



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**DISEÑO Y EVALUACIÓN DE UNA TABLETA OSMÓTICA DE
LIBERACIÓN MODIFICADA DE DICLOFENACO SÓDICO CON
MEMBRANA MICROPOROSA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

OSCAR APARICIO VEGA



MÉXICO, D.F.

AÑO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: EFREN HERNANDEZ BALTAZAR

VOCAL: Profesor: ENRIQUE AMADOR GONZALEZ

SECRETARIO: Profesor: MARIA JOSEFA BERNAD BERNAD

1er. SUPLENTE: Profesor: VERONICA ZAMORA SALAZAR

2° SUPLENTE: Profesor: YARELI ROJAS AGUIRRE

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, PLANTA BAJA EDIFICIO A, FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

ENRIQUE AMADOR GONZALEZ

SUSTENTANTE:

OSCAR APARICIO VEGA

Indice

1. Resumen	6
2. Objetivos	8
2.1. General	8
2.2. Particulares	8
3. Marco teórico	9
3.1. Introducción	9
3.2. Formas farmacéuticas de liberación inmediata	9
3.3. Formas farmacéuticas de liberación retardada	11
3.4. Formas farmacéuticas de liberación extendida	11
3.4.1 Ventajas	12
3.4.2 Desventajas	12
3.4.3 Selección de fármaco	14
3.5. Factores fisiológicos que afectan la velocidad de liberación	15
3.6. Sistemas de liberación controlada de fármaco	16
3.7. Sistemas osmóticos	16
3.8. Agentes osmóticos	17
3.9. Clasificación de los sistemas osmóticos	18
3.9.1 Bomba osmótica elemental	18
3.9.2 Bomba osmótica push-pull	19
3.9.3 Bomba osmótica con segunda cámara no expandible	20
3.9.4 Bomba osmótica de membrana microporosa	20
3.9.5 Sistema OROS-CT	21
3.9.6 Sistema de liberación retardado multiparticulado	22
3.9.7 Tableta osmótica de sándwich	23
3.9.8 Sistema osmótico líquido (L-OROS)	23
3.10 Diclofenaco sódico en sistemas osmóticos	24
4. Diclofenaco sódico	26
4.1. Generalidades	26
4.2. Farmacología	29

4.3. Farmacocinética	29
4.4. Efectos adversos	30
5. Monografías de los excipientes	31
5.1. Microcelac® 100	31
5.2. Cloruro de sodio	35
5.3. Estearato de Magnesio	37
5.4. Talco	38
5.5. Etilcelulosa	39
5.6. Copovidona	42
5.7. Dibutilsebacato	43
6. Materiales y métodos	44
6.1. Materias primas	44
6.2. Equipos	45
6.3. Procedimiento experimental	54
6.3.1 Mezclado	54
6.3.2 Compresión	54
6.3.3 Preparación de la suspensión de recubrimiento	55
6.3.4 Proceso de recubrimiento	56
6.3.5 Etapa analítica	57
6.3.6 Elaboración de la curva de calibración	58
6.3.7 Pruebas de disolución	58
7. Diseño experimental	60
7.1. Formulación de los núcleos osmóticos	60
7.2. Formulación de los sistemas de recubrimiento	61
8. Resultados y análisis	63
9. Conclusiones	85
10. Bibliografía	86
11. Anexos	89

1. Resumen

Las formas farmacéuticas orales convencionales tienen poco o nulo control sobre la velocidad de liberación de fármaco, y sobre la concentración efectiva en el sitio de acción. Esto puede conducir a concentraciones de fármaco en plasma impredecibles y a cambios constantes. La velocidad y cantidad de absorción de fármaco a partir de estos sistemas varía dependiendo de factores tales como: las propiedades fisicoquímicas de fármaco, factores fisiológicos como presencia o ausencia de alimento, y del pH del tracto gastrointestinal.

Los fármacos pueden ser liberados de manera controlada por un período largo de tiempo mediante el proceso de ósmosis. La liberación de fármaco a partir de sistemas osmóticos no es influenciada por los distintos factores fisiológicos del tracto gastrointestinal y las características de liberación pueden predecirse a partir de las propiedades del fármaco.

Entre los distintos tipos de sistemas osmóticos, se encuentra la tableta osmótica de membrana microporosa, básicamente consiste de un núcleo de fármaco osmóticamente activo, recubierto por una membrana semipermeable que contiene un polímero insoluble en agua y un agente formador de poros, soluble en agua. Cuando el sistema entra en contacto en agua, comienza la formación de poros en la membrana, el agua llega al interior del núcleo, aumenta la presión osmótica y el fármaco es liberado a través de los poros.

En este proyecto se realizó una tableta osmótica con membrana microporosa de diclofenaco sódico, la membrana consistió de etilcelulosa, como polímero insoluble y de copovidona como agente formador de poros.

Se realizaron dos sistemas de recubrimiento F1 y F2 cuyas variables fueron la proporción de etilcelulosa y de copovidona y el grosor de la membrana de recubrimiento. La formulación F2 contenía una cantidad mayor de agente formador

de poros. También se evaluó la influencia del grosor de membrana, medido como incremento de peso (9% y 12%), en la velocidad de liberación de fármaco.

Los resultados obtenidos muestran que existe diferencia estadísticamente significativa entre los sistemas que tienen una distinta composición y entre los sistemas que tienen distinto grosor de membrana.

A través de este tipo de sistemas se pudo controlar la velocidad de liberación de diclofenaco sódico al compararlo con núcleos de diclofenaco sódico sin recubrimiento, para reducir la frecuencia en la administración de la dosis y reducir la aparición de efectos adversos.

2. Objetivos

2.1 General

- Diseñar, fabricar y evaluar tabletas osmóticas de diclofenaco sódico con membrana microporosa empleando un sistema de recubrimiento a base de etilcelulosa y copovidona para controlar la liberación del fármaco.

2.2 Particulares

- Desarrollar una formulación de tabletas de diclofenaco sódico con las características adecuadas para el proceso de recubrimiento, tabletas biconvexas, friabilidad menor a 1% y dureza de 8-10 kP.
- Realizar sistemas de recubrimiento empleando dos tipos de polímeros, un soluble (copovidona) y un insoluble (etilcelulosa) en agua, a diferentes proporciones.
- Recubrir las tabletas con los distintos sistemas de recubrimiento y con diferente grosor de membrana para evaluar su influencia en la liberación del fármaco.
- Realizar los perfiles de disolución de las tabletas sin recubrimiento y de las recubiertas para conocer su cinética y velocidad de liberación de fármaco.

3. Marco teórico

3.1 Introducción

Las formas farmacéuticas de liberación modificada son desarrolladas para alterar la velocidad de liberación del fármaco o el sitio de liberación del fármaco para alcanzar predeterminados objetivos clínicos. Los posibles beneficios de un producto de liberación modificada incluyen aumentar la eficacia y reducir los eventos adversos, mayor aceptación del paciente, desempeño optimizado, una mayor selectividad, o nuevas indicaciones.¹

De acuerdo a la Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos) de EUA, las formas sólidas orales de dosificación incluyen los productos de liberación extendida y de liberación retardada.

Las formas de liberación retardada, liberan el fármaco a un tiempo distinto que el inmediato posterior a la administración.

Las formas de liberación extendida son formuladas para hacer que el fármaco se encuentre disponible durante un tiempo extendido después de la ingestión, lo que permite una reducción en la frecuencia de administración comparado con una forma de liberación convencional.²

El objetivo de la modificación de liberación de fármaco es modular la proporción de fármaco que entra en el tracto gastrointestinal para lograr un perfil predeterminado de fármaco en plasma. Las formas de liberación incluyen formas de liberación retardada (usando un recubrimiento entérico), sitio-específico (liberación en colón), liberación extendida (liberación de orden cero), o liberación programada (pulsátil).³

3.2 Formas farmacéuticas de liberación inmediata

Las formas farmacéuticas diseñadas para administración oral son principalmente sistemas de liberación convencional, que están diseñados para liberación inmediata del fármaco.⁴

Muchas formas de dosificación son diseñadas para liberar el fármaco inmediatamente o lo más pronto posible después de la administración. Estas formas se disuelven o dispersan liberando el fármaco mediante un perfil de cinética de primer orden. Esto significa que el fármaco se libera inicialmente rápido y pasa a la circulación a través de la membrana mucosa, alcanzando la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) en un tiempo relativamente corto ($t_{m\acute{a}x}$) (Figura 1).

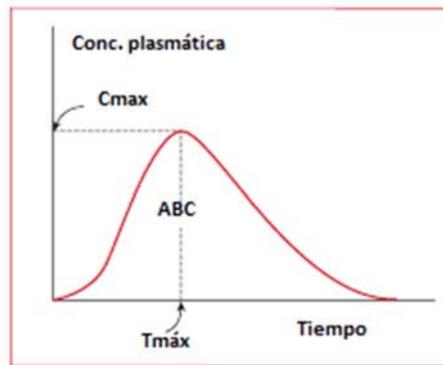


Figura 1. Gráfico de concentración plasmática de fármaco respecto al tiempo de una forma farmacéutica oral de liberación inmediata

Las formas farmacéuticas de liberación inmediata tienen algunas limitaciones tales como:⁵

- 1) Los fármacos con tiempo de vida media corta requieren administración frecuente, lo que incrementa la posibilidad de que el paciente olvide tomar una dosis.
- 2) Un típico pico-valle de concentración en plasma en el perfil con el tiempo es obtenido lo que dificulta lograr una condición de estado estacionario.
- 3) Las fluctuaciones de concentración de fármaco pueden conducir a un aumento de efectos adversos, especialmente de fármacos con un estrecho margen de índice terapéutico.

3.3 Formas farmacéuticas de liberación retardada.

El fármaco es liberado un tiempo posterior a la administración. La acción retardada se logra por la incorporación de un recubrimiento especial, como un recubrimiento entérico, u otro tipo de barreras como el tratamiento de formaldehído de cápsulas de gelatina suave y dura. El propósito de este tipo de formas farmacéuticas es prevenir los efectos secundarios relacionados a la presencia del fármaco en el estómago o proteger al fármaco de la degradación en el pH ácido del fluido gástrico.⁶ (Figura 2)

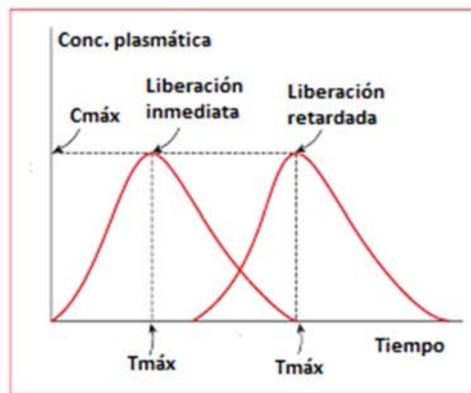


Figura 2. Gráfico de concentración plasmática de fármaco respecto al tiempo de una forma de liberación inmediata contra una retardada.

3.4 Formas farmacéuticas de liberación extendida

Los sistemas de liberación extendida están diseñados para reducir la frecuencia de la administración y mantener relativamente constante la concentración en plasma de fármaco. Este sistema libera el fármaco con una cinética de orden cero, por un cierto periodo de tiempo, una cantidad de fármaco equivalente a la eliminada por el cuerpo. Un sistema de liberación extendida es aquel que libera el fármaco a una velocidad predeterminada, localmente o sistemáticamente, por un período específico de tiempo.⁷

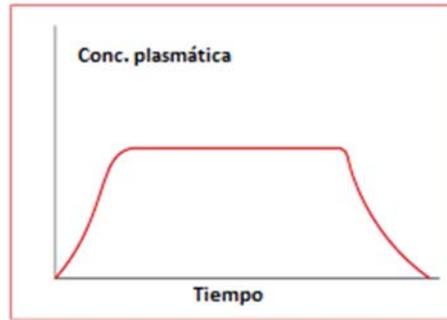


Figura 3. Gráfico de concentración plasmática de fármaco contra tiempo de una forma farmacéutica de liberación extendida.

3.4.1 Ventajas de un sistema de liberación extendido.

1) Ventaja terapéutica

La reducción en la fluctuación de fármaco en plasma, permite mantener un estado estacionario de fármaco en plasma durante un tiempo prolongado, simulando una infusión intravenosa de fármaco.

2) Reducción de efectos adversos y aumento de la tolerabilidad.

Los niveles de fármaco en plasma se mantienen dentro de un intervalo estrecho, con un área bajo la curva comparada con la obtenida con una forma de liberación inmediata de dosis múltiple.

3) Comodidad y cumplimiento del paciente

La vía de administración oral es la más común y conveniente para el paciente y la reducción de frecuencia de administración aumenta el cumplimiento.

3.4.2 Desventajas de un sistema de liberación extendido.

1) Menor flexibilidad en el ajuste de dosis preciso.

En formas farmacéuticas convencionales, los ajustes de dosis son más simples, por ejemplo, una tableta puede ser dividida en dos fracciones. En

el caso de las formas farmacéuticas de liberación controlada esto puede ser mucho más complicado. La propiedad de controlar la liberación se puede perder si la tableta se fractura.

2) Pobre correlación In-vitro In-vivo

En formas de liberación controlada, la velocidad de fármaco liberada es deliberadamente reducida para obtener liberación de fármaco por un tiempo mayor a través del tracto gastrointestinal. Así la ventana de absorción se convierte importante y puede dar aumento a una absorción de fármaco insatisfactoria in-vivo a pesar de excelentes características in-vitro.

3) Aumento potencial de metabolismo de primer paso.

El metabolismo hepático es un proceso saturable. Después de la administración oral, el fármaco alcanza el hígado a través de la vena portal. La concentración de fármaco que alcanza el hígado dicta la cantidad metabolizada. A mayor concentración de fármaco, mayor es la posibilidad de saturar una enzima del hígado. Mientras que a menor concentración de fármaco obtenida de una forma farmacéutica de liberación controlada, la posibilidad de saturar la enzima es menor.

La posibilidad de reducir la biodisponibilidad de un fármaco debido al metabolismo de primer paso, es mayor con una forma de liberación controlada que con una convencional.

