajuste, su valor para este ejemplo es de 11.55. El estadístico de Durbin-Watson (DW) prueba los residuales para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en que se presentan los datos, para Q50 DW es 1.46 con un valor-P de 0.26, como el valor-P es mayor al 5% no hay autocorrelación en los residuos del modelo.

Dentro del contexto de evaluar los errores, el análisis de los gráficos de residuales es una herramienta útil para comprobar la adecuación de un modelo por medio de la verificación de los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad. Para comprobar el supuesto de normalidad es útil construir un gráfico de probabilidad normal de los residuos, la construcción de esta gráfica la hace el programa Statgraphics Centurion XV solo que el programa por default arroja la gráfica de residuos vs predichos. Para cambiar el tipo de grafico se debe dar doble clic en la gráfica de diagnóstico para que se agrande una vez que se agranda la gráfica dar clic con el botón derecho del mouse y elegir opciones de ventana, en las opciones de ventana se elige el tipo de grafico que se desee analizar, las instrucciones detalladas se pueden consultar en las



Figuras 134 y 135 del manual. El gráfico de probabilidad normal para los residuos en la respuesta Q50 es el siguiente:

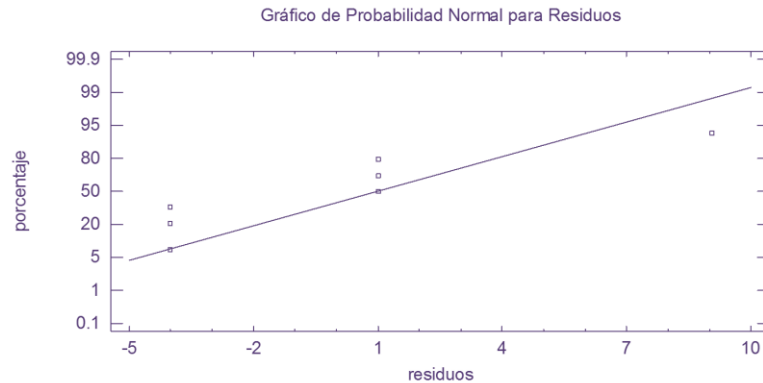


Gráfico 76: gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.

En el gráfico 76 se representa la distribución acumulada de los residuos, cuando existe una distribución normal los valores de los residuos forman una recta, lo que indica que la distribución de los errores es normal. Para los datos de tiempo de liberación del fármaco al 50% (Q50) no se cumple el supuesto de normalidad de los residuales, pues se observan puntos aberrantes.

Por otra parte para comprobar que el supuesto de independencia de residuos se cumple, se grafica el número de corrida contra los residuales para detectar si existe alguna correlación entre ellos, para cambiar el tipo de grafica se siguen los pasos de las figuras 134 y 135, seleccionando la gráfica de residuos vs orden de corrida.

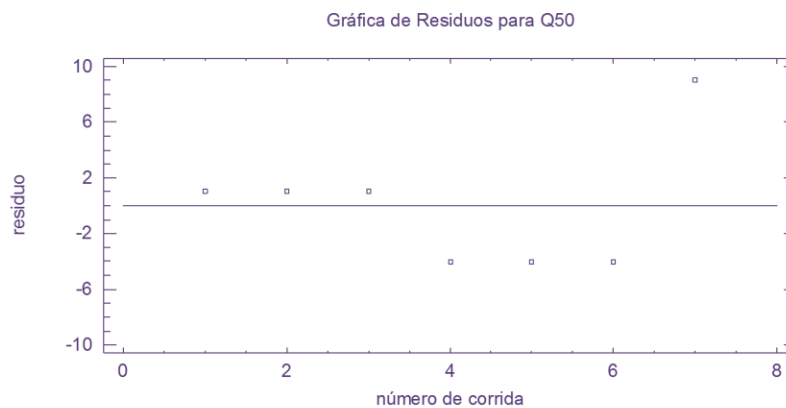


Gráfico 77: Gráfico de residuos vs número de corrida para comprobar el supuesto de independencia del ANOVA.

Una tendencia creciente o decreciente, indica una correlación que implica que el supuesto de independencia no se cumple. En el gráfico 77 se observa que para el tiempo de liberación del fármaco al 50% si se cumple el supuesto de independencia debido a que no se observa ninguna tendencia en la distribución de los datos.



El último supuesto del ANOVA que hay que cumplir es el homocedasticidad, este supuesto se puede comprobar graficando los residuales contra los valores predichos, cambiando el tipo de grafico siguiendo los pasos de las figuras 134 y 135, con esta grafica se puede comprobar si el modelo es correcto y si se cumple este supuesto de homoscedasticidad.



Gráfico 78: Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.

En el gráfico 78 se observa que para este caso los residuales no muestran ningún patrón por lo que el supuesto de homocedasticidad si se cumple.

Para finalizar el análisis de los residuos, se debe de calcular el porcentaje de error del modelo y esto se hace utilizando el valor mayor absoluto del residuo contenido en la tabla de resultados estimados para Q50.

Tabla 80: Resultados Estimados para Q50

Fila	Observados Valores	Ajustados Valores	Residuo
1	318.1	317.098	1.00162
2	128.2	127.198	1.00162
3	130.2	129.198	1.00162
4	148.4	152.419	-4.01853
5	118.6	122.619	-4.01853
6	187.5	191.519	-4.01853
7	152.6	143.54	9.0598

La Tabla 80 muestra los valores de los residuales, los valores que se toman para calcular el porcentaje de error del modelo son los de la fila 7 pues esta fila es la que contiene al residual de mayor valor en valor absoluto que es de 9.05. Para calcular el porcentaje de error se hace en base a la siguiente formula:

$$\% \text{ Error} = \frac{|\text{valor de residuo}|}{\text{valor observado}} \times 100$$

El porcentaje de error del modelo para este caso es:



$$\% \text{ Error} = \frac{9.0598}{152.6} \times 100 = 5.93\%$$

Por lo tanto el máximo error que se puede tener al utilizar este modelo para explicar el porcentaje de fármaco liberado en una hora, es de 5.93%. Tomando en cuenta que el porcentaje de error se utiliza para comprobar la probabilidad del modelo determinado, se puede observar que el modelo es probable al tener un valor de 5.93%. Para que un modelo se considere probable debe tener un error igual o menor al 10%.

Otro análisis que se lleva a cabo en el diseño experimental es el análisis de la ecuación del modelo, evaluar la ecuación del modelo nos va determinar cómo y cuánto influyen los componentes de la mezcla sobre la variable de respuesta. A continuación se presenta la ecuación del modelo cuadrado que se ajusta a los datos obtenidos para el tiempo de liberación del fármaco al 50%.

B. $Q_{50} = 317.098 \cdot X_1 + 127.198 \cdot X_2 + 129.198 \cdot X_3 - 278.919 \cdot X_1 \cdot X_2 - 126.519 \cdot X_1 \cdot X_3 - 22.3194 \cdot X_2 \cdot X_3$

La ecuación B incluye a los coeficientes del modelo cuadrático; de la magnitud de los coeficientes lineales se obtiene que la mezcla pura que solo contiene el componente X1 (Ispaghula) se logra tener el valor más alto en el tiempo de liberación del fármaco al 50% (Q50) comparado con las otras dos mezclas puras. La mezcla pura que produce el menor tiempo de liberación del fármaco al 50% es X2 (Lactosa). En cuanto a los efectos combinados por dos componentes (mezclas binarias) se puede observar que la mezcla X1X2 es la que va a dar tiempos de liberación del fármaco al 50% más altos, los valores de los efectos combinados tienen un signo negativo lo que significa que tienen un efecto antagonista, cuando el efecto del factor disminuya, la respuesta va a aumentar. De esta manera si se quiere maximizar el tiempo de liberación del fármaco al 50% se recomienda utilizar en mayor proporción al componente X1. La ecuación del modelo es útil para explicar la variabilidad en magnitud que tienen los efectos sobre la respuesta, y esta se puede utilizar para sacar conclusiones después de considerar la magnitud del coeficiente y si el signo si es negativo o positivo, realizando así estimaciones adecuadas de la respuesta.