4) Existe riesgo de acción inefectiva o incluso de ausencia si el fármaco se absorbe poco a través del tracto gastrointestinal.

5) Los fármacos que se absorben por transporte activo no son buenos candidatos para elaborar formas de liberación controlada, como la Riboflavina.

- 6) Los factores económicos deben tomarse en consideración, los equipos y procesos empleados en la elaboración de las formas de liberación controlada son más caras.

La vía oral de administración ha sido la más conveniente y la más empleada. El diseño de sistemas de liberación oral extendida está sujeto a distintas variables de importancia considerable. Entre las distintas variables se encuentran: el tipo de sistema de liberación, la enfermedad a tratar, la duración de la terapia y las propiedades del fármaco.

3.4.3 Selección de fármaco para sistemas de liberación extendida.

La evaluación biofarmacéutica de un fármaco para uso en sistemas de liberación controlada requiere de conocimiento en los mecanismos de absorción del fármaco a través del tracto gastrointestinal, el peso molecular del fármaco, el pKa, la solubilidad a diferentes valores de pH y el coeficiente de partición.⁸

Tabla 1. Características de un fármaco para emplearlo en formas farmacéuticas de liberación extendida.

Parámetro	Valor preferido
Peso molecular	< 1000
Solubilidad	> 0.1 µg/mL para pH 1 a PH 7.8
pKa	Fracción no ionizada > 0.1 % a pH 1 a pH 7.8
Coeficiente aparente de partición	<4
Mecanismo de absorción	Difusión
Capacidad de absorción	De todos los segmentos del tracto gastrointestinal
Liberación	No debe ser influenciada por el pH ni enzimas

La evaluación farmacocinética requiere conocimiento del tiempo de vida media del fármaco, de la biodisponibilidad absoluta, posible efecto de primer paso.

Tabla 2. Características de un fármaco para emplearlo en formas farmacéuticas de liberación extendida.

Parámetro	Comentario
Tiempo de vida media	Entre 0.5 y 8 horas
Biodisponibilidad absoluta	Debe ser igual o mayor a 75%
Velocidad de absorción intrínseca	Debe ser mayor a la velocidad de liberación

3.5 Factores fisiológicos que afectan la velocidad de liberación de fármaco

El tiempo de tránsito a través del tracto gastrointestinal es un factor que impacta la efectividad de las formas de liberación modificada debido que tiene influencia en el sitio que se libera el fármaco.

Tabla 3. Flujo aproximado de fluido, pH y tiempos de residencia en el tracto gastrointestinal.⁹

Sección	Fluido	Entrada/día (mL)	Salida/día (mL)	pH	Tiempo de residencia (h)
Boca	Agua+saliva	1200 + 1500			
Estómago	Fluido gástrico	2000		1-3.5	0.5-12
	Jugo pancreático	1500			
Duodeno				4-6.5	
	Bilis	500			3-4
Yeyuno				5-7	
	Secreciones				

	intestinales	1500	8500		
Íleon				6-8	
Colon	Transferencia de fluido	500	350	6-8	≈10

3.6 Sistemas de liberación controlada de fármaco.

Se han hecho avances en el desarrollo de sistemas para modificar la liberación de fármacos por vía oral, los enfoques básicos han permanecido sin cambios en los sistemas, en los que destacan:

- a) Matrices hinchables o erosionables.
- b) Tabletas, pellets o gránulos recubiertos.
- c) Sistemas osmóticos
- d) Sistemas controlados por mecanismos de intercambio de iones.
- e) Combinaciones de varios enfoques.

La literatura incluye otros ejemplos de complejos sistemas orales de liberación modificada, pero la aplicación comercial y éxito de estos aún no se ha concretado.

10

3.7 Sistemas osmóticos

Los sistemas convencionales de liberación de fármacos tienen poco o nulo control sobre la liberación del fármaco y la concentración efectiva en el sitio de acción. Este tipo de sistemas pueden conducir a cambios en la concentración plasmática que no pueden ser predecibles y que cambian constantemente. La velocidad y grado de absorción de fármaco de las formulaciones convencionales pueden variar dependiendo de factores tales como: las propiedades fisicoquímicas del fármaco, la presencia de excipientes, factores fisiológicos como la presencia o ausencia de alimentos y el pH gastrointestinal.¹¹

En este tipo de sistemas, el factor que controla la liberación que debe ser optimizado es el gradiente de presión osmótica entre el interior del compartimiento y el ambiente exterior.¹²

3.8 Agentes osmóticos

La forma más simple de obtener una presión osmótica constante es mantener una solución saturada de agente osmótico en el compartimiento. Esta tecnología provee una liberación de fármaco de orden cero. Los fármacos deben ser osmóticamente activos o combinarse con algún agente osmótico.¹²

Tabla 4. Ejemplos de agentes osmóticos empleados y el valor de presión osmótica.¹³

Compuesto/mezcla	Presión osmótica (atm)
Cloruro de sodio	356
Fructosa	355
Cloruro de potasio	245
Sucrosa	150
Xilitol	104
Sorbitol	84
Dextrosa	82
Ácido cítrico	69
Ácido tartárico	67
Manitol	38
Sulfato de potasio	39
Lactosa	23
Ácido fumárico	20
Ácido adipico	8

La presión osmótica es la presión hidrostática producida por una solución en un espacio dividido por una membrana semipermeable debido a diferencia de concentración de solutos. Ósmosis es la difusión de fluido a través de una

membrana semipermeable de una solución con una baja concentración de soluto a una con alta concentración de soluto hasta que la concentración es igual en ambos lados de la membrana. Una membrana semipermeable es colocada alrededor de la tableta, que permite el paso de agua al interior con la eventual salida de fármaco en solución a través de un orificio en la membrana. Los electrolitos ejercen la presión osmótica y mantienen la velocidad de liberación.¹⁴

3.9 Clasificación de los sistemas osmóticos

Los sistemas osmóticos pueden clasificarse de la siguiente manera:

- **Bomba osmótica de cámara sencilla**
 1. Bomba osmótica elemental (BOE)

- **Bomba osmótica multi-cámara**
 1. Bomba osmótica push-pull
 2. Bomba osmótica con segunda cámara no expandible

- **Tipos específicos**
 1. Bomba osmótica de membrana microporosa
 2. Sistema OROS-CT
 3. Sistema de liberación retardado multiparticulado
 4. Tableta osmótica de sandwich
 5. Sistema osmótico líquido (L-OROS)

3.9.1 Bomba osmótica elemental

Una bomba osmótica elemental (BOE) básicamente consiste de un núcleo osmóticamente activo cubierto por una membrana semipermeable, usualmente de acetato de celulosa, y un orificio pequeño perforado a través del recubrimiento con láser o agujas mecánicas.¹⁵ De hecho, una BOE es realmente una tableta recubierta con una apertura y representa la simplificación de la bomba original de Rose-Nelson.¹⁶ Las BOEs son generalmente diseñadas para liberar fármacos con

alta a moderada solubilidad acuosa. Cuando estos sistemas son expuestos a ambientes acuosos, la diferencia de presión osmótica dentro del dispositivo y el ambiente atrae agua a través de la membrana semipermeable. La entrada de agua al sistema incrementa la presión hidrostática interior que conduce a la salida de una solución saturada de fármaco a través del orificio pequeño. Debido a la estructura simple y alta eficiencia, las BOEs son los dispositivos osmóticos comercialmente más importantes y se han registrado más de 240 patentes.

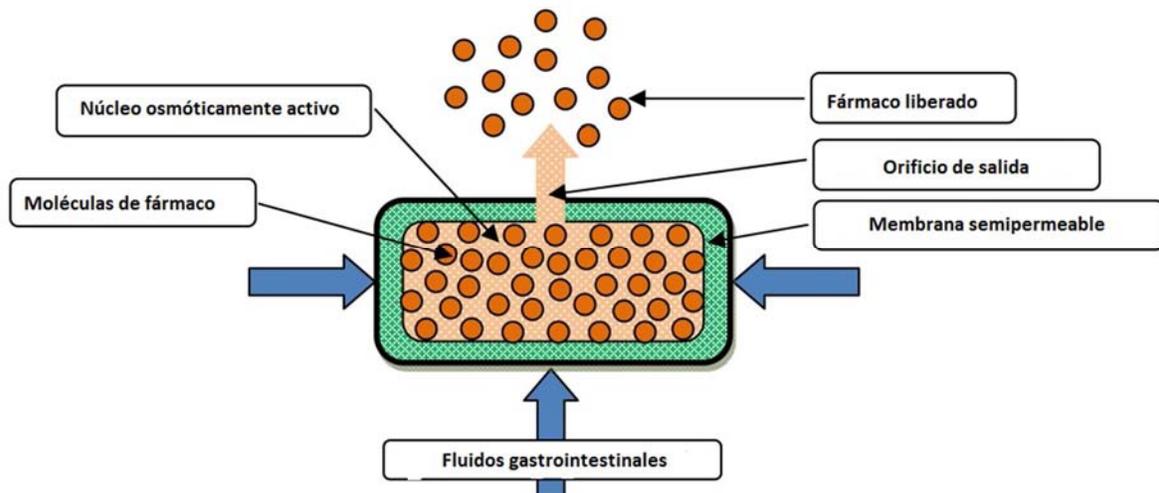


Figura 4. Esquema de una tableta osmótica elemental.

3.9.2 Bomba osmótica push-pull

Este tipo de sistemas puede ser empleado para la liberación de fármacos que tienen extremos de solubilidad. Como se observa en la figura, consta de una tableta bicapa recubierta con una membrana semipermeable. El fármaco con los agentes osmóticos se encuentra presente en el compartimiento superior, mientras que en el compartimiento inferior consiste de agentes poliméricos osmóticos.¹⁷

El compartimiento del fármaco está conectado al exterior a través de un orificio de liberación. Después de que la tableta se pone en contacto con el ambiente acuoso, la capa de agente osmótico polimérico se hincha y empuja a la capa de fármaco, y así se libera el fármaco en forma de una fina dispersión a través del orificio.¹⁸ (Figura 5).

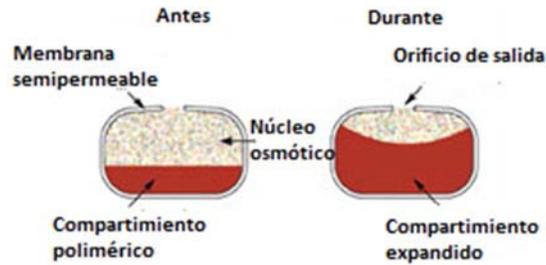


Figura 5. Esquema de una tableta osmótica push-pull.

3.9.3 Bomba osmótica con segunda cámara no expandible

Este tipo de dispositivo consiste de dos cámaras rígidas, la primera cámara contiene al fármaco, la segunda cámara contiene al agente osmótico. Cuando el agua entra en contacto con la tableta ingresa a través de la membrana semipermeable a las cámaras. La solución saturada de fármaco formada en la primera cámara pasa a través de un orificio a la segunda cámara donde se mezcla con la solución de agente osmótico antes de salir a través del orificio de salida. La segunda cámara es usada para diluir la solución de fármaco que abandona el dispositivo. Esto es útil porque en algunos casos si el fármaco abandona el dispositivo como solución saturada puede irritar el tracto gastrointestinal.

3.9.4 Bomba osmótica de membrana microporosa

Se han desarrollado tabletas osmóticas en las cuales los orificios de salida se forman por la incorporación de un componente soluble en el recubrimiento entérico. Cuando la tableta entra en contacto con el ambiente acuoso, el componente soluble en agua se disuelve, y el sistema se convierte en una bomba osmótica. El agua difunde al interior del núcleo a través de la membrana microporosa, se genera un gradiente osmótico y de esta manera se controla la liberación del fármaco.²⁰

La velocidad de liberación de fármaco de este tipo de sistemas depende del grosor de la membrana, la cantidad de componentes solubles en el recubrimiento, la solubilidad del fármaco en el núcleo de la tableta y de la diferencia de presión

osmótica a través de la membrana, pero es independiente del pH y de la agitación del medio de liberación.²¹ (Figura 6)

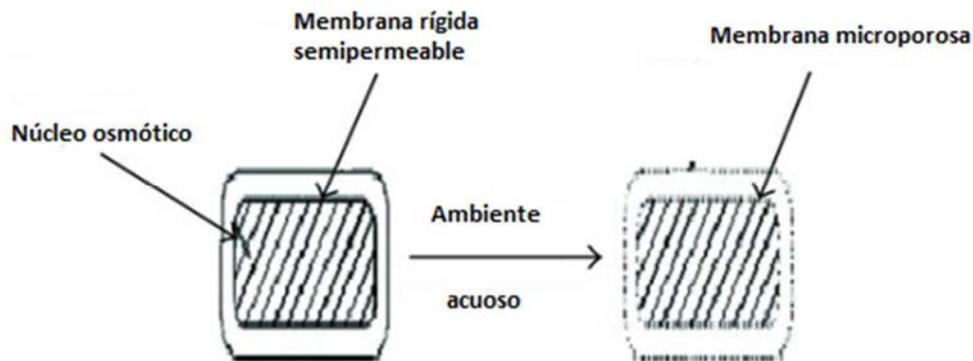


Figura 6. Esquema de una tableta osmótica con membrana microporosa.

3.9.5 Sistema OROS-CT (Dirigido al colon)

El sistema OROS-CT es usado como una formulación 1- o 2 veces-al día para la liberación de fármacos dirigido al colon. El sistema OROS-CT puede ser una unidad osmótica sencilla o puede comprender de cinco a seis unidades osmóticas push-pull que se encuentran dentro de una cápsula de gelatina dura. Después de entrar en contacto con los fluidos gastrointestinales, la cápsula de gelatina se disuelve y el recubrimiento entérico evita la entrada de fluidos del estómago al sistema. Cuando el sistema entra al intestino delgado, el recubrimiento entérico se disuelve y el agua es embebida dentro del núcleo causando que el compartimiento de empuje se hinche. Con el fin de mejorar la distribución del principio activo en el colon, pueden fabricarse sistemas con múltiples unidades individuales contenidas en una cápsula de gelatina dura que se disuelve rápidamente en el estómago. De este modo, pueden quedar repartidos varios dispositivos a lo largo del colon.²² (Figura 7)

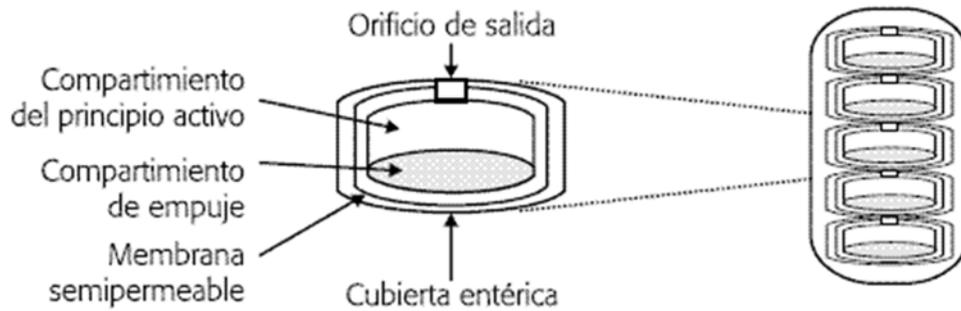


Figura 7. Esquema de una tableta osmótica OROS-CT

3.9.6 Sistema de liberación retardado multiparticulado

Este sistema consiste de pellets que contienen al fármaco y un agente osmótico, los cuales están recubiertos con una membrana semipermeable. Cuando este sistema entra en contacto con el ambiente acuoso, el agua penetra en el núcleo y forma una solución saturada de los componentes solubles. La diferencia de presión osmótica empujan al fármaco a través de los poros de la membrana, la cinética de liberación es de orden cero. El tiempo de latencia y la velocidad de disolución son dependientes del nivel y composición del recubrimiento, así como del medio de disolución.²³ (Figura 8).

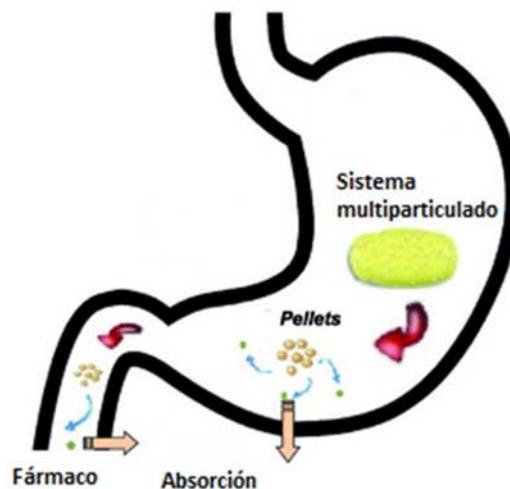


Figura 8. Esquema de un sistema de liberación retardado multiparticulado.

3.9.7 Tableta osmótica de sándwich

Una tableta osmótica de sándwich consiste de una capa media de empuje y dos capas de fármaco unidas por los extremos, la tableta se encuentra cubierta por una membrana semipermeable. Como se observa en la figura 9, ambas capas de fármacos están conectadas al exterior a través de dos orificios de salida, uno en cada lado. Después de entrar en contacto con el ambiente acuoso, la capa media de empuje que contiene agentes hinchables se expande y el fármaco es liberado a través de los orificios. La ventaja con este tipo de sistema es que el fármaco es liberado a través de los dos orificios situados en lados opuestos de las tabletas.²⁴

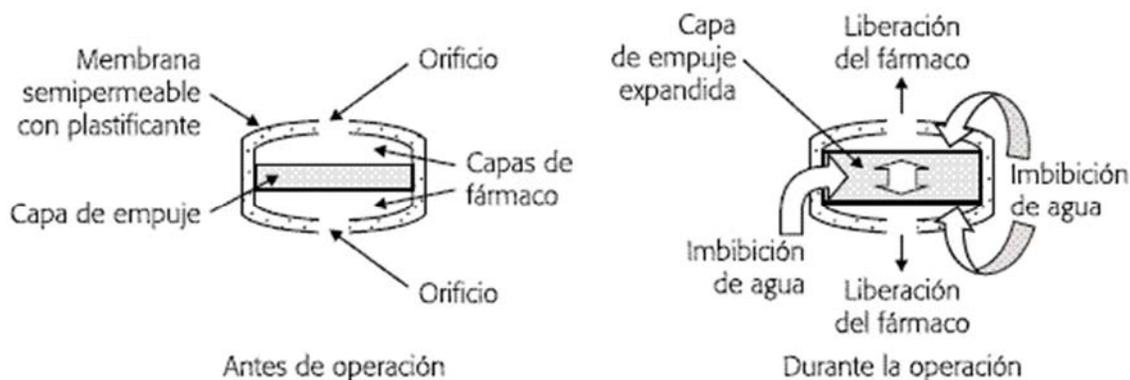


Figura 9. Esquema de una tableta osmótica tipo sándwich.

3.9.8 Sistema osmótico líquido (L-OROS)

Los sistemas de liberación líquida OROS están diseñados para liberar fármacos como formulaciones líquidas y combinar los beneficios de liberación extendida con alta biodisponibilidad. La figura muestra el diagrama en sección transversal del sistema de liberación L-OROS SOFTCAP antes y durante la operación. Estos sistemas son adecuados para la liberación controlada de formulaciones líquidas de fármacos incluyendo formulaciones lipofílicas auto-emulsificantes. La formulación líquida de fármaco está presente en una cápsula de gelatina blanda, que se encuentra rodeada con una capa de barrera, una capa osmótica y la membrana que controla la velocidad de liberación. Se forma un orificio de salida a través de las tres capas. Cuando el sistema está en contacto con el ambiente

acuoso, el agua permea a través de la membrana semipermeable y activa la capa osmótica. La expansión de la capa osmótica resulta en el aumento de la presión hidrostática dentro del sistema, forzando a la formulación líquida salir a través del orificio de salida de la cubierta de la cápsula.²⁵ (Figura 10).

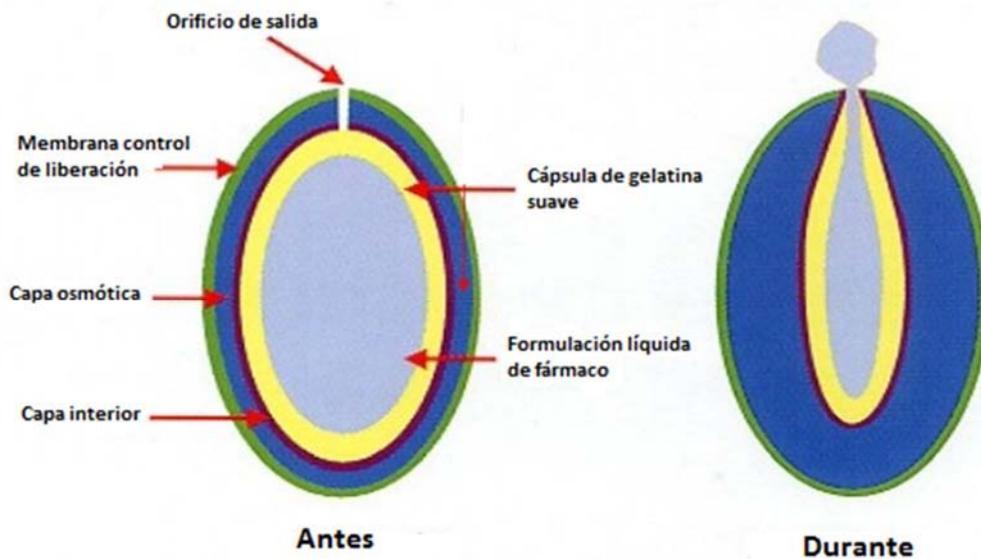


Figura 10. Esquema de un sistema osmótico líquido L-OROS

3.10 Diclofenaco sódico en sistemas osmóticos

Los investigadores Meena Rani y Brahmeshwar Mishra²⁶, realizaron un estudio para comparar la liberación de diclofenaco sódico a partir de matrices elaboradas por compresión directa (FM), matrices hinchables (OM) y tabletas osmóticas elementales (OP).

Las formulaciones empleadas fueron las siguientes:

Tabla 5. Composición de las matrices elaboradas por compresión directa (FM), matrices hinchables (OM) y tabletas osmóticas (OP), con 100 mg de diclofenaco sódico por tableta.

Excipiente	FM1 (%)	FM2 (%)	OM1 (%)	OM2 (%)	OP1 (%)	OP2 (%)
Diclofenaco sódico	33.3	33.3	33.3	33.3	33.3	33.3
HPMC	66.7	33.3	66.7	66.7		
Etilcelulosa		33.3				
Cloruro de potasio					20.0	13.3
Bicarbonato de potasio						8.3
Celulosa microcristalina					40.6	39.0
Lauril sulfato de sodio					4.0	4.0
Talco					2.1	2.1

Se realizaron las pruebas de disolución de cada uno de los sistemas propuestos y se obtuvieron los siguientes resultados:

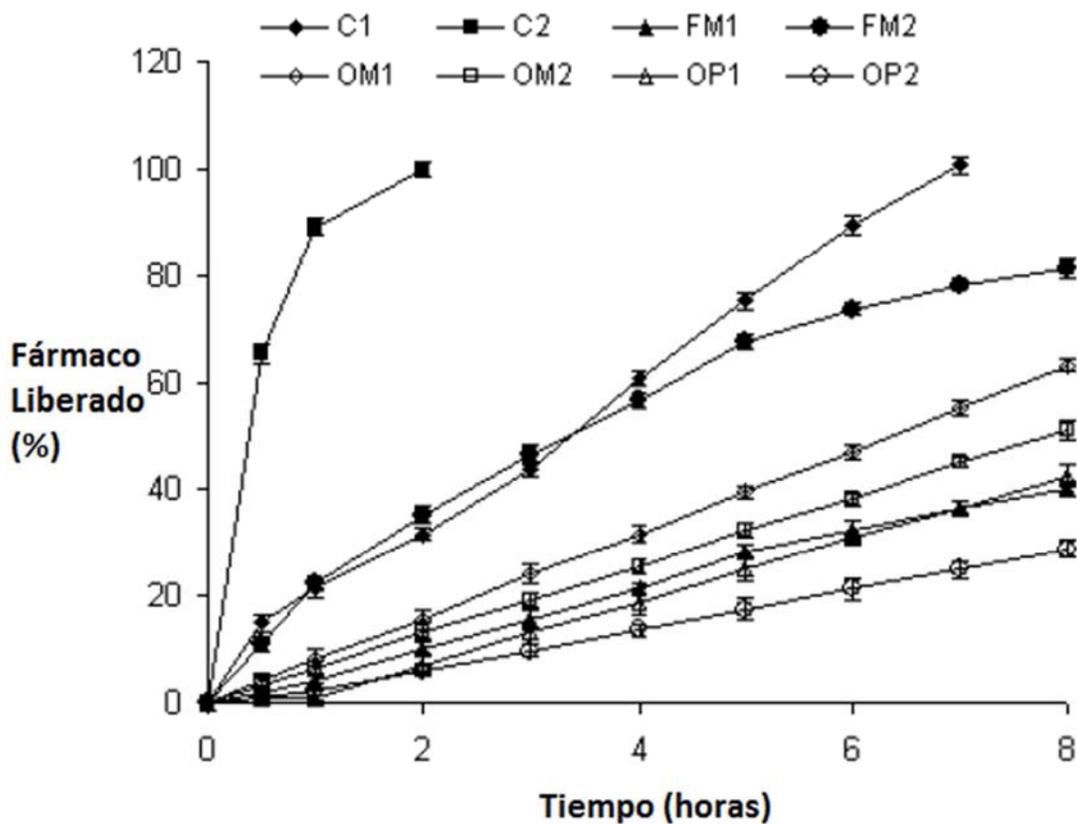


Figura 11. Resultados de las pruebas de disolución de las matrices elaboradas por compresión directa (FM), matrices hinchables (OM) y tabletas osmóticas (OP).

Este trabajo es un antecedente que muestra que el diclofenaco sódico posee las características fisicoquímicas adecuadas para ser formulado en sistemas de liberación prolongada, como lo son los sistemas osmóticos.

4. DICLOFENACO SÓDICO

4.1 Generalidades

Nombre IUPAC: [2[2,6 diclorofenil] amino] fenil] acetato de sodio.²⁷

CAS: 15307-79-6

Estructura química

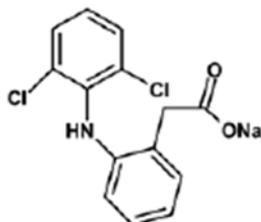


Figura 12. Molécula de diclofenaco sódico.

Fórmula condensada: $C_{14}H_{10}Cl_2N.NaO_2$

Descripción: Polvo de color blanco opaco, inodoro.²⁷

Peso molecular: 318.13 g/mol.

Propiedades fisicoquímicas:

Punto de fusión: 283-285 °C.

pKa: 3.80 a 25 °C²⁸

log P (n-octanol/agua): 4.40²⁸

Solubilidad

Tabla 6. Solubilidad del diclofenaco sódico²⁹

pH	Medio	Solubilidad (mg/mL) (23 ± 2 °C)
1.2	0.1 N HCl	0.0012
2.0	0.01 N HCl	0.0017
3.0	0.001 N HCl	0.28
4.1	Buffer de acetatos	0.0033
4.5	Buffer de acetatos	0.0036
5.5	Buffer de acetatos	0.036
5.8	Buffer de fosfatos	0.14

6.0	Buffer de fosfatos	0.15
6.8	Buffer de fosfatos	0.67
7.0	Buffer de fosfatos	1.36
7.4	Buffer de fosfatos	5.15
7.8	Buffer de fosfatos	12.00
8.0	Buffer de fosfatos	12.14
	Agua	0.00482

4.2 Farmacología

El diclofenaco sódico es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que puede administrarse por vía oral con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y en ocasiones como antipirético.

Sus indicaciones clínicas son el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante.