Para entender completamente el modelo de la ecuación se utiliza la gráfica de respuesta, la cual puede representarse en 2 diferentes tipos de gráficos los cuales se presentan a continuación:

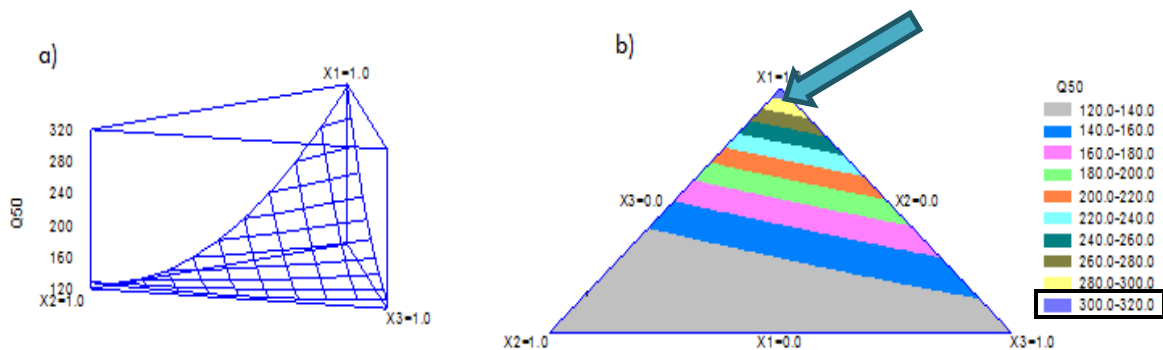


Gráfico 81: Gráficos de superficie de respuesta estimados para la respuesta Q50.

Estos gráficos se obtienen directamente del programa estadístico Statgraphics Centurion XV al elegir de las opciones de gráficos (figura 128) las dos casillas de superficie de respuesta. En el



grafico 81 a) se presenta el grafico de superficie de respuesta, y en el grafico 81 b) el grafico de contornos de la respuesta.

En el gráfico 81 *a* se aprecia que el porcentaje más bajo de fármaco disuelto se logra con la mezcla pura de X2 (cantidad de Lactosa) o en las mezclas en las que este componente predomina. En base a los signos de los coeficientes, se ve que la relación entre los componentes de la mezcla X1, X2 y X3 es directa (signo positivo), lo que significa que al utilizar una cantidad alta de los componentes se aumenta el porcentaje de fármaco disuelto en una hora. Por otra parte en el grafico 81 *b* se muestran los contornos de la superficie de respuesta, el tiempo de liberación del fármaco al 50% es deseable que sea de 360 min (6h) para obtener aproximadamente este tiempo de liberación del Diclofenaco al 50% se debe de ir al área indicada para este valor, la cual se encuentra indicada en color lila, en esta área del grafico se debe de consultar que niveles de cada factor están contenidas en este rango para obtener un tiempo de liberación de Diclofenaco al 50% de 6 horas. Con ayuda de la gráfica de contornos de la superficie se puede determinar los niveles en los que se puede trabajar a los factores para obtener el tiempo de liberación de 6 horas deseado.

Ahora bien la respuesta que se está evaluando es el tiempo en que se disuelve el 50% de Diclofenaco, las matrices hidrofílicas de Diclofenaco fueron formulados para 12 horas de duración, y como se sabe las matrices hidrofílicas son utilizadas para lograr un efecto prolongado del fármaco (liberación prolongada) ya que se modula la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica, esto se logra al utilizar hidrogeles que se utilizan para modificar las características de liberación de fármacos solubles en agua, en este caso el polvo de Ispaghula al tener contacto en el medio acuoso se hincha por hidratación y disminuye la velocidad de liberación del fármaco hasta que llega a ser constante esta liberación. La liberación del fármaco dependerá en gran medida de la difusión que tenga a través de la red formada por el gel. [26]

Otro análisis importante que se debe de llevar a cabo en este tipo de diseños experimentales es el análisis del gráfico de trazas. El gráfico de trazas sirve para evaluar la importancia de los componentes de una mezcla, este gráfico muestra en qué manera la variable de respuesta se modifica conforme uno de los componentes aumenta o disminuye en la mezcla, recordemos que cuando uno de los componentes aumenta o disminuye el resto de los componentes aumentan o disminuyen en forma proporcional.[13]

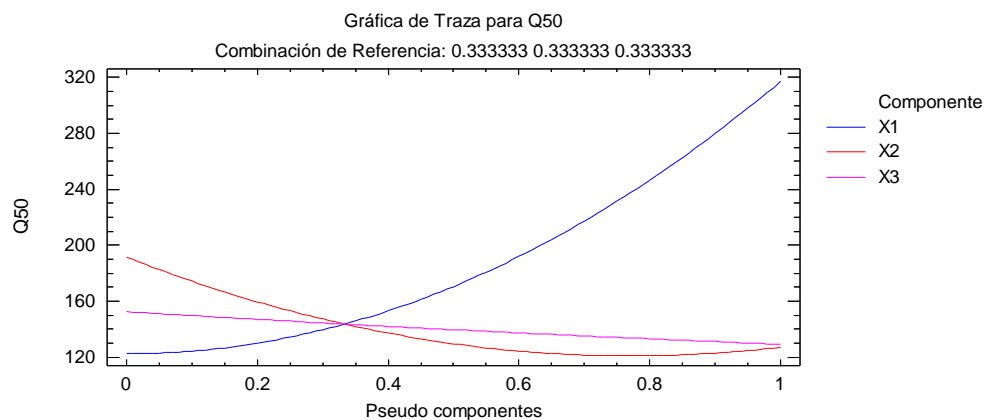
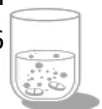


Gráfico 82: Grafico de trazas para Q50.

Como se puede observar en el gráfico 82 el componente con mayor efecto es X1 (Ispaghula), ya que cuando estese encuentra en su nivel más alto se logra un mayor tiempo en la liberación del



fármaco al 50%, en segundo lugar se ubicaría al componente X3 (celulosa Microcristalina) y con menor efecto el componente X2 (lactosa); de acuerdo con este grafico el tiempo máximo de liberación de Diclofenaco al 50% se alcanza con la mezcla pura de X1 cuando se utiliza en su nivel alto, y el valor mínimo se logra con este mismo componente utilizándolo en su nivel bajo.

Por último se debe de analizar la Optimización de la respuesta, la cual encontramos en la tabla optimización en el análisis del diseño en Statgraphics que se presenta a continuación:

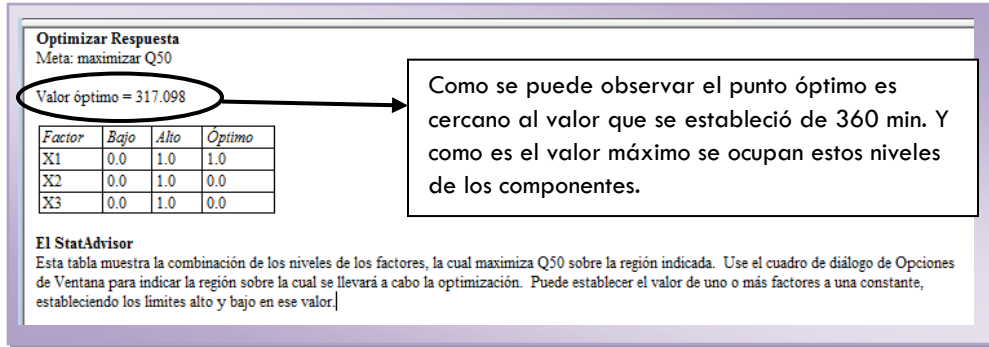


Figura 140: Tabla de optimización de respuesta para Q50

Como se puede observar en la figura 140 al optimizar la respuesta el programa lo hace maximizando está es por ello que se utilizan estos valores para tener un tiempo de liberación de Diclofenaco cercano a las 6 horas establecidas.

Una vez que se obtienen los valores de X1, X2 y X3 codificados, se procede a decodificar utilizando la ecuación 1, donde ZH y ZL son los niveles alto y bajo en unidades originales de cada componente, así Z_{1H}=100, Z_{1L}=50, Z_{2H}=125, Z_{2L}=75 y Z_{3H}=50 y Z_{3L}=0. Decodificando se obtiene:

$$Z_i = \frac{X_i(Z_H - Z_L) + (Z_H + Z_L)}{2} \dots\dots (1)$$

$$X_1 = \frac{1(100 - 50) + (100 + 50)}{2} = 100 \text{ mg de Ispaghula}$$

$$X_2 = \frac{0(125 - 75) + (125 + 75)}{2} = 100 \text{ mg de Lactosa}$$

$$X_3 = \frac{0(50 - 0) + (50 + 0)}{2} = 25 \text{ mg de Celulosa microcristalina}$$

Las cantidades de componentes que se deberán de utilizar para obtener 6 horas en las que se alcance el 50% de Diclofenaco disuelto serán de 100 mg de Ispaghula, 100 mg de lactosa y 25 de celulosa Microcristalina. Con ayuda de la optimización de la respuesta podemos definir la cantidad que hay que utilizar de cada factor para asegurar que se obtendrá el valor de la variable de respuesta esperado.