Los mecanismos exactos no se han establecido claramente, pero muchas de las acciones parecen estar asociadas principalmente con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, las cuales desempeñan un papel importante en la aparición de la inflamación, el dolor y la fiebre.³⁰

El diclofenaco inhibe la enzima ciclooxigenasa (COX), responsable de la síntesis de prostaglandinas, como la PGF_2 y la PGE_2 a partir de ácido araquidónico que se desprende por acción de la fosfolipasa A2, desde los fosfolípidos de membrana.

Se han descrito al menos dos isoformas de las COX, una denominada ciclooxigenasa-1 o COX-1 descrita como la responsable de la biosíntesis de prostaglandinas importantes en la homeostasis de ciertas funciones fisiológicas como la citoprotección, principalmente en el tracto gastrointestinal, o en la regulación del flujo sanguíneo renal, y la ciclooxigenasa-2 o COX-2 que es inducida como respuesta a un daño tisular o estímulo inflamatorio.

El diclofenaco inhibe tanto la isoenzima COX-1 como la COX-2. La inhibición de COX-1 también disminuye la producción de prostaglandinas del epitelio del estómago, haciéndolo mucho más vulnerable a la corrosión por los ácidos gástricos, siendo éste el principal efecto secundario del diclofenaco.³¹

4.3 Farmacocinética

Absorción y Permeabilidad

El diclofenaco se absorbe 100% después de una administración oral.³² Solo el 60% de fármaco alcanza la circulación sistémica debido al metabolismo del primer paso.³³ Los niveles máximos en plasma generalmente se obtienen después de 0.33 – 2 horas.³⁴ Para tabletas de diclofenaco sódico con recubrimiento entérico, el fármaco es liberado una vez que la tableta alcanza el duodeno, con absorción rápida subsecuente.³⁵ La absorción del diclofenaco ocurre a lo largo del tracto gastrointestinal.

Los alimentos no tienen un efecto significativo en el grado de absorción oral del diclofenaco sódico.³⁶

La absorción completa y rápida del diclofenaco a través de la membrana intestinal sugiere una alta permeabilidad.³⁷

Distribución

El volumen aparente de distribución es de 1.4 L/kg para el diclofenaco sódico.³⁸ Se sabe que el diclofenaco que alcanza la circulación se encuentra unido en un 99% a proteínas, especialmente a la albúmina.⁴⁰ Sin embargo, esta unión ha sido descrita como farmacocinéticamente insignificante debido a la rápida asociación-disociación del diclofenaco a la albúmina, por lo que el fármaco es capaz de disociarse y permear a través de la membrana vascular a los tejidos.⁴¹

Metabolismo

El diclofenaco sufre biotransformación hepática extensiva, incluyendo hidroxilaciones aromáticas y conjugaciones.⁴² Se han identificado cinco metabolitos del diclofenaco.⁴³ Un metabolito tiene una actividad farmacológica muy débil.⁴⁴

Eliminación

Aproximadamente 65% del diclofenaco es excretado en la orina, en gran parte como metabolitos, y 35% en bilis como como conjugados de diclofenaco sin alterar y metabolitos.⁴⁵ Muy poco fármaco es eliminado en su forma inalterada en la orina.⁴⁶ El tiempo de vida media del diclofenaco sin alterar es aproximadamente de 2horas.⁴⁷

4.4 Efectos adversos

El riesgo de efectos adversos potencialmente serios debe ser considerado en pacientes que reciben terapia crónica con diclofenaco.

El diclofenaco tiene efectos adversos principalmente por su mecanismo de acción, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, que es mediada a través de las isoenzimas COX-1 y COX-2.

Las reacciones adversas más comunes producidas por los antiinflamatorios no esteroideos son afecciones gastrointestinales, dermatológicas y del sistema nervioso central.

Las alteraciones gastrointestinales incluyen molestia y dolor epigástrico o abdominal, náusea, diarrea, vómito y flatulencia. El diclofenaco rara vez produce ulceraciones gástricas y duodenales con sangrado, úlceras pépticas con perforación y diarrea con sangre.

Dentro de los efectos adversos dermatológicos se encuentran las reacciones de resolución espontánea, como exantemas o prurito. Entre las reacciones más graves atribuidas al diclofenaco se encuentran las dermatitis ampollosa y el eritema multiforme.

En ocasiones la ingesta de diclofenaco puede afectar el sistema nervioso central ocasionando cefalea, mareo o vértigo. En casos aislados, se pueden producir trastornos de la sensibilidad, inclusive parestesias, trastornos de la memoria, desorientación, insomnio, irritabilidad, convulsiones, depresión, ansiedad, pesadillas, temblor, reacciones psicóticas, meningitis aséptica.⁴⁹

5. Monografía de los excipientes

5.1 Microcelac 100⁵⁰

En la industria farmacéutica, la lactosa es uno de los excipientes más empleados; sin embargo, como otros excipientes, la lactosa puede no ser adecuada para compresión directa sin modificaciones debido a su pobre flujo y propiedades de compactación.

Alfa-lactosa monohidrato y celulosa microcristalina son excipientes funcionales usados en formas farmacéuticas sólidas de administración oral. Ambos son derivados naturales y usados comúnmente en la industria farmacéutica, ya sea individualmente o en combinación. Para desarrollar un desempeño sinérgico funcional, tales como una mayor compactabilidad y mayor flujo, la alfa-lactosa monohidrato y la celulosa microcristalina se sometieron a un proceso de “co-spray-dry”, creando un sistema monoparticular que tiene dos mecanismos de compactación, fractura por fragilidad y deformación plástica, dentro de las partículas individuales. Microcelac® 100, provee el flujo y las propiedades de compactación deseadas para la elaboración de tabletas por compresión directa.

Microcelac® 100 está compuesto de un 75% de alfa-lactosa monohidrato y un 25% de celulosa microcristalina, en el que ambos mantienen sus identidades químicas individuales.

Aplicaciones

Microcelac® 100 está diseñado para compresión directa y puede ser aplicado al desarrollo de otros procesos como granulación por vía seca y llenado de cápsulas. En comparación con una mezcla de los componentes individuales, Microcelac® 100 provee una compactación aumentada y un flujo superior. Estos atributos mejoran el mezclado y disminuyen la variabilidad de contenido del principio activo de mezclas simples de polvos. Al aumentar las características del mezclado, Microcelac® 100 es ideal para formulaciones de dosis baja donde la uniformidad de contenido del principio activo es crítica. Las excelentes propiedades de

compactación incrementan la dureza de las tabletas, lo que lo hace ideal para formulaciones de dosis altas.

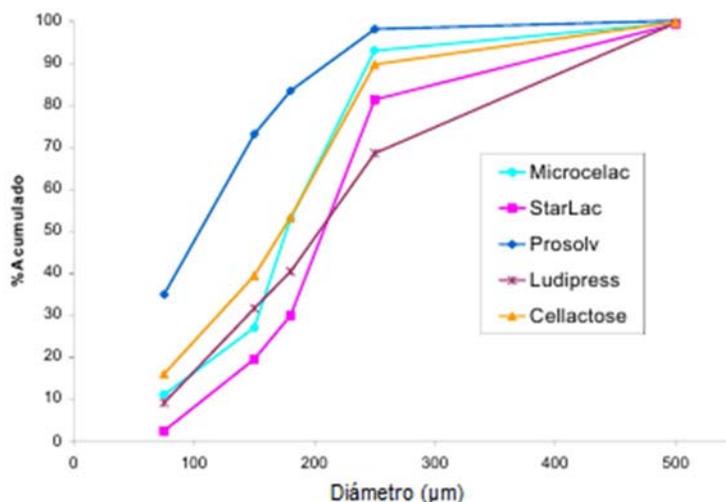


Figura 13. Distribución de tamaño de partícula de diversos excipientes.⁵¹

Tabla 7. Distribución de tamaño de partícula de distintos diluentes.

Diluyente aglutinante	Diámetro geométrico 50%	Diámetro al 84%	σ_{geo}
Prosolv HD90	96	184	88
Ludipress	208	336	128
Cellactose 80	176	244	68
Microcelac 100	176	236	60
StarLac	208	244	36

Micrografía electrónica de barrido⁵¹

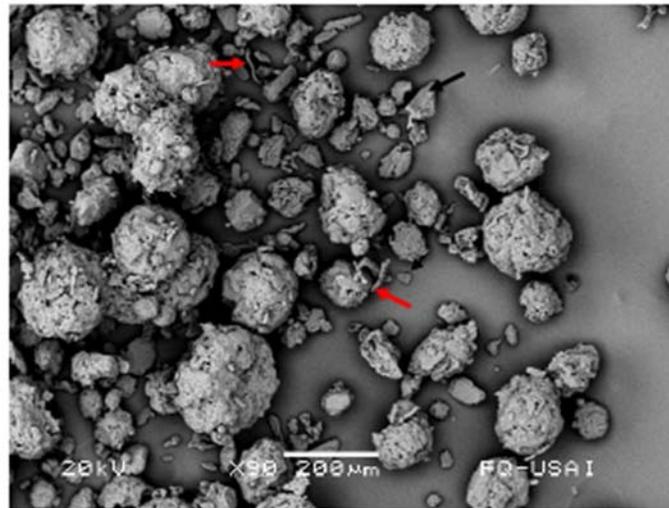


Figura 14. Micrografía electrónica del Microcelac 100

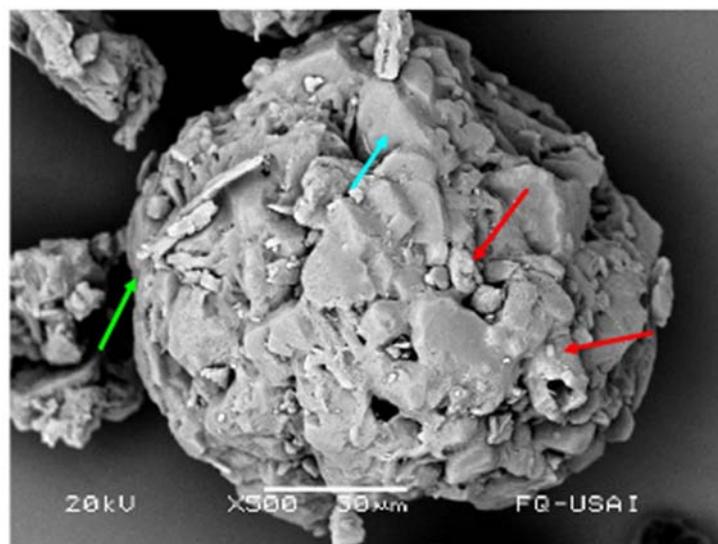


Figura 15. Micrografía electrónica del Microcelac 100

Microcelac® 100 tiene una forma casi esférica debido al proceso de manufactura de “co-spray-dry”. La morfología general de Microcelac® 100 reduce la segregación de la mezcla y mejora la uniformidad de contenido del producto.

Flujo

Microcelac® 100 exhibió un mejor flujo comparado con una mezcla física elaborada con lactosa spray-dried y celulosa microcristalina. La mezcla física de los excipientes individuales mostró una variación de flujo mayor comparada con Microcelac® 100.

El flujo también puede ser descrito por el índice de Hausner, el índice de Carr o el ángulo de reposo. Un índice de Hausner por debajo de 1.25 o un índice de Carr por debajo de 20 indican que los polvos fluyen libremente.

Un ángulo de reposo entre 31-35° describe un buen flujo, y en general, empeora con ángulos mayores. La tabla muestra los datos de flujo de Microcelac® 100, indicando un flujo excelente.

Tabla 8. Datos de flujo de Microcelac® 100.

Microcelac® 100	Ángulo de reposo (°)	Densidad aparente (g/L)	Densidad compactada (g/L)	índice de Hausner	Índice de Carr
Información del proveedor	34	460	580	1.26	20.69
Datos experimentales ⁵¹	50.8	511	583	1.14	11

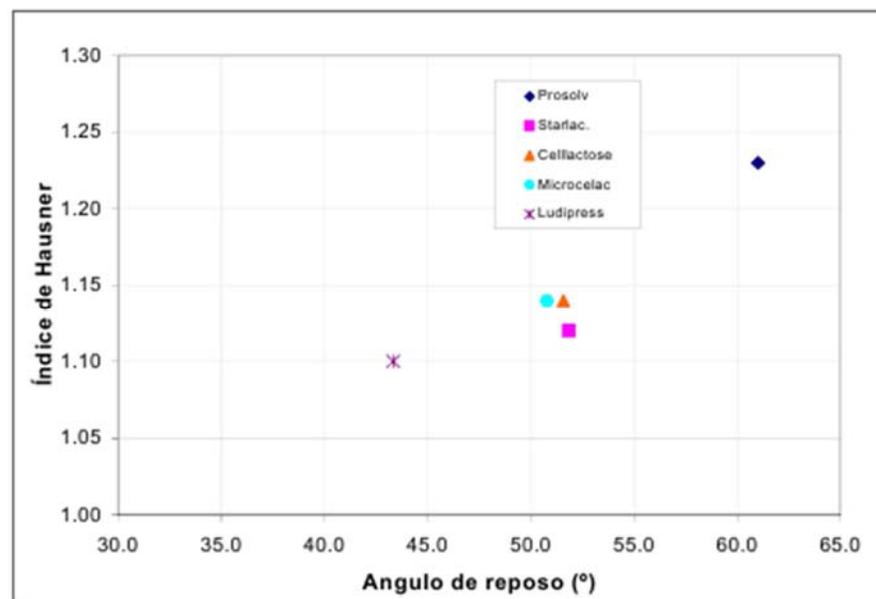


Figura 16. Relación entre el índice de Hausner y el ángulo de reposo de diversos excipientes.

Compactabilidad y friabilidad

La dureza de las tabletas puede ser aumentada al emplear Microcelac® 100. Los resultados muestran que la compactabilidad de Microcelac® 100 es superior a una mezcla física de los componentes individuales en la misma proporción.

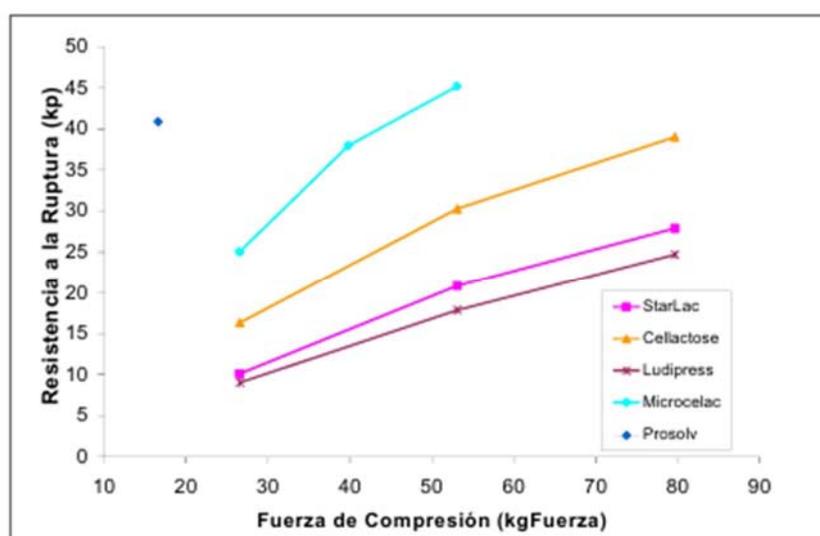


Figura 17. Relación de la resistencia a la ruptura respecto a la fuerza de compresión de diversos excipientes. ⁵¹

Debido a la excelente compactabilidad, se obtienen tabletas con baja friabilidad (<1%).

5.2 Cloruro de sodio ⁵²

Nombre químico y número de registro CAS.

Cloruro de sodio [7647-14-5]

Fórmula empírica y peso molecular

NaCl 58.44 g/mol

Categoría Funcional

Diluyente de tabletas y cápsulas; agente de tonicidad

Aplicaciones Farmacéuticas y Tecnológicas

El cloruro de sodio ha sido utilizado como un agente canalizador y como agente osmótico en los núcleos de las tabletas de liberación controlada. El NaCl ha sido usado como modificador de la porosidad en recubrimientos de tabletas, y para controlar la liberación de fármaco de microcápsulas.

Descripción

El cloruro de sodio se presenta como un polvo de cristales blancos o cristales sin color, tiene un sabor salino. La red cristalina es una estructura cúbica. El cloruro de sodio no contiene agua de cristalización, sin embargo, debajo de los 0° C, la sal puede cristalizar como un dihidrato.

Propiedades fisicoquímicas

Acidez/alcalinidad: pH = 6.7-7.3 (solución acuosa saturada).

Ángulo de reposo: 38° para cristales cúbicos

Punto de ebullición: 1413 °C

Punto de fusión: 804 °C

Compresibilidad: Con polvo de cloruro de sodio de menos de 30 µm de tamaño de partícula, las tabletas son formadas por deformación plástica; por encima de este tamaño, ocurre deformación plástica y fractura.

Densidad: 2.17 g/cm³; 1.20 g/cm³ para una solución acuosa saturada.

Densidad (aparente): 0.93 g/cm³

Densidad (compactada): 1.09 g/cm³

Tabla 9. Solubilidad del cloruro de sodio.

Solvente	Solubilidad a 20 °C
Etanol	Ligeramente soluble

Etanol (95%)	1 en 250
Glicerina	1 en 10
Agua	1 en 2.8 1 en 2.6 a 100 °C

5.3 Estearato de magnesio ⁵²

Nombre químico y número de registro CAS

Sal del ácido octadecanoico de magnesio [557-04-0]

Fórmula empírica y peso molecular

$C_{36}H_{70}MgO_4$ 591.24 g/mol

Fórmula estructural

$[CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Mg$

Categoría funcional

Lubricante de tabletas y cápsulas

Aplicaciones Farmacéuticas y tecnológicas

El estearato de magnesio es ampliamente usado en cosméticos, alimentos y formulaciones farmacéuticas. Es usado como lubricante en la elaboración de cápsulas y tabletas a concentraciones entre 0.25% y 5.0% m/m.

Descripción

El estearato de magnesio es un muy fino, blanco, precipitado o molido, polvo impalpable de baja densidad aparente, que tiene un olor débil de ácido esteárico y un sabor característico. El polvo es graso al tacto y fácilmente se adhiere a la piel.

Propiedades fisicoquímicas

Densidad (aparente): 0.159 g/cm³

Densidad (compactada): 0.286 g/cm³

Densidad (verdadera): 1.092 g/cm³

Fluidez: Flujo pobre, polvo cohesivo.

Rango de fusión: 117-150 °C (muestras comerciales).

Solubilidad: Prácticamente insoluble en etanol, etanol (95%), éter y agua; ligeramente soluble en benceno tibio y etanol tibio (95%).

5.4 Talco ⁵²

Nombre químico y número de registro CAS

Talco [14807-96-6]

Fórmula empírica y peso molecular

El talco es un purificado, hidratado, silicato de magnesio aproximado a la fórmula $Mg_6(Si_2O_5)_4(OH)_4$. Puede contener pequeñas cantidades de silicato de aluminio y hierro.

Categoría funcional

Deslizante; diluyente de tabletas y cápsulas; lubricante de tabletas y cápsulas.

Aplicaciones Farmacéuticas y Tecnológicas

El talco una vez fue ampliamente utilizado en formulaciones sólidas de dosificación oral como lubricante y diluyente, sin embargo, aún es comúnmente usado.

El talco es también usado como lubricante en formulaciones de tabletas; en un nuevo polvo para recubrimiento de pellets de liberación extendida; y como un adsorbente.

Descripción

El talco es un muy fino, blanco a blanco-grisáceo, inodoro, impalpable, untuoso, polvo cristalino. Se adhiere fácilmente a la piel, es suave al tacto y libre de granos de arena.

Propiedades fisicoquímicas

Acidez/alcalinidad: pH = 7-10 para una dispersión acuosa al 20% m/v

Contenido de humedad: El talco absorbe cantidades insignificantes de agua a 25 °C y humedades relativas superiores a 90%.

Solubilidad: Prácticamente insoluble en ácidos y bases diluidas, solventes orgánicos, y agua.

Ángulo de reposo: 44°

5.5 Etilcelulosa ⁵²

Nombre químico y número de registro CAS

Éter de etilcelulosa [9004-57-3]

Fórmula empírica y peso molecular

La etilcelulosa está parcialmente etoxilada. La etilcelulosa con sustitución completa de etoxilo (DS=3) es $C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)_n C_{12}H_{23}O_5$ donde n puede variar para proveer una amplia variedad de pesos moleculares. La etilcelulosa, un etil éter de celulosa, es una cadena larga de polímero de unidades de β -anhidroglucosa unidas a través de enlaces acetales.

Fórmula estructural

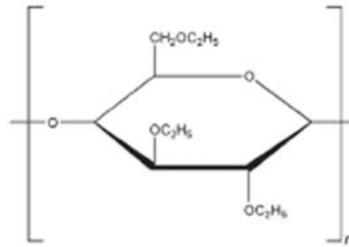


Figura 18. Fórmula estructural de la etilcelulosa

Categoría funcional

Agente de recubrimiento; agente saborizante; diluyente de tabletas; agente viscosante.

Aplicaciones Farmacéuticas y Tecnológicas

La etilcelulosa es ampliamente usada en formulaciones farmacéuticas orales y tópicas.

El principal uso de la etilcelulosa en formulaciones orales es como agente de recubrimiento hidrofóbico para tabletas y gránulos. Los recubrimientos de etilcelulosa son usados para modificar la velocidad de liberación de fármaco, para enmascarar sabores desagradables, o para mejorar la estabilidad de una formulación; por ejemplo, donde los gránulos son recubiertos con etilcelulosa para inhibir la oxidación.

La etilcelulosa, disuelta en un solvente orgánico o mezcla de solventes, puede ser usada para producir películas insolubles en agua. Los grados más viscosos de etilcelulosa tienden a producir películas más fuertes y durables. Las películas de etilcelulosa pueden ser modificadas para alterar su solubilidad por la adición de hipromelosa o un plastificante. La liberación de fármaco a través de las formas recubiertas con etilcelulosa puede ser controlada por difusión a través de la película de recubrimiento.

Descripción

La etilcelulosa es un polvo blanco, sin sabor, de flujo libre.

Propiedades fisicoquímicas

Densidad: 0.4 g/cm³

Temperatura de transición vítrea: 129-133 °C

Contenido de humedad: La etilcelulosa absorbe una pequeña cantidad de agua del aire, pero se evapora fácilmente.

Solubilidad: la etilcelulosa es prácticamente insoluble en glicerina, propilenglicol, y agua. La etilcelulosa que contiene menos de 46.5% de grupos etoxilo es soluble en cloroformo, metilacetato, y tetrahidrofurano, y en mezclas de hidrocarburos aromáticos con etanol (95%). La etilcelulosa que contiene no menos de 46.5% de grupos etoxilo es soluble en cloroformo, etanol (95%), etilacetato, metanol y tolueno.

Viscosidad: La viscosidad de la etilcelulosa es medida típicamente a 25 °C usando una mezcla al 5% m/v de etilcelulosa disuelta en una mezcla de solventes de 80% tolueno:20% etanol (m/m). Grados de etilcelulosa con diferentes viscosidades están disponibles comercialmente. Las cuales son usadas para producir soluciones al 5% m/m en mezclas de solventes orgánicos con viscosidades en el rango de 7 a 100 mPas (7-100 cP).

Tabla 10. Datos de viscosidad de soluciones de distintos grados de etilcelulosa de Ashland.

Grado	Proveedor	Viscosidad de la solución (mPas)
N-7	Ashland	5.6 - 8.0
T-10	Ashland	8.0 – 11.0
N-10	Ashland	8.0 – 11.0
N-14	Ashland	12.0 -16.0
N-22	Ashland	18.0 – 24.0
N-50	Ashland	40.0 – 52.0
N-100	Ashland	80.0 – 105.0

5.6 Copovidona⁵²

Nombre químico y número de registro CAS

Ácido etenil ester acético, polímero con 1-etenil-2-pirrolidinona [25086-89-9]

Fórmula empírica y peso molecular



La proporción de n a m es aproximadamente $n = 1.2m$.

Fórmula estructural

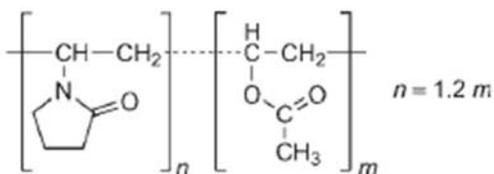


Figura 19. Fórmula estructural de la copovidona

Categoría funcional

Agente formador de película; agente aglutinante.

Aplicaciones Farmacéuticas y Tecnológicas

La copovidona es usada como un aglutinante de tabletas, un agente formador de película, y como parte de un material de matriz usado en formulaciones de liberación controlada. En el tableteado, la copovidona puede ser usada como un aglutinante para compresión directa y para granulación húmeda.

La copovidona es frecuentemente añadida a soluciones de recubrimiento como agente formador de película. Esto provee buena adhesión, elasticidad, y dureza, y puede ser usada como barrera contra la humedad.

Propiedades fisicoquímicas

Densidad verdadera: 0.24 – 0.28 g/cm³

Densidad compactada: 0.35 – 0.45 g/cm³

Temperatura de transición vítrea: 106 °C

Punto de fusión: 140 °C

Solubilidad: solubilidad mayor al 10% en 1,4-butanediol, glicerol, butanol, cloroformo, diclorometano, etanol (95%), metanol, polietilenglicol 400, propan-2-ol, propanol, y agua. Solubilidad menor al 1% en ciclohexano, dietileter, parafina líquida, y pentano.

5.7 Dibutilsebacato ⁵²

Nombre químico y número de registro CAS

Ácido di-n-butil ester decanedioico [109-43-3]

Fórmula empírica y peso molecular

C₁₈H₃₄O₄ 314.47

Fórmula estructural

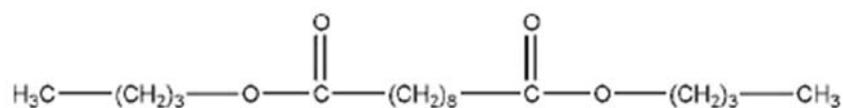


Figura 20. Fórmula del dibutilsebacato

Categoría funcional

Plastificante

Aplicaciones Farmacéuticas y Tecnológicas

El dibutilsebacato es usado en formulaciones farmacéuticas orales como un plastificante para recubrimientos de película de tabletas a concentraciones de 10-

30% de peso de polímero. También es usado como plastificante en tabletas de liberación controlada.

Descripción

El dibutilsebacato es un líquido oleoso, claro, incoloro.

Función

Los plastificantes pueden ser definidos como sustancias de bajo peso molecular, de baja volatilidad, la cual aumenta la flexibilidad de las macromoléculas, produciendo películas que son suaves, más flexibles y a menudo resistentes con un subsecuente mejoramiento en su resistencia a la tensión mecánica.

Propiedades fisicoquímicas

Valor ácido: 0.02

Punto de ebullición: 344 – 349 °C

Punto de fusión: -10 °C

Solubilidad: soluble en etanol (95%), éter, isopropanol, aceite mineral, y tolueno; prácticamente insoluble en agua..

6. Materiales y métodos

6.1 Materias primas

Tabla 11. Excipientes empleados.