 **Tiempo de liberación del fármaco al 90%. (Q90)**

Como se indicó anteriormente los datos obtenidos experimentalmente en un diseño de mezclas se deben de ajustar a un modelo estadístico para evaluar el efecto que tengan los componentes sobre la mezcla. A continuación se presenta los modelos estimados para los datos de tiempo de liberación de fármaco al 90% (Q90).

Tabla 81: Efectos Estimados del Modelo Completo para Q90

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Media	1.67306E6	1	1.67306E6		
Lineal	319514.	2	159757.	11.92	0.0207
Cuadrático	50573.7	3	16857.9	5.51	0.2969
Cúbico Especial	3057.18	1	3057.18		
Error	1.15733E-9	0	0		
Total	2.04621E6	7			

Tabla 82: Resultados del Modelo Completo para Q90

Modelo	ES	R-Cuadrada	R-Cuadrada Ajd.
Lineal	115.792	85.63	78.44
Cuadrático	55.2918	99.18	95.08
Cúbico Especial		100.00	0.00

La tabla 81 muestra los resultados del ajuste de diferentes modelos a los datos de tiempo de liberación al 90% de fármaco (Q90). Cuando la proporción de los componentes no afectan a Q90 no cambia significativamente y la estimación promedio corresponde a los resultados de la primera línea de la tabla 81, el modelo media consiste solo en una constante. El modelo lineal contiene a los términos de primer orden para cada componente es decir que el tiempo de liberación al 90% cambia proporcionalmente con el cambio de proporción de los componentes. El modelo cuadrático incluye a las interacciones entre los componentes, es decir que el cambio en el tiempo de liberación al 90% cambia con la proporción de los componentes pero hay un punto de curvatura en la variación de la respuesta. El modelo cúbico especial incluye términos que involucran a los tres componentes. A cada modelo le corresponde un valor-P el cual prueba si el modelo es estadísticamente significativo (probable). Normalmente se debe seleccionar el modelo con menor nivel de significancia (valor-P) lo que implica mayor probabilidad del modelo, utilizando este criterio se seleccionaría el modelo lineal.

Es por ello que de manera adicional para seleccionar el modelo se usa el criterio de los coeficientes de determinación (R cuadrada y R cuadrada ajustada) los cuales muestran el porcentaje de variación en la variable de respuesta que puede ser explicado con el correspondiente modelo. La tabla 82 contiene el error estándar del estimado, el valor de R cuadrada y R cuadrada ajustada para cada uno de los modelos. Para seleccionar el modelo que mejor se ajuste a los datos se utiliza el valor de R cuadrada ajustada, el modelo que tenga un valor mayor será el modelo más probable. [13] En este caso el modelo cuadrático es el indicado al tener el valor mayor de R cuadrada ajustada 95.08% es decir que este porcentaje de variación en el tiempo de liberación al 90% lo explica el modelo cuadrático.

Ahora bien en un diseño de mezclas se debe de analizar el ANOVA correspondiente del modelo al que se ajustan los datos. Recordemos que en la elección de las opciones para el diseño de mezclas (Figura 122) se escogió el modelo cubico, para cambiar ajustar los datos al modelo cuadrático se



siguen los pasos de las figuras 132 y 133 del manual. El ANOVA que se tiene para el tiempo e liberación del fármaco al 90% es el siguiente:

Tabla 83: ANOVA para Q90.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo Cuadrático	369999.	5	73999.8	23.52	0.1531
Error total	3146.17	1	3146.17		
Total (corr.)	373145.	6			

R-cuadrada = 99.1569 por ciento

R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 94.9411 por ciento

Error estándar del est. = 56.0907

Estadístico Durbin-Watson = 1.46961 (P=0.2628)

La tabla 83 muestra el análisis de varianza para el modelo cuadrático seleccionado; el valor-P=0.1531 en el ANOVA muestra que no hay una relación estadísticamente significativa entre Q90 y los componentes, dado que el valor-P es mayor que el nivel de significancia de $\alpha=0.05$.

El ANOVA contiene el valor de error estándar de estimación y de la R cuadrada estimada para el modelo, el valor de R cuadrada ajustada o coeficiente de determinación sirve para seleccionar el modelo más probable, el modelo más probable será aquel que tenga un valor mayor de R cuadrada estimada debido a que los factores implicados en este modelo explican mejor a la respuesta evaluada. Para el modelo cuadrático la R cuadrada ajustada es de 94.94 lo que significa que el modelo explica el 94.94% de la variabilidad en los valores del tiempo de liberación del fármaco al 90% (Q90).

Como se indicó las tablas de ANOVA contienen el error estándar de estimación, el cual es una medida de la desviación estándar de los residuales con respecto a la línea de ajuste, su valor para este ejemplo es de 56.09. El estadístico de Durbin-Watson (DW) prueba los residuales para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en que se presentan los datos, para Q90 DW es 1.46 con un valor-P de 0.26, como el valor-P es mayor al 5% no hay autocorrelación en los residuos del modelo.

Dentro del contexto de evaluar los errores, el análisis de los gráficos de residuales es una herramienta útil para comprobar la adecuación de un modelo por medio de la verificación de los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad. Para comprobar el supuesto de normalidad es útil construir un gráfico de probabilidad normal de los residuos, la construcción de esta gráfica la hace el programa Statgraphics Centurion XV solo que el programa por default arroja la gráfica de residuos vs predichos. Para cambiar el tipo de grafico se debe dar doble clic en la gráfica de diagnóstico para que se agrande una vez que se agranda la gráfica dar clic con el botón derecho del mouse y elegir opciones de ventana, en las opciones de ventana se elige el tipo de grafico que se desee analizar, las instrucciones detalladas se pueden consultar en las Figuras 134 y 135 del manual. El gráfico de probabilidad normal para los residuos en la respuesta Q90 es el siguiente:



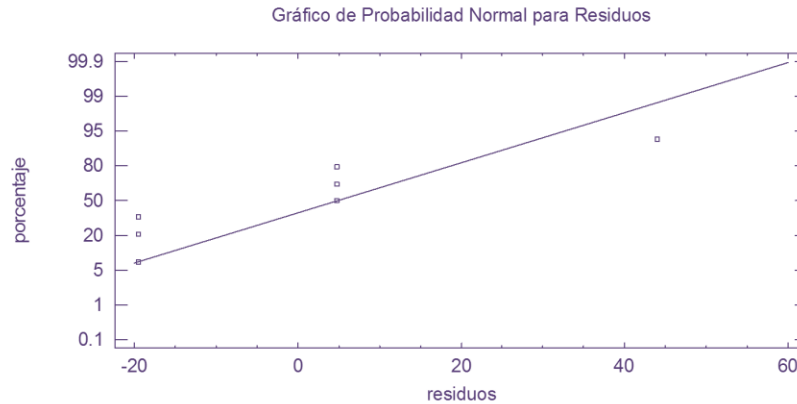


Gráfico 83: gráfico de probabilidad normal para comprobar el supuesto de normalidad del ANOVA.

En el gráfico 83 se representa la distribución acumulada de los residuos, cuando existe una distribución normal los valores de los residuos forman una recta, lo que indica que la distribución de los errores es normal. Para los datos de tiempo de liberación del fármaco al 90% (Q90) no se cumple el supuesto de normalidad de los residuales, pues se observan puntos aberrantes.

Por otra parte para comprobar que el supuesto de independencia de residuos se cumple, se grafica el número de corrida contra los residuales para detectar si existe alguna correlación entre ellos, para cambiar el tipo de grafica se siguen los pasos de las figuras 130 y 131, seleccionando la gráfica de residuos vs orden de corrida.

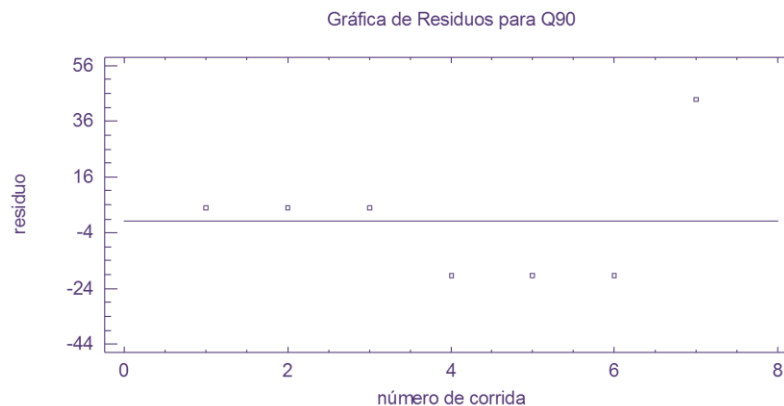


Gráfico 84: Gráfico de residuos vs número de corrida para comprobar el supuesto de independencia del ANOVA.