	Lote	Proveedor
Diclofenaco sódico	DFS/19080143	Helm de México
Talco simple	130017-M02	Droguería Cosmopolita
Cloruro de sodio	7647-14-S	J.T. Baker
Estearato de Magnesio	190697	F.Q.
Microcelac	90081	Meggle

Fosfato monobásico de potasio	3246-19	J.T. Baker
Hidróxido de sodio	Cas 1310-73-2	Química Alvi
Etilcelulosa N50		Ashland
Copovidona		Ashland
Dibutilsebacato	BCBG9939V	Aldrich
Talco	325-2	Possehl
Estearato de magnesio	C908704A	Ady Farm

6.2 Equipos

Motor "ERWEKA AR 400"

Número de inventario: 599251

Número de serie: 12435



Figura 21. Motor Erweka

Disolutor "Hanson Research SR6"

Número de inventario: 2153770



Figura 22. Disolutor

Agitador "IKA W20" RW20DS1

Número de serie: 06044634



Figura 23. Agitador IKA

Espectrofotómetro Genesys 10S UV-VIS

Número de inventario: 02392862

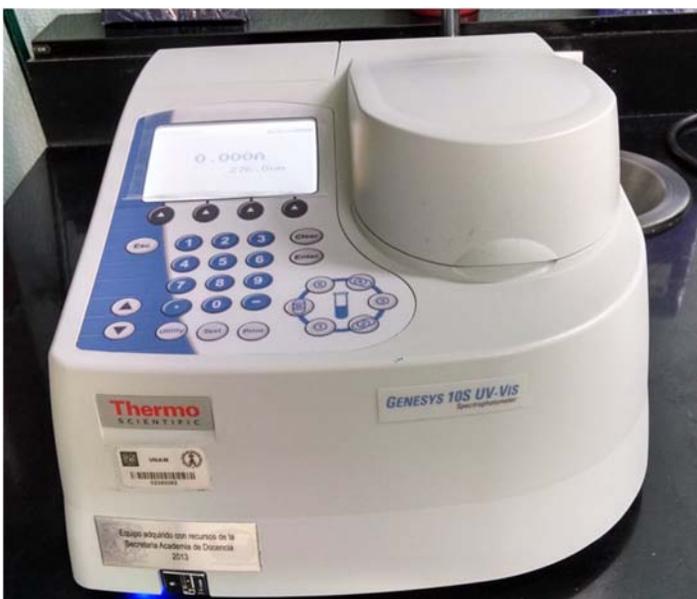


Figura 24. Espectrofotómetro

Potenciómetro ion 510 series

Número de inventario: 02223672

Número de serie: 330319



Figura 25. Potenciómetro

Fragilizador TEMSA

Número de inventario: 213287

Número de serie: 346



Figura 26. Fragilizador

Tableteadora “Piccola”

Número de inventario: 02237401

Número de serie: 356



Durómetro: “Schleuniger”

Número de inventario: 1402718

Número de serie: 112008

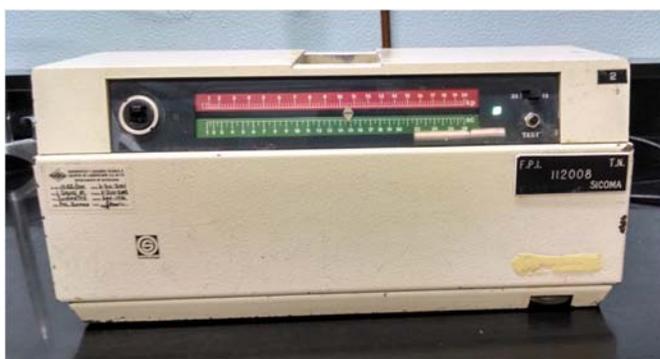


Figura 27. Durómetro

Balanza analítica "Oertling"

Número de inventario: 868473

Número de serie: 895579

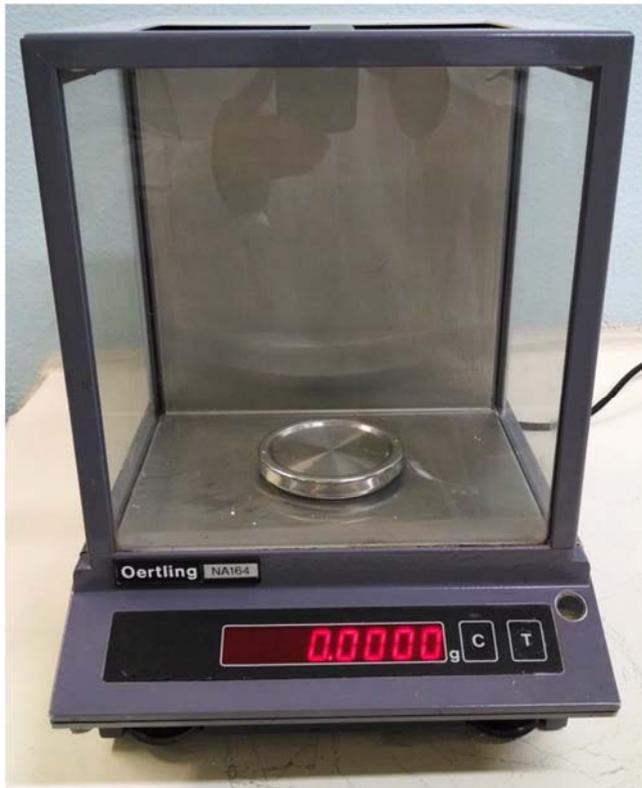


Figura 28. Balanza analítica

Balanza analítica “Metler PK-36”

Número de inventario: 833537

Número de serie: 840660



Figura 29. Balanza analítica “Metler PK-36”

Balanza analítica “Ohaus”

Número de inventario: 2394494

Número de serie: B321364402



Figura 30. Balanza analítica “Ohaus”

Mezclador de pantalón

Número de inventario: 02244622



Figura 31. Mezclador de pantalón

Bombo perforado Vector



Figura 32. Bombo perforado

6.3 Procedimiento experimental

6.3.1 Mezclado

1. Surtido y pesado de materias primas.
2. Tamizado de cada uno de los excipientes, empleando un tamiz de malla No. 20.
3. Empleando un mezclador de pantalón, se mezcla el principio activo y el Microcelac, mediante un mezclado progresivo para lograr la uniformidad de la dosis. Se mezclan fracciones de 50 g de fármaco y Microcelac, por 7 minutos a 25 rpm, hasta agregar todo el principio activo. (Mezcla A).
4. A la mezcla A se le adiciona el cloruro de sodio y se mezcla durante 7 minutos. (Mezcla B).
5. A la mezcla B se le adiciona el estearato de magnesio y el talco. Se mezcla durante 5 minutos a 25 rpm.
6. Se recupera la mezcla final en una bolsa de plástico etiquetada.

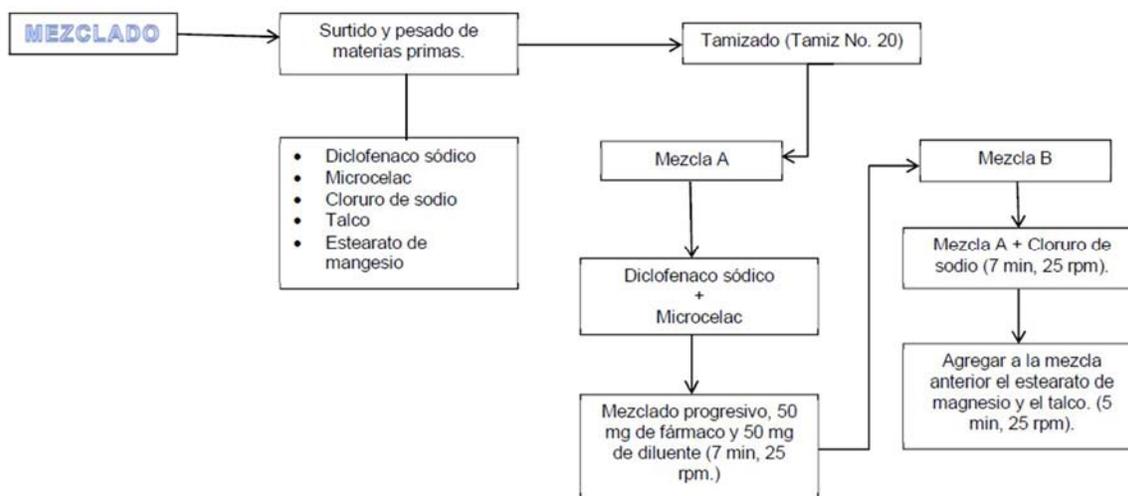


Figura 33. Diagrama de flujo del proceso de mezclado

6.3.2 Compresión

1. Se coloca la mezcla para compresión en la tolva de la tableteadora rotativa.

2. Se ajusta la tableteadora manualmente para obtener tabletas de 400 ± 10 mg de y dureza de 7-10 kP, biconvexas.
3. Se enciende la tableteadora y comienza el proceso de compresión hasta que se termina la mezcla contenida en la tolva de dosificación. Durante el proceso se monitorea la masa y dureza de las tabletas obtenidas.
4. Las tabletas obtenidas se desempolvan. Se toma una muestra de tabletas y se mide la masa, dureza y dimensiones individuales, para obtener los valores promedio del lote. También se determina la friabilidad de las tabletas.

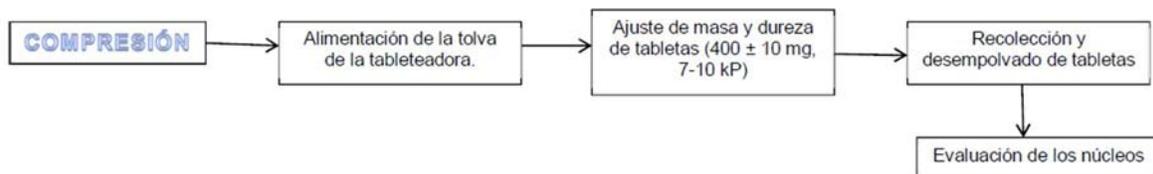


Figura 34. Diagrama de flujo del proceso de compresión.

6.3.3 Preparación de la suspensión de recubrimiento

1. Surtido y pesado de materias primas.
2. En un agitador kitchen se colocan el plasdone S-630, la Etilcelulosa, el talco y el estearato de magnesio y se agita durante 5 minutos.
3. Posteriormente, se agrega el dibutilsebacato gota a gota con agitación y se continúa mezclando durante 3 minutos más.
4. En un vaso de precipitados de 1 L se coloca la mezcla de agua-etanol (10:90) y comienza la agitación con un agitador IKA hasta formar un vortex. Se agrega poco a poco la mezcla preparada en el paso 3, evitando la formación de grumos.
5. Se mantiene la suspensión en agitación durante 45 minutos.

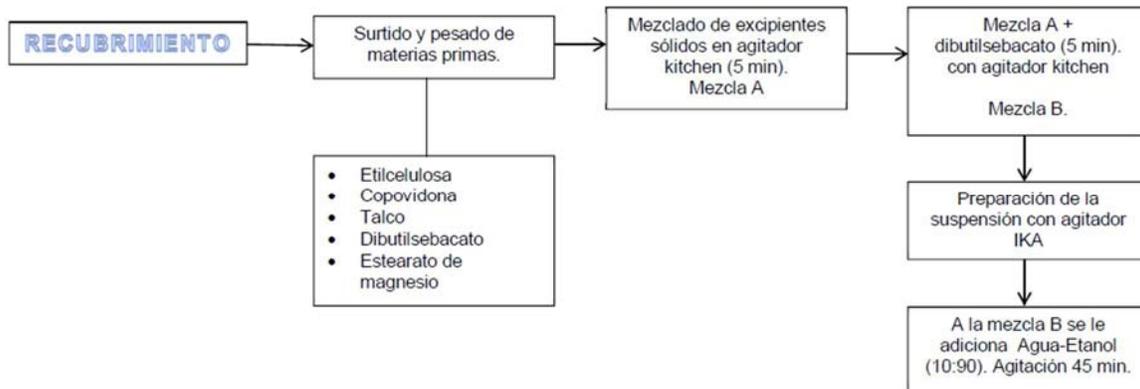


Figura 35. Diagrama de flujo del proceso de elaboración de la suspensión

6.3.4 Proceso de recubrimiento

1. Se colocan 450 g de tabletas de diclofenaco sódico, se agregan 350 g de tabletas placebo de 5 mm para completar la carga del bombo de recubrimiento.
2. Se ajusta la distancia de la boquilla de dispersión al lecho de las tabletas.
3. Comienza el rodamiento intermitente del bombo y comienza la inyección de aire caliente para aumentar la temperatura de los núcleos, al mismo tiempo se inicia la extracción de aire del sistema.
4. Cuando los núcleos alcanzan una temperatura de 40 °C, se activa la rotación del bombo a una velocidad de 10-12 rpm, y se comienza a aplicar la suspensión sobre las tabletas con la ayuda de una bomba peristáltica.
5. Se debe verificar que se aplique aproximadamente una cantidad de 6.0 g/min de suspensión y que el tamaño de gota que llega a las tabletas sea fino y que no se seque por completo antes de alcanzarla.
6. Durante el proceso se deben tomar muestras de tabletas para observar que la capa formada en la tableta sea adecuada, que no se peguen las tabletas, así como para medir la masa que se aumenta con el proceso.
7. Se toman muestras de tabletas cuando se logra un aumento de masa del 3, 6, 9 y 12%.

8. Al alcanzar el 12% se detiene la aplicación de suspensión, se disminuye la velocidad de rotación del bombo hasta que el recubrimiento de las tabletas se seca completamente, posteriormente se detiene el bombo y se extraen las tabletas recubiertas.

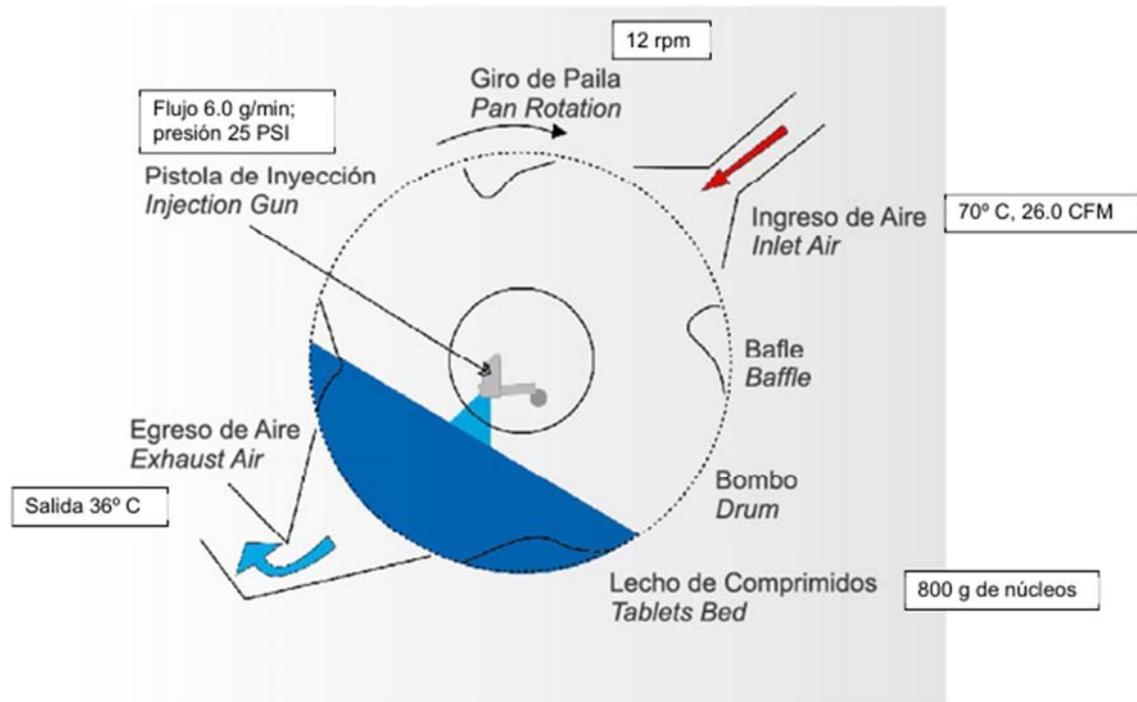


Figura 36. Esquema del proceso de recubrimiento y las variables controladas.

6.3.5 Etapa analítica

Preparación de la solución amortiguadora de fosfato monobásico de potasio (KH_2PO_4) 0.05 M, pH=7.5.

1. Para preparar 1 litro de la disolución amortiguadora, se requiere pesar 6.79 g de KH_2PO_4 y disolver en 900 mL de agua destilada.
2. Al determinar el pH de la disolución con un potenciómetro se obtendrá un pH ácido, por lo que se debe alcalinizar empleando una disolución de NaOH, hasta alcanzar un pH de 7.5.
3. Se vierte la disolución en un matraz volumétrico de 1 L y se agrega agua destilada hasta el aforo.

6.3.6 Elaboración de la curva de calibración

1. Se pesa de la manera más exacta 0.1560 g de diclofenaco sódico empleando una balanza analítica.
2. La muestra se disuelve con una cantidad menor de 25 mL de solución amortiguadora de fosfato monobásico de potasio 0.05 M, pH=7.5.
3. Posteriormente se vierte en un matraz volumétrico de 25 mL y se lleva al aforo con solución amortiguadora.
4. Se obtiene el stock de concentración aproximada de 6240 µg/mL.
5. Se toman alícuotas de 1, 2, 3, 5, y 10 mL de stock, se colocan en distintos matraces volumétricos de 25 mL, y se aforan con solución amortiguadora.
6. Se obtienen las disoluciones de diclofenaco sódico de las siguientes concentraciones: 5, 10, 15, 25 y 50 µg/mL.
7. Se enciende el espectrofotómetro y se ajusta a una longitud de onda de 276 nm. En una celda de cuarzo se agrega una muestra de disolución amortiguadora empleada en la preparación de la curva y se ajusta el blanco.
8. Se mide la absorbancia de cada muestra y se registran los datos.
9. Se realizan tres distintas curvas de calibración empleando muestras de diclofenaco independientes.

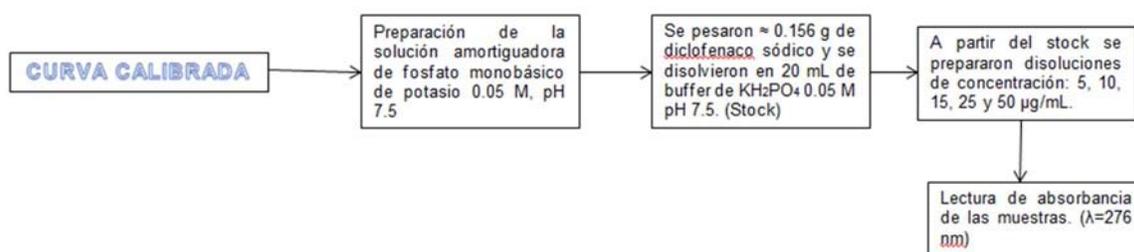


Figura 37. Diagrama de flujo de la elaboración de la curva de calibración.

6.3.7 Pruebas de disolución

Núcleos de diclofenaco sódico

1. En cada vaso de disolutor se colocan 900 mL de disolución amortiguadora de fosfato monobásico de potasio 0.05 M, pH=7.5.
2. Se enciende el baño para que la disolución alcance una temperatura de 37 °C. Se emplea el aparato II (paletas) a una velocidad de 30 rpm.
3. Se coloca 1 tableta de diclofenaco sódico sin recubrimiento en cada vaso del disolutor. Se toman muestras de 5 mL a los tiempos: 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 y 240 min.
4. Se realiza la lectura de cada muestra en el espectrofotómetro a una longitud de 276 nm empleando un blanco de disolución amortiguadora de fosfato monobásico de potasio 0.05 M, pH=7.5, verificando que los valores de absorbencia obtenidos no rebasen los de la curva de calibración, en cuyo caso, se debe de realizar una dilución empleando material volumétrico.
5. Se registran los datos y se analizan.

Tabletas recubiertas

1. En cada vaso de disolutor se colocan 900 mL de disolución amortiguadora de fosfato monobásico de potasio 0.05 M, pH=7.5.
2. Se enciende el baño para que la disolución alcance una temperatura de 37 °C. Se emplea el aparato II (paletas) a una velocidad de 30 rpm.
3. Se colocan 6 tabletas de diclofenaco sódico con cierto aumento de masa y formulación en cada corrida de disolución. Se toman muestras a los tiempos: 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540 y 600 min.
4. Se realiza la lectura de cada muestra en el espectrofotómetro a una longitud de 276 nm empleando un blanco de disolución amortiguadora de fosfato monobásico de potasio 0.05 M, pH=7.5, verificando que los valores de absorbencia obtenidos no rebasen los de la curva de calibración, en cuyo caso, se debe de realizar una dilución empleando material volumétrico.
5. Se registran los datos y se analizan.

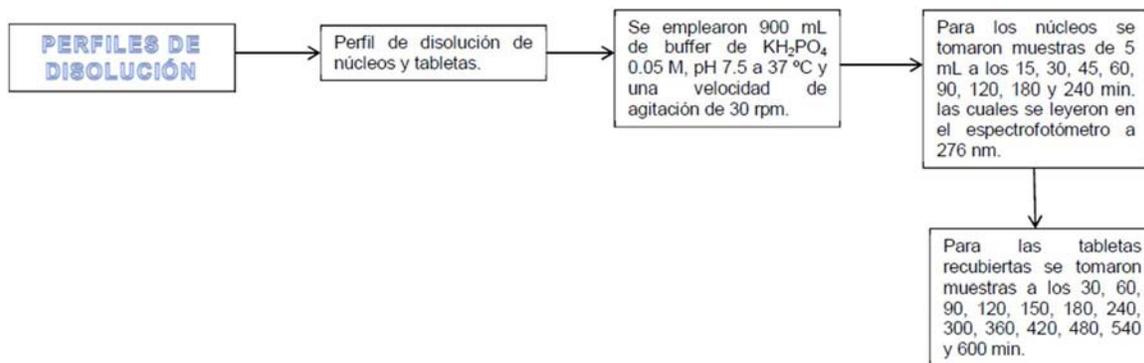


Figura 38. Diagrama de flujo de las pruebas de disolución

7. Diseño experimental

El diseño de experimentos permite lograr una planeación en el desarrollo, conociendo la cantidad y el orden de los componentes de forma planeada y organizada, realizando el menor número de experimentos que arrojen resultados de calidad.

7.1 Formulación de los núcleos osmóticos

La siguiente tabla muestra la formulación de los núcleos osmóticos de diclofenaco sódico:

Tabla 12. Formulación de los núcleos osmóticos de diclofenaco sódico.

Excipiente	%	mg/tableta
Diclofenaco sódico	25.0	100
Microcelac	53.5	214
Cloruro de sodio	20.0	80
Estearato de Magnesio	1.0	4
Talco	0.5	2
Total	100.0	400

Los excipientes empleados en esta formulación fueron seleccionados para poder elaborar núcleos mediante el proceso de compresión directa.

7.2 Formulación de los sistemas de recubrimiento

En la siguiente tabla se muestran la formulación base de los sistemas de recubrimiento empleados en este proyecto.

Tabla 13. Composición base de la suspensión de recubrimiento

Excipiente	F
Etilcelulosa N50	X_1
Copovidona	X_2
Dibutilsebacato	7.4 %
Talco	9.3 %
Estearato de Magnesio	9.3 %
Total	100.0 %

$$X_1 + X_2 = 74\%$$

Para controlar la velocidad de liberación de fármaco se elaboran diversos sistemas de recubrimiento modificando la proporción de etilcelulosa y de copovidona en cada uno, manteniendo la cantidad de los demás excipientes constante.

Con la mezcla de excipientes se realizan suspensiones a una concentración de 20% de sólidos en una mezcla de etanol-agua (9:1).

Empleando la formulación base se seleccionaron los siguientes valores para las variables de estudio.

Tabla 14. Sistemas de recubrimiento elaborados.

Excipiente	F0	F1	F2
Etilcelulosa N50	---	32 %	29 %
Copovidona	---	42 %	45 %
Dibutilsebacato	---	7.4 %	7.4 %
Talco	---	9.3 %	9.3 %
Estearato de Magnesio	---	9.3 %	9.3 %
Total	---	100.0 %	100.0 %

Con cada sistema (F1 y F2) se recubrirán las tabletas hasta lograr un incremento en peso del 9% y 12%, el cual es nuestro indicador del grosor de la membrana.

La hipótesis es que al aumentar la proporción de copovidona en el sistema de recubrimiento, aumente la cantidad de poros y la cantidad de fármaco liberado por lo que la velocidad de liberación aumenta.

Al incrementar el grosor de la membrana, el agua tardará mayor tiempo en ingresar al núcleo y el fármaco tendrá un mayor impedimento para salir del núcleo por lo que el tiempo de latencia aumentará y la velocidad de liberación disminuirá.

8. Resultados y Análisis

Evaluación de los núcleos

Se elaboraron 6 lotes de núcleos de diclofenaco sódico durante el desarrollo de este proyecto. Se tomaron 15 tabletas de cada lote y se midió la masa, dureza y espesor de cada una de ellas.

A continuación se muestran los resultados promedio obtenidos para cada lote.

Resultados de masa de tabletas

Tabla 15. Resultados de masa promedio de los lotes elaborados.

Lote	Promedio (mg)	Desviación estándar	Coefficiente de variación
1	398.2	10.8	3 %
2	406.1	7.2	2 %
3	401.9	6.8	2 %
4	391.7	3.5	1 %
5	386.0	5.8	2 %
6	387.8	4.1	1 %

Resultados de dureza de las tabletas

Tabla 16. Resultados de dureza promedio de los lotes elaborados.

Lote	Promedio (kp)	Desviación estándar	Coefficiente de variación
1	8.69	0.75	8 %
2	10.47	1.17	11 %
3	9.04	1.01	11 %
4	9.41	1.03	11%
5	7.97	0.62	8 %

6	6.53	0.70	11 %
---	------	------	------

Resultados de espesor de tabletas

Tabla 17. Resultados de espesor promedio de los lotes elaborados.

Lote	Espesor (mm)	Desviación estándar	Coefficiente de variación
1	4.31	0.27	6 %
2	4.39	0.03	1 %
3	4.47	0.03	1 %
4	4.32	0.05	1 %
5	4.29	0.01	0.2 %
6	4.59	0.03	1 %

Friabilidad de las tabletas

Tabla 18. Resultados de friabilidad de los lotes elaborados.

Lote	Friabilidad (%)
1	0.14
2	0.43
3	0.25
4	0.05
5	0.42
6	0.2

Analizando los datos, se observa que la masa de las tabletas entre lotes es alrededor de 400 mg, y el coeficiente de variación de masa dentro de cada lote es igual o menor al 3%. El parámetro inicial establecido era obtener tabletas de 400 mg \pm 7% de masa (372 mg- 428 mg), el promedio de cada lote se encuentra dentro de este intervalo.

Sin embargo, la dureza promedio de las tabletas entre lotes es un poco variable, en el intervalo 6.53-10.47 kp, lo que no se ajusta al valor de dureza deseado (7-10 kp). Debido a que el coeficiente de variación obtenido dentro de cada lote es muy grande, esto sugiere que el problema que provoca la variación de la dureza se debe a la mezcla. La variación podría disminuir si se empleara una mezcla de diluentes que mejoraran el flujo y la compresibilidad o si el cloruro de sodio se hubiera molido en vez de usarlo en forma de cristal, además que el diclofenaco sódico no fluía libremente, ya que al emplear una tableteadora rotativa de alta precisión, se esperaba que la variación dentro de un mismo lote fuera mínima.

El espesor promedio de tabletas entre lotes se encuentra en el intervalo 4.29-4.59 mm, a pesar de esto, el coeficiente de variación dentro del lote 1 es de 6%, en el resto es de 1% o menor, sin embargo, el 6% es un valor muy pequeño.

La friabilidad de los diferentes lotes de tabletas es menor a 0.5%, el cual es óptimo para que las tabletas resistan el proceso de recubrimiento.

Analizando los resultados de manera global podemos afirmar que la formulación propuesta es adecuada para la elaboración de núcleos mediante el proceso de compresión directa, ya que permitió obtener 6 lotes de tabletas de 1 kg cuyas características son semejantes entre lotes, además estas características son adecuadas para tolerar el proceso de recubrimiento.

Curvas de calibración de diclofenaco sódico.

Se realizó la curva de calibración por triplicado a partir de 3 muestras de diclofenaco sódico distintas.

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla:

Tabla 19. Resultados de las curvas de calibración de diclofenaco sódico.