Una tendencia creciente o decreciente, indica una correlación que implica que el supuesto de independencia no se cumpla. En el grafico 84 se observa que para el tiempo de liberación del fármaco al 90% si se cumple el supuesto de independencia debido a que no se observa ninguna tendencia en la distribución de los datos.



El último supuesto del ANOVA que hay que cumplir es el homocedasticidad, este supuesto se puede comprobar graficando los residuales contra los valores predichos, cambiando el tipo de grafico siguiendo los pasos de las figuras 134 y 135, con esta grafica se puede comprobar si el modelo es correcto y si se cumple este supuesto de homoscedasticidad.

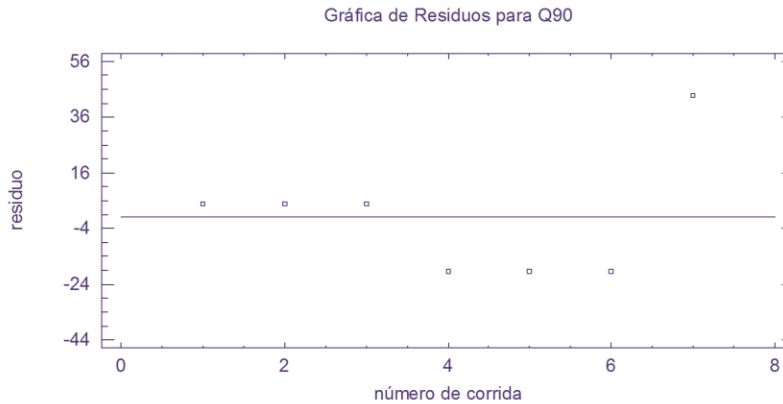


Gráfico 85: Gráfico de residuos vs predichos para comprobar el supuesto de homocedasticidad del ANOVA.

En el grafico 85 se observa que para este caso los residuales no muestran ningún patrón por lo que el supuesto de homocedasticidad si se cumple.

Para finalizar el análisis de los residuos, se debe de calcular el porcentaje de error del modelo y esto se hace utilizando el valor mayor absoluto del residuo contenido en la tabla de resultados estimados para Q90.

Tabla 84: Resultados Estimados para Q90

Fila	Observados Valores	Ajustados Valores	Residuo
1	1023.8	1018.94	4.86176
2	333.9	329.038	4.86176
3	352.3	347.438	4.86176
4	421.8	441.306	-19.5056
5	302.1	321.606	-19.5056
6	543.6	563.106	-19.5056
7	444.7	400.724	43.9755

La Tabla 84 muestra los valores de los residuales, los valores que se toman para calcular el porcentaje de error del modelo son los de la fila 7 pues esta fila es la que contiene al residual de mayor valor en valor absoluto que es de 43.97. Para calcular el porcentaje de error se hace en base a la siguiente formula:

$$\% \text{ Error} = \frac{|\text{valor de residuo}|}{\text{valor observado}} \times 100$$

El porcentaje de error del modelo para este caso es:



$$\% \text{ Error} = \frac{43.9755}{444.7} \times 100 = 9.82\%$$

Por lo tanto el máximo error que se puede tener al utilizar este modelo para explicar el porcentaje de fármaco liberado en una hora, es de 9.82%. Tomando en cuenta que el porcentaje de error se utiliza para determinar la capacidad predictiva del modelo (capacidad que tienen el modelo para predecir a la variable de respuesta que se está estudiando) su valor debe de ser menor a 10%.

Otro análisis que se lleva a cabo en el diseño experimental es el análisis de la ecuación del modelo, evaluar la ecuación del modelo nos va a determinar cómo y cuánto influyen los componentes de la mezcla sobre la variable de respuesta. A continuación se presenta la ecuación del modelo cuadrado que se ajusta a los datos obtenidos para el tiempo de liberación del fármaco al 90%.

C. $Q_{90} = 1018.94 \cdot X_1 + 329.038 \cdot X_2 + 347.438 \cdot X_3 - 930.73 \cdot X_1 \cdot X_2 - 480.33 \cdot X_1 \cdot X_3 - 66.5305 \cdot X_2 \cdot X_3$

La ecuación C incluye a los coeficientes del modelo cuadrático; de la magnitud de los coeficientes lineales se obtiene que la mezcla pura que solo contiene el componente X1 (Ispaghula) se logra tener el valor más alto en el tiempo de liberación del fármaco al 90% (Q90) comparado con las otras dos mezclas puras. La mezcla pura que produce el menor tiempo de liberación del fármaco al 90% es X2 (Lactosa). En cuanto a los efectos combinados por dos componentes (mezclas binarias) se puede observar que la mezcla X1X2 es la que va a dar tiempos de liberación del fármaco al 90% más altos, los valores de los efectos combinados tienen un signo negativo lo que significa que tienen un efecto antagonista, cuando el efecto del factor disminuya, la respuesta va a aumentar. De esta manera si se quiere maximizar el tiempo de liberación del fármaco al 90% se recomienda utilizar en mayor proporción al componente X1. La ecuación del modelo es útil para explicar la variabilidad en magnitud que tienen los efectos sobre la respuesta, y esta se puede utilizar para sacar conclusiones después de considerar la magnitud del coeficiente y si el signo es negativo o positivo, realizando así estimaciones adecuadas de la respuesta.

Para entender completamente el modelo de la ecuación se utiliza la gráfica de respuesta, la cual puede representarse en 2 diferentes tipos de gráficos los cuales se presentan a continuación:

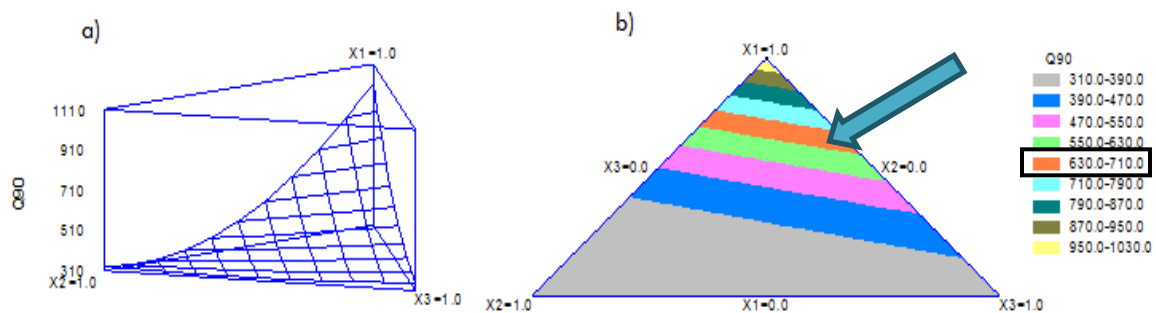


Gráfico 86: Gráficos de superficie de respuesta estimados para la respuesta Q90.

Estos gráficos se obtienen directamente del programa estadístico Statgraphics Centurion XV al elegir de las opciones de gráficos (figura 128) las dos casillas de superficie de respuesta. En el



gráfico 86 a) se presenta el gráfico de superficie de respuesta, y en el gráfico 86 b) el gráfico de contornos de la respuesta.

En el gráfico 86a se aprecia que el porcentaje más bajo de fármaco disuelto se logra con la mezcla pura de X2 (cantidad de Lactosa) o en las mezclas en las que este componente predomina. En base a los signos de los coeficientes, se ve que la relación entre los componentes de la mezcla X1, X2 y X3 es directa (signo positivo), lo que significa que al utilizar una cantidad alta de los componentes se aumenta el porcentaje de fármaco disuelto en una hora. Por otra parte en el gráfico 86b se muestran los contornos de la superficie de respuesta, el tiempo de liberación del fármaco al 90% es deseable que sea de 690 min (11.5h) para obtener aproximadamente este tiempo de liberación del Diclofenaco al 90% se debe de ir al área indicada para este valor, la cual se encuentra indicada en color anaranjado, en esta área del gráfico se debe de consultar que niveles de cada factor están contenidas en este rango para obtener un tiempo de liberación de Diclofenaco al 90% de 11.5 horas. Con ayuda de la gráfica de contornos de la superficie se puede determinar los niveles en los que se puede trabajar a los factores para obtener el tiempo de liberación de 11.5 horas deseado.

Ahora bien la respuesta que se está evaluando es el tiempo en que se disuelve el 90% de Diclofenaco, las matrices hidrofílicas de Diclofenaco fueron formulados para 12 horas de duración, y como se sabe las matrices hidrofílicas son utilizadas para lograr un efecto prolongado del fármaco (liberación prolongada) ya que se modula la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica, esto se logra al utilizar hidrogeles que se utilizan para modificar las características de liberación de fármacos solubles en agua, en este caso el polvo de Ispaghula al tener contacto en el medio acuoso se hincha por hidratación y disminuye la velocidad de liberación del fármaco hasta que llega a ser constante esta liberación. La liberación del fármaco dependerá en gran medida de la difusión que tenga a través de la red formada por el gel. [26]

Otro análisis importante que se debe de llevar a cabo en este tipo de diseños experimentales es el análisis del gráfico de trazas. El gráfico de trazas sirve para evaluar la importancia de los componentes de una mezcla, este gráfico muestra en qué manera la variable de respuesta se modifica conforme uno de los componentes aumenta o disminuye en la mezcla, recordemos que cuando uno de los componentes aumenta o disminuye el resto de los componentes aumentan o disminuyen en forma proporcional.[13]

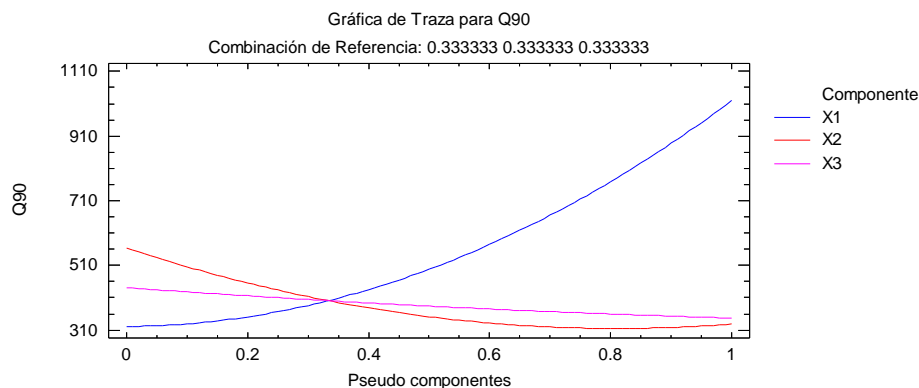


Gráfico 87: Gráfico de trazas para Q90.

Como se puede observar en el gráfico 87 el componente con mayor efecto es X1 (Ispaghula), ya que cuando estese encuentra en su nivel más alto se logra un mayor tiempo en la liberación del



fármaco al 90%, en segundo lugar se ubicaría al componente X3 (celulosa Microcristalina) y con menor efecto el componente X2 (lactosa); de acuerdo con este grafico el tiempo máximo de liberación de Diclofenaco al 90% se alcanza con la mezcla pura de X1 cuando se utiliza en su nivel alto, y el valor mínimo se logra con este mismo componente utilizándolo en su nivel bajo.

Por último se debe de analizar la Optimización de la respuesta, la cual encontramos en la tabla optimización en el análisis del diseño en Statgraphics que se presenta a continuación:

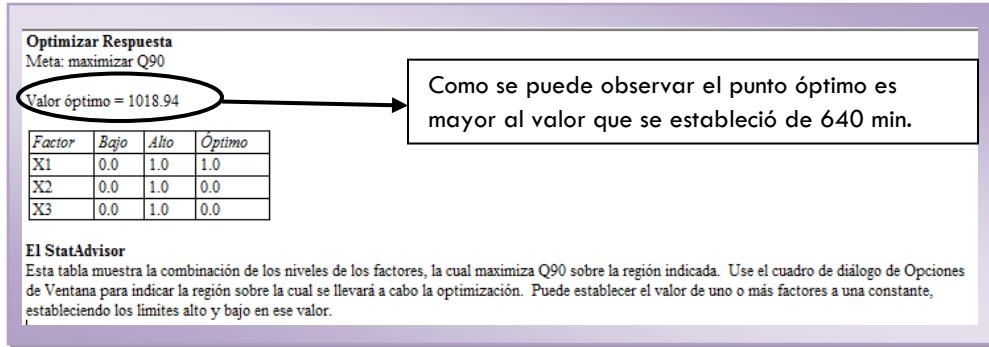


Figura 141: Tabla de optimización de respuesta para Q90

Como se puede observar en la figura 136 al optimizar la respuesta el programa lo hace maximizando está, es por ello que el valor óptimo que nos da es más alto, sin embargo se puede establecer el valor óptimo para que nos del valor de los niveles codificados de los factores que se deben de utilizar para alcanzarlos 640 min de tiempo de liberación de Diclofenaco al 90%, esto se hace utilizando las opciones de ventana para la tabla de optimización de respuesta, como se muestra en la figura 137, y fijando el valor a 640 min en la casilla de tipo de optimización, como se muestra en la figura 138.

La tabla para optimizar la respuesta a 640 min de tiempo para liberar el 90% de Diclofenaco se muestra a continuación:

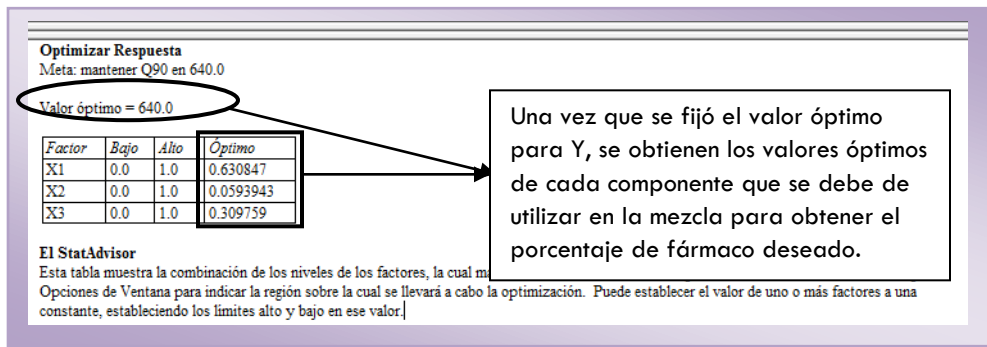


Figura 142: Tabla de optimización de respuesta para Q90 fijando el valor óptimo a 640.

Una vez que se obtienen los valores de X1, X2 y X3 codificados, se procede a decodificar utilizando la ecuación 1, donde ZH y ZL son los niveles alto y bajo en unidades originales de cada componente, así $Z_{1H}=100$, $Z_{1L}=50$, $Z_{2H}=125$, $Z_{2L}=75$ y $Z_{3H}=50$ y $Z_{3L}=0$. Decodificando se obtiene:



$$Z_i = \frac{X_i(Z_H - Z_L) + (Z_H + Z_L)}{2} \quad (1)$$

$$X_1 = \frac{0.6308 (100 - 50) + (100 + 50)}{2} = 90.77 \text{ mg de Ispaghula}$$

$$X_2 = \frac{0.0593 (125 - 75) + (125 + 75)}{2} = 101.4 \text{ mg de Lactosa}$$

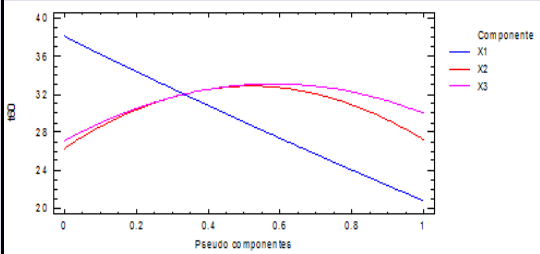
$$X_3 = \frac{0.3097 (50 - 0) + (50 + 0)}{2} = 32.74 \text{ mg de Celulosa microcristalina}$$

Las cantidades de componentes que se deberán de utilizar para obtener el 90% de diclofenaco disuelto en 640min son 90.7 mg de Ispaghula, 101.4 mg de lactosa y 32.7 de celulosa Microcristalina. Con ayuda de la optimización de la respuesta podemos definir la cantidad que hay que utilizar de cada factor para asegurar que se obtendrá el valor de la variable de respuesta esperado.

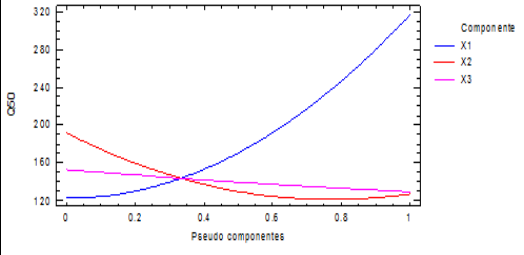
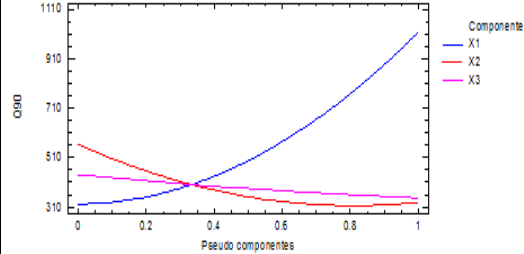
6.3.1.10 Discusión

Como se indicó el objetivo del estudio fue desarrollar y optimizar la formulación de comprimidos orales de liberación controlada de Diclofenaco sódico y optimizar la liberación del fármaco usando un diseño de mezclas. El análisis del diseño de mezclas arrojo los siguientes resultados:

Tabla 85: Resultados obtenidos en el diseño de Mezclas para la evaluar la liberación de Diclofenaco de comprimidos orales de liberación controlada.

Respuesta	Componente más importante en la mezcla	Modelo determinado	R ² (%)	Optimización de mezcla
Liberación de DCF en 1 hora (t ₆₀)		Modelo cuadrático: t ₆₀ = 20.7735*X ₁ + 27.1735*X ₂ + 29.9735*X ₃ + 12.5161*X ₁ *X ₂ + 3.71609*X ₁ *X ₃ + 38.1161*X ₂ *X ₃	67.57	75 mg X ₁ 100 mg X ₂ 49.9 mg X ₃



Respuesta	Componente más importante en la mezcla	Modelo determinado	R ² (%)	Optimización de mezcla
Tiempo de liberación al 50% (Q50)		Modelo cuadrático: $Q50 = 317.098*X1 + 127.198*X2 + 129.198*X3 - 278.919*X1*X2 - 126.519*X1*X3 - 22.3194*X2*X3$	97.23	100 mg X1 100 mg X2 25 mg X3
Tiempo de liberación al 90% (Q90)		Modelo cuadrático: $Q90 = 1018.94*X1 + 329.038*X2 + 347.438*X3 - 930.73*X1*X2 - 480.33*X1*X3 - 66.5305*X2*X3$	94.94	90.7 mg X1 101.4 mg X2 32.7 mg X3

El componente Ispaghula (X1) es el componente crítico debido a que ejerce un efecto importante sobre todas las variables de respuesta estudiadas, como se observa en la tabla 85 este componente es el más importante de la mezcla pues la variable de respuesta se modifica conforme este componente aumenta o disminuye en la mezcla.

Con respecto a lo antes mencionado el componente Ispaghula es el componente más importante de la mezcla al afectar de forma significativa a todas las variables de respuesta esto se debe a que el polvo de Ispaghula forma un gel cuando entra en contacto con un medio acuoso, el cual se compone de partículas hinchadas estrechamente empaquetadas que retrasan la liberación del fármaco de los comprimidos; cuando se aumenta la cantidad de Ispaghula la capa de gel aumenta de espesor y como consecuencia se tiene una liberación lenta de Diclofenaco. [26] Los comprimidos que contienen 50 mg de Ispaghula producen un gel visiblemente menos rígido durante los estudios de disolución y el tiempo requerido para la liberación completa de drogas fue de 5 horas, cuando lo que se pretende es tener comprimidos de liberación controlada de 12 horas de duración, es por ello que no se debe de usar este componente en su nivel bajo. Cuando se utiliza 100 mg de Ispaghula se forma una capa de gel rígida que requiere para una liberación completa de Diclofenaco 13 horas de disolución por lo que no es recomendable utilizar este componente en su nivel alto. Por ultimo al utilizar el nivel medio de Ispaghula (75 mg) se obtienen resultados adecuados para las variables de respuesta, pues la capa de gel que se forma es razonablemente firme, obteniéndose que en 10 horas de disolución se obtiene el 90% de Diclofenaco liberado.



Ahora bien en orden de significancia el componente celulosa Microcristalina (MCC) (X3) es el segundo componentes de importancia en la mezcla esto debido a que la MCC es un adyuvante insoluble en agua. Cuando se utiliza Ispaghula y MCC juntos, la acción insoluble de MCC acelera la hidratación y la posterior gelificación de la Ispaghula. Debido a la rápida hidratación de la tableta y la subsiguiente gelificación, la liberación del fármaco se retrasa. Al ser la MCC un componente que retrasa la liberación del fármaco cuando se usa en poca cantidad, y la acelera cuando se usa en mayor cantidad, se decide trabajar con el nivel medio para obtener valores deseados en las variables de respuesta. La MCC se utiliza como agente desintegrante en la formulación, debido a la propiedad que va a dar a las tabletas se recomienda utilizar el nivel medio de este componente.

Y por último el tercer componente en orden de importancia de la mezcla es la Lactosa, la lactosa es un adyuvante soluble en agua que ayuda a la penetración del medio de disolución en la matriz del comprimido, ocasionando la posterior ruptura de los enlaces de hidrógeno entre los cristales de celulosa. La lactosa es utilizada como agente diluyente en la formulación de las tabletas de liberación controlada de Diclofenaco. Dado la propiedad que da la Lactosa a la tableta es recomendable utilizarla en su nivel medio.

La formulación óptima se selecciona en función de los criterios para alcanzar la liberación completa de Diclofenaco desde las tabletas de liberación controlada, tras la evaluación individual de cada variable de respuesta se define que la formulación optima debe de ser con el nivel alto del componente Ispaghula (X1) que es el excipiente hidrofílico que forma el gel y controla la liberación del fármaco de los comprimidos, el nivel medio del componente Lactosa (X2) pues como se mencionó anteriormente es utilizado como diluyente en la formulación aparte de que favorece la penetración del medio de disolución a las tabletas y el nivel medio del componente MCC (X3) que se utiliza en la formulación como agente desintegrante, además de retrasar la liberación del fármaco debido a su acción insoluble. Utilizando estos niveles de los factores se obtienen los valores óptimos en las variables de respuesta.

Como se puede observar en la tabla 85 los valores de optimización de la respuesta para cada una de las variables de respuesta nos indican utilizar proporciones distintas de los factores dependiendo la variable de respuesta que se esté analizando, para homogenizar las cantidades y nos dé en todas valores deseados de las variables de respuesta se decide trabajar con los niveles de los factores antes mencionados que son cercanos a las cantidades que se estimaron.

Del análisis de los residuales se comprueba que si se cumplen los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad, para las cuatro respuestas, lo que indica que los modelos utilizados se adecuan a los datos obtenidos en las variables de respuesta (t_{60} , Q50 y Q90), además el máximo porcentaje de error que se puede tener al utilizar los modelos para explicar la variabilidad en los datos en el tiempo de disolución al 50%, 90% y el porcentajes de fármaco disuelto en una hora es de 5.93, 9.82 y 8.38% respectivamente, como se puede observar todos los modelos tienen buena capacidad predictiva.

El porcentaje de fármaco liberado en una hora, el tiempo de liberación del fármaco al 50% y al 90% se ajustan al modelo cuadrático y utilizando este modelo es posible explicar el 67.57, 97.23 y 94.94% de la variabilidad en los datos experimentales.



6.3.1.11 Conclusiones

- 📄 El diseño de mezclas sirvió para conseguir variables de respuesta óptimas basadas en los componentes de la mezcla.
- 📄 Se obtuvo la ecuación que mejor explica la variación en los datos obtenidos experimentalmente para el porcentaje de fármaco disuelto en una hora y el tiempo de liberación del fármaco al 50 y 90%.
- 📄 Se obtuvieron los diagramas de contornos (Simplex) y de superficie de respuesta para las variables de respuesta.
- 📄 Se verificó el cumplimiento de los supuestos de normalidad, independencia y homoscedasticidad de los residuales para el porcentaje de fármaco disuelto en una hora y el tiempo de liberación del fármaco al 50 y 90%.
- 📄 Se encontró la mezcla de excipientes que permite obtener tabletas con propiedades óptimas. La mezcla que debe utilizarse es 100 mg de Ispaghula, 100 mg de lactosa y 25 mg de MCC.
- 📄 El componente Ispaghula (X1) es el componente crítico debido a que ejerce un efecto importante sobre todas las variables de respuesta estudiadas
- 📄 El polvo de cascara de Ispaghula se puede utilizar como un agente hidrofílico rentable para formular comprimidos de liberación modificada de Diclofenaco sódico; mientras que la MCC y la lactosa mejoran la compactibilidad de los comprimidos.
- 📄 Aplicando de manera correcta los métodos estadísticos y sabiendo utilizar el software estadístico estaremos seguros de la veracidad y validez de los resultados.



DISCUSIÓN

El manual para el análisis de los diseños experimentales aplicados al análisis de estudios de disolución de formas farmacéuticas sólidas, abarca los aspectos generales de la importancia del uso de los diseños experimentales y los criterios para seleccionar un diseño experimental en base a las necesidades para disminuir costos y tiempos de análisis.

Tomando en cuenta la importancia de los diseños experimentales para desarrollar y optimizar la formulación de diversas formas farmacéuticas sólidas se ha descrito mediante el uso del programa Statgraphics Centurion XV como llevar a cabo las optimizaciones en las formulaciones de los ejemplos integradores que se manejaron en cada uno de los capítulos que conforman el manual.

A lo largo de los capítulos se detalló el uso del programa estadístico Statgraphics Centurion XV para diseñar nuevos experimentos. Los diseños experimentales son usados con frecuencia para optimizar las formulaciones en donde se estudian de forma simultánea dos o más factores usualmente componentes de la formulación que afecten en la respuesta, y como respuesta se analizaron porcentajes de fármaco disuelto, tiempo de liberación del fármaco al 50% y 90%, el exponente de liberación del fármaco, y la variable de proceso fuerza o presión de compresión. Conviene sin embargo advertir que el manual describe los diseños experimentales que pueden ser utilizados para evaluar como variable de respuesta un estudio de disolución de formas farmacéuticas sólidas, esto con el fin de tener el criterio de escoger correctamente el tipo de diseño que se utilizará y saber aplicarlo de manera adecuada, así como también forjar la capacidad de interpretar adecuadamente los datos obtenidos.

Cierto es que para llevar a cabo un diseño experimental se debe de tener bien claro el objetivo del experimento, el número de factores a estudiar así como los niveles que se establecen para cada factor; es importante también determinar el costo monetario y de tiempo que se gastarán para llevar a cabo dicho experimento esto último con la finalidad de determinar la conveniencia de hacer el diseño experimental.

Los diseños experimentales que se manejan en el manual tienen diversas funciones según sea el caso para el que es utilizado, cada uno maneja un diverso número de factores, tipo de efectos que estudian y en cada uno existen restricciones que hacen que sean aplicables de acuerdo a la necesidad que se tenga. A lo largo del manual se trabajó con los siguientes diseños experimentales:





1. **Diseño factorial 3^k :** este diseño experimental estudia el efecto de varios factores sobre una o más respuestas, estudiando todas las posibles combinaciones de los niveles de los factores en cada ensayo o replica completa. Esta cualidad hace que sean los menos utilizados debido a que se deben de llevar a cabo más corridas experimentales lo que se traduce en un gasto monetario y de tiempo mayor. Los diseños experimental 3^k tienen la ventaja de estudiar efectos de curvatura a parte de los efectos lineales y de interacción, sin embargo son menos utilizados al llevar a cabo un número mayor de corridas experimentales en comparación con los diseños de superficie de respuesta.
2. **Diseño Plackett-Burman:** este diseño pertenece a los diseños factoriales fraccionadas y se utilizan como estrategia cuando se tiene un número de factores mayor a 5 en un diseño factorial completo 2^k , esto debido a que el número de tratamientos que se tendrían que llevar a cabo serían demasiados, y en la práctica no es posible realizar tantas corridas experimentales. Por lo tanto un diseño Plackett-Burman permite reducir el número de



corridas experimentales sin que se pierda información valiosa, esto debido a que elimina el exceso de información que proporcionan los diseños factoriales completos para dar como resultado un diseño manejable en cuanto a corridas experimentales. El diseño Plackett-Burman se va a utilizar en las primeras etapas de la investigación cuando se requiere estudiar más de 5 factores. Debido a que un diseño Plackett-Burman estudia más de 5 factores es también llamado diseño de cribado ya que con este se escogerán solo aquellos factores que afecten significativamente a la respuesta.

3. **Diseños de compuesto central:** son parte de la metodología superficie-respuesta y nos van a servir para analizar y modelar problemas en los cuales la variable de respuesta se vea afectada por uno o más factores; teniendo como objetivo principal optimizar a la variable de respuesta. Los diseños de compuesto central se utilizan para estimar términos cuadráticos puros, esto al detectar la presencia de curvatura en al menos uno de los factores a partir de un diseño 2^k .
4. **Diseños Box-Behnken:** son una alternativa para estimar efectos de curvatura utilizando la metodología de superficie de respuesta. Este tipo de diseño se aplica cuando se tienen tres o más factores, pues se disminuye el número de tratamientos utilizados en el diseño experimental a comparación con los tratamientos que se tendrían que llevar a cabo en un diseño de compuesto central.
5. **Diseños de mezclas:** son una metodología estadística que tiene por objetivo conseguir una respuesta óptima basada en los componentes de una mezcla. Los factores en este tipo de diseños se llaman componentes y tienen niveles no independientes ya que al disminuir o aumentar alguno de éstos, será necesario disminuir o aumentar algún otro componente de la mezcla. Además cuentan con la restricción de que las proporciones de los componentes siempre deben de sumar la unidad.

Existen varios criterios que se deben de tomar en cuenta para elegir algún tipo de diseño experimental de acuerdo a las necesidades y problema para el cual se quiera utilizar, algunos de estos criterios pueden ser:

-  Tener un mínimo de corridas experimentales para estimar como afectan los factores a las variables de respuesta.
-  Determinar el tipo de efecto que se va a estimar, recordemos que existen efectos lineales, cuadráticos y de interacción.
-  Establecer si lo que se quiere es la optimización de la variable de respuesta o solo determinar cómo afectan los factores a la respuesta.
-  Determinar si el diseño experimental se requiere para comparar dos o más tratamientos, estudiar el efecto de varios factores sobre una o más variables de respuesta, optimizar algún proceso o bien optimizar los componentes en una mezcla.

A continuación en la tabla 86 se resumen los criterios que hay que tomar en cuenta antes de elegir un diseño experimental:



Tabla 86: Criterios para elegir un diseño experimental

Tipo de diseño	No. Factores que estudia	Tipo de efectos que estudia	Restricciones	Función
Diseño factorial 3^k	3	Lineales, cuadráticos y de interacción	No. Factores ≤ 3	- Estudiar efecto de factores sobre una o más variables de respuesta - Optimización de procesos
Diseño Plackett-Burman	11	Lineales y de interacción	No estudia efectos cuadráticos	- Optimización de procesos
Diseño Compuesto Central	6	Lineales, cuadráticos y de interacción	-----	- Optimización de procesos
Diseño Box-Benhken	6	Lineales, cuadráticos y de interacción	No. Factores > 3	- Optimización de procesos
Diseño de mezclas	4	Lineales y cuadráticos	-Las proporciones tienen que ser cantidades entre cero y uno -Las q proporciones deben de sumar la unidad	- Optimización de componentes de mezcla.

Ahora bien durante el desarrollo del manual se comprendió que al realizar una optimización de proceso para asegurar una disolución completa del fármaco se debe de llevar a cabo no solo un diseño experimental si no realizar dos o más, pues con esto se asegurara que el fármaco se libere completamente desde su forma farmacéutica. Es decir, es recomendable llevar a cabo varias etapas para asegurar que se tendrá la variable de respuesta esperada, en el caso específico de los ejemplos del manual se tomó como variables de respuesta los estudios de disolución. Estas etapas son:

- I. Cribado: en esta etapa se debe utilizar un diseño Plackett-Burman, ya que se busca optimizar un proceso en el cual se tienen que estudiar varios factores ($k \geq 6$), que influyen sobre una o más variables de respuesta, en este tipo de diseños se identifican solo aquellos factores que tienen una mayor influencia sobre la respuesta.
- II. Búsqueda de primer orden: una vez que se identificaron los factores que afectan significativamente a la respuesta ($k \leq 4$) se utilizan diseños de primer orden (solo estudian efectos lineales) y que permitan detectar la presencia de curvatura. El diseño que se ocuparía para esta etapa sería el diseño factorial completo 3^k .
- III. Búsqueda de segundo orden: si durante la primera etapa se detectaron efectos de curvatura en algún factor, se necesitaría utilizar los diseños de la metodología superficie de respuesta, para analizar al factor con efecto de curvatura de manera correcta. Para esta etapa se utiliza el diseño de compuesto central o bien el diseño Box-Benhken, que es el más



indicado al usar menos corridas experimentales. Con el modelo ajustado se determinan las condiciones óptimas (punto óptimo) de operación del proceso.

Una vez que se encontró el punto óptimo del proceso se da por terminado la etapa de experimentación y se utilizan los valores obtenidos para los factores significativos que aseguran los valores óptimos en las variables de respuesta estudiadas.

Hasta aquí se puede concluir que emplear los diseños experimentales es relativamente sencillo y no es costoso pues se disminuirá los costos de procesos al no llevar a cabo la metodología de prueba y error como actualmente se hace. Los diseños experimentales son una herramienta para facilitar la identificación de factores que afectan el desempeño de los procesos de fabricación así como a las características de calidad de un producto. Al utilizar los diseños experimentales es posible disminuir costos y tiempos de desarrollo, optimización y validación de procesos farmacéuticos.

Sin embargo, también podremos encontrarnos con casos en donde el diseño experimental que realizamos no satisface del todo los requerimientos del proceso, debido a la mala planeación del diseño, a escoger un diseño experimental que no satisfacía todos los criterios del problema, al no escoger adecuadamente los factores y dejar fuera a alguno que afecta significativamente a la respuesta pero que, sin embargo no fue estudiado o bien a no establecer adecuadamente los niveles de los factores con los que se debía trabajar. Dependiendo del error que se haya cometido se puede reescalar a los factores, es decir, corregir los niveles de los factores que se van a evaluar; agregar y quitar factores que no hayan sido significativos y agregar al factor que si afecta a la respuesta o bien utilizar la metodología superficie de respuesta la cual tiene como objetivo encontrar el punto óptimo moviendo de lugar a la región experimental.

En síntesis los diseños experimentales son una herramienta útil para garantizar una respuesta adecuada utilizando pocos recursos y experimentando en un tiempo relativamente corto. En la industria farmacéutica se utiliza la prueba de disolución como una herramienta útil que proporciona información precisa acerca de la biodisponibilidad y/o bioequivalencia de una forma farmacéutica, además una prueba de disolución diseñada adecuadamente es esencial para el control lotes a lote del producto farmacéutico y como indicativo de la calidad de un producto, por ello es recomendable utilizar un diseño estadístico de experimentos para determinar la disolución completa del fármaco que es liberado desde su forma farmacéutica; pues utilizando un diseño experimental es posible obtener evidencias objetivas que nos determinen los factores que tendrán un impacto sobre la disolución del producto farmacéutico.



CONCLUSIONES

- 📄 Se desarrolló un manual para diseñar y analizar diseños experimentales aplicados a estudios de disolución de formas farmacéuticas sólidas.
- 📄 Al utilizar un diseño experimental es posible obtener evidencias objetivas que nos determinen los factores que tendrán un impacto sobre la disolución del producto farmacéutico.
- 📄 Los diseños experimentales se eligen en función de los factores que estudian, de los efectos que determinan, de la función para la que sirvan y de las restricciones que tengan.
- 📄 En cada diseño experimental se determinó el modelo más probable ($p < 0.05$), se realizó un análisis de residuales con la finalidad cumplir con los supuestos del ANOVA, se identificó el residual con mayor valor absoluto para determinar el porcentaje de error relativo, se obtuvo el modelo matemático en cada ejemplo y se determinaron los valores óptimos de los factores en donde se obtendría una respuesta adecuada.
- 📄 Los estudios de disolución proporcionan información precisa acerca de la biodisponibilidad y/o bioequivalencia de una forma farmacéutica, por ello es indispensable aplicar los diseños experimentales a estos estudios de disolución para asegurar la biodisponibilidad, bioequivalencia y calidad de la forma farmacéutica utilizando un mínimo de recursos, costo y tiempo.
- 📄 En este manual se detalló el uso del programa estadístico Statgraphics Centurion XV de una forma comprensible para que el lector aprenda a usarlo y lleve a cabo la creación de diseños experimentales en el programa.
- 📄 El análisis estadístico de cada ejemplo se detalló para que el usuario comprenda la importancia de todos los parámetros estadísticos que arroja el programa estadístico Statgraphics Centurion XV® para explicar las variaciones ocasionadas por los factores en las variables de respuesta.



REFERENCIAS

1. DRESSMAN, J.J.B. and J. KRÄMER, *Pharmaceutical Dissolution Testing*. Taylor & Francis Group.2005, U.S.A. 1-32, 351-368.
2. AULTON, E.M., *Farmacia la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. 2a. ed. Elsevier2004, México. 16-29.
3. PATLÁN HERNÁNDEZ, D. and B. SOLÍS CRUZ, "*Desarrollo y validación de un método analítico por adiciones patrón para evaluar y comparar perfiles de disolución de 5 marcas diferentes de tabletas de Metoprolol en equipos II y IV USP*" 2011, UNAM, FESC: México. p. 7-44.
4. FEUM. "*Pruebas de intercambiabilidad: Pruebas de Disolución*". 2009 [cited 2013; 9a. Edición, Primer Suplemento:[Available from: <http://www.farmacopea.org.mx/publicaciones/1erSuplementoFEUM9ed-4.pdf>.
5. FDA. "*Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata*". 1997 [cited 2013; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm>.
6. FUENTES, I. and etal., *Estudio de perfiles de Disolución, Calorimetría diferencial y Tamaño de partícula como elementos para determinar la calidad de materias primas*. Revista Mexicana de ciencias Farmacéuticas, 2006. **37**(4): p. 43-57.
7. NORIEGA, F.I. *Estudios de Disolución*. Facultad Química, UNAM 2012 [cited 2013; Available from: http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/disolucion_2_4662.pdf.
8. Salud, S.d., "*NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad*"., 2013, Diario Oficial de la Federación México.
9. COOK, H.J. and etal., "*Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f₂*". Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 2012. **43**(3): p. 67-71.
10. FERNÁNDEZ, A.J. and etal., *Cinética de liberación de cefalexina desde un biomaterial compuesto por HAP-200/POVIAC/CaCO₃*. Real Academia Nacional Farmacéutica, 2009. **75**(3): p. 345-363.
11. YASSER, E.-M. and S. NAZZAL, *Hydrophilic matrices: Application of Plackett–Burman screening design to model the effect of POLYOX–carbopol blends on drug release*. International Journal of Pharmaceutics, 2006. **309**: p. 163-170.
12. MONTGOMERY, C.D., *Diseños y Análisis de Experimentos*. 2a ed. Grupo Editorial Iberoamericana.1991, México. 692.
13. PULIDO GUTIERREZ, H. and R. SALAZAR, "*análisis y diseños de experimentos*". 2a ed. Mc. Graw Hill.2004, México. 571.
14. LOPEZ ARELLANO, R., *Planeación de experimentos (diseños experimentales) y análisis de datos*, in *FESC UNAM*,2012: México.
15. VAN KAMP, H.V., *Optimization of the formulation of fast disintegrating tablets*. Pharmaceutisch Weekblad, 1987. **9**(5): p. 265-273.
16. MILLER, N. and J. MILLER, *Estadística y Quimiometría para Química Analítica*. Prentice Hall.2002, España. 190.



17. RIESCO, J.G. *Diseño de Experimentos Factoriales aplicados a procesos industriales*. 2007. [cited 2013; Available from: www.jorgegalbiati.cl/enero_07/VariaCompleto.pdf.
18. BOX, G.E.P., J.S. Hunter, and W.G. Hunter, *Estadística para investigadores: Diseño, innovación y descubrimiento*. 2a. ed. Reverte Editorial S.A.2008. 173,178-183.
19. DASHARATH, M.P. and e. al, *Floating Granules of Ranitidine Hydrochloride-Gelucire 43/01: Formulation Optimization Using Factorial Design*. PharmSciTech, 2007. **8**(2): p. E1-E7.
20. MANIKANDAN, J. *When and How to Use Plackett-Burman Experimental Design* iSixSigma 2013 [cited 2013 Septiembre]; Available from: <http://www.isixsigma.com/tools-templates/design-of-experiments-doe/when-and-how-to-use-plackett-burman-experimental-design/>.
21. PERTUSO, S. and et.al, *Matrices Hidrofílicas como agentes moduladores de la liberación de fármacos*. Salud Militar, 2007. **29**(1): p. 9-17.
22. ALVIS, A. and C. VÉLEZ, *Modeling the Frying Process of Yam (Dioscorea alata) through Rheological Measurements using Response Surface Methodology*, 2008: Colombia.
23. LÓPEZ, A.R. and A. CERVANTES, *SUPERFICIES DE RESPUESTA Y DISEÑOS DE MEZCLAS*, 2012, UNAM-FESC: México. p. 81-114.
24. SINGH, B. and etal., *Formulation and Optimization of Controlled Release Mucoadhesive Tablets of Atenolol Using Response Surface Methodology*. AAPS PharmSciTech, 2006. **7**(1): p. E1-E10.
25. A.A, Z. and etal., *Response surface methodology to obtain naproxen controlled release tablets from its microspheres with Eudragit L100-55*. Journal of Microencapsulation, 2001. **18**(5): p. 651-662.
26. GOHEL, M.C. and etal., *Optimization of Hydrophilic Matrix Tablet Formulation of Diclofenac Sodium using a Mixture Design*. Pharm. Pharmacol. Comrnun, 1998. **4**: p. 433-438.