Curva 1	Curva 2	Curva 3
---------	---------	---------

Concentración (µg/mL)	Absorbancia	Concentración (µg/mL)	Absorbancia	Concentración (µg/mL)	Absorbancia
5.030	0.161	5.004	0.156	4.976	0.159
10.060	0.316	10.009	0.307	9.952	0.322
15.091	0.488	15.014	0.463	14.928	0.484
25.152	0.797	25.024	0.763	24.880	0.807
50.304	1.593	50.048	1.543	49.760	1.622

Al realizar la gráfica de concentración vs absorbancia de las tres curvas se obtiene lo siguiente:

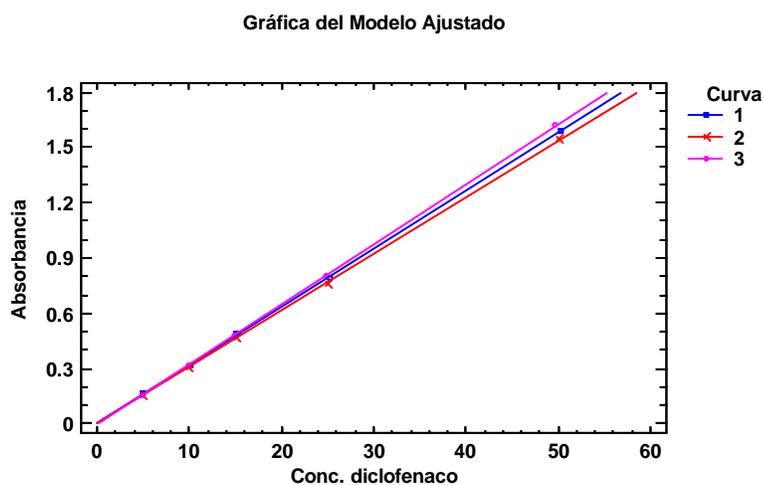


Figura 39. Gráfico de las curvas de calibración de diclofenaco sódico

Se realiza una regresión lineal empleando los datos obtenidos para obtener un modelo matemático que permita cuantificar la cantidad de fármaco presente en una muestra durante la prueba de disolución.

El modelo obtenido es el siguiente:

$$\text{Absorbancia} = -0.000494 + 0.0316 * \text{Concentración}$$

El valor de R-cuadrada (ajustado) obtenido es de 99.9936 por ciento, lo que permite estimar la cantidad de fármaco dentro del intervalo de la curva con precisión.

Prueba de disolución de los núcleos sin recubrimiento

Se realizó la prueba de disolución para los núcleos sin recubrimiento, empleando 6 unidades.

Los datos obtenidos fueron los siguientes.

Tabla 20. Resultados de las pruebas de disolución de los núcleos sin recubrimiento.

Tiempo (min)	Promedio (% fármaco liberado)	Desviación estándar	Coefficiente de variación
15	8.7	0.1	2%
30	13.7	0.2	1%
45	19.1	0.5	2%
60	28.5	2.7	9%
90	59.4	2.2	4%
120	76.3	2.7	4%
180	93.2	3.4	4%
240	97.8	2.7	3%

Tal como se puede observar existe un amplio coeficiente de variación en el porcentaje de fármaco disuelto entre los distintos tiempos de muestreo.

Los datos de la disolución se ajustan a un modelo de regresión raíz cuadrada de X

$$Y = b + m\sqrt{X}$$

donde la variable dependiente (Y) corresponde al fármaco disuelto y la variable independiente al tiempo.

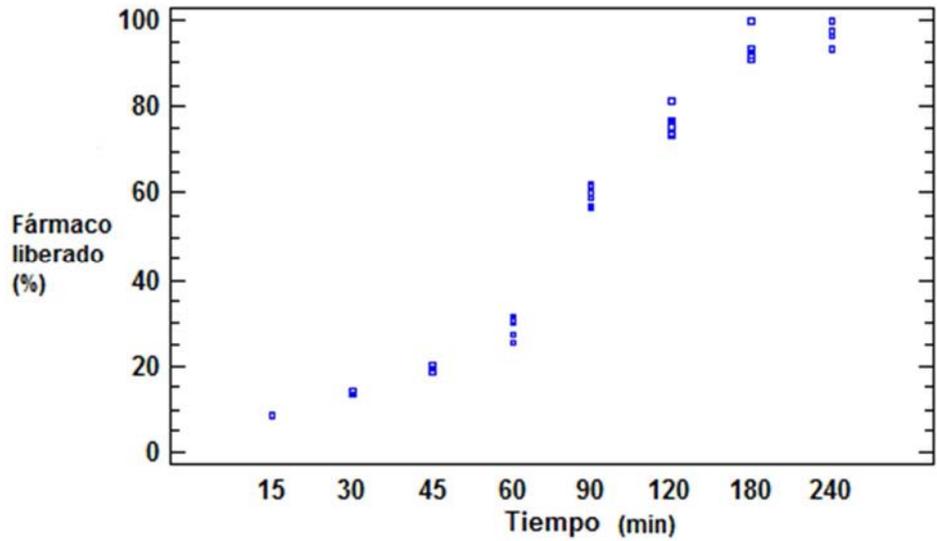


Figura 40. a) Gráfico del modelo ajustado de la prueba de disolución de los núcleos sin recubrimiento.

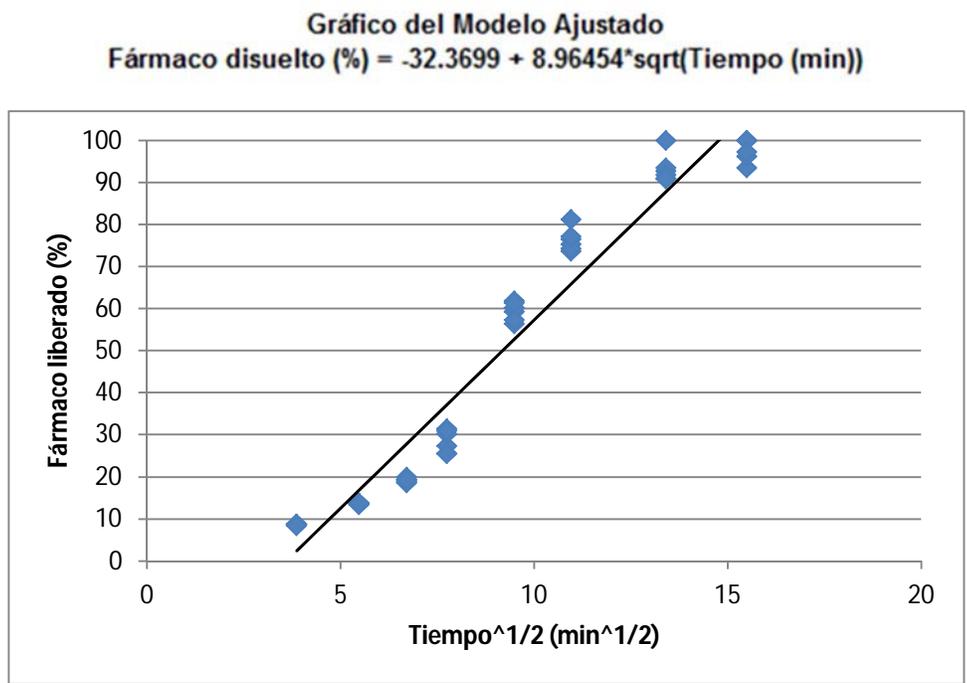


Figura 40. b) Gráfico del fármaco liberado respecto a la raíz cuadrada del tiempo de los núcleos sin recubrimiento

Análisis de varianza

Valor P= 0.0

Coefficiente de correlación = 0.97

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 94.70%

La ecuación del modelo ajustado es:

$$\text{Fármaco liberado}(\%) = -32.3699 + 8.96454 * \sqrt{\text{Tiempo}}$$

Con este modelo se puede calcular el tiempo requerido para que alcanzar un 50% y 80% de fármaco liberado (t_{50} y t_{80}).

Tabla 21. Parámetro t_{50} y t_{80} calculado con la ecuación del modelo obtenido de los núcleos sin recubrimiento.

Parámetro	Tiempo (min)
t_{50}	80.3
t_{80}	157.1

Los resultados del análisis de varianza muestran un valor P menor a 0.05, por lo que existe una relación estadísticamente significativa entre fármaco liberado (%) y tiempo (min) con un nivel de confianza del 95.0%.

El estadístico R-cuadrado indica que el modelo ajustado explica 94.70% de la variabilidad en Fármaco liberado.

Los datos de disolución no se ajustan a una cinética de liberación de primer ni de orden cero, lo cual puede deberse a la solubilidad del diclofenaco, el cual pertenece a la clasificación biofarmacéutica clase II (baja solubilidad y alta permeabilidad), el cual se ve reflejado en el t_{50} de 80.3 min, valor alto para tratarse de una forma de liberación inmediata al no tener recubrimiento o excipientes que retrasaran la disolución. Se presenta un fenómeno de difusión de fármaco, esto

explica que el fármaco comienza a liberarse a una velocidad alta, la cual decae con el transcurso del tiempo, esto debido a que al inicio el fármaco presente en la superficie de la tableta se disuelve y se libera, conforme transcurre el tiempo el agua debe ingresar al interior de la tableta, y disolver el fármaco, el cual debe salir y por esta razón la velocidad de liberación disminuye.

Pruebas de disolución de las tabletas osmóticas

Se realizaron pruebas de disolución empleando 6 tabletas por cada formulación elaborada y por cada incremento de peso.

Resultados de las pruebas de disolución de las tabletas osmóticas

F1 9% (32% Etilcelulosa-42% copovidona, 9% incremento en peso)

Al realizar la prueba de disolución se obtuvieron los siguientes resultados

Tabla 22. Resultados de la prueba de disolución de las tabletas osmóticas recubiertas con el sistema osmótico F1 9%.

Tiempo (min)	Promedio (% fármaco liberado)	Desviación estándar	Coefficiente de variación
240	6.9	0.3	4%
300	10.6	0.5	5%
360	15.2	0.4	3%
420	21.0	0.6	3%
480	26.6	0.6	2%
540	32.1	0.6	2%
600	37.5	0.5	1%

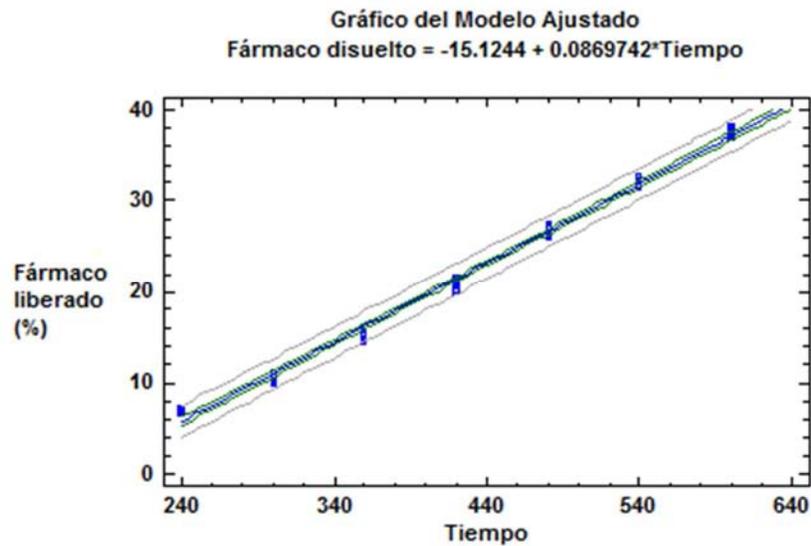


Figura 41. Gráfico del perfil de disolución de las tabletas osmóticas con el sistema de recubrimiento F1 9%.

F1 12% (32% Etilcelulosa-42% copovidona, 12% incremento en peso)

Al realizar la prueba de disolución se obtuvieron los siguientes resultados

Tabla 23. Resultados de la prueba de disolución de las tabletas osmóticas recubiertas con el sistema F1 12%.

Tiempo (min)	Promedio (% fármaco liberado)	Desviación estándar	Coefficiente de variación
240	6.0	0.6	10%
300	9.3	0.8	8%
360	13.0	0.6	5%
420	18.1	1.0	6%
480	23.6	1.0	4%
540	28.6	1.0	3%
600	33.7	1.0	3%

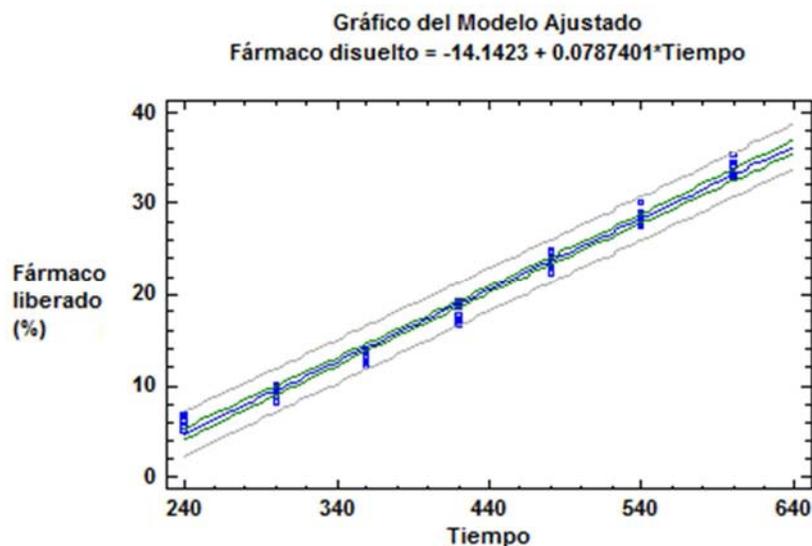


Figura 42. Gráfico de la prueba de disolución de las tabletas osmóticas recubiertas con el sistema F1 12%.

F2 9% (29% Etilcelulosa-45% copovidona, 9% incremento en peso)

Al realizar la prueba de disolución se obtuvieron los siguientes resultados

Tabla 24. Resultados de la prueba de disolución de las tabletas osmóticas recubiertas con el sistema F2 9%.

Tiempo (min)	Promedio (% fármaco liberado)	Desviación estándar	Coefficiente de variación
120	6.2	1.8	30%
150	7.8	1.0	13%
180	10.0	1.4	14%
240	15.2	2.1	13%
300	21.9	2.7	12%
360	28.3	2.8	10%
420	34.4	2.8	8%
480	39.7	2.9	7%

540	44.9	3.7	8%
600	49.0	2.7	6%

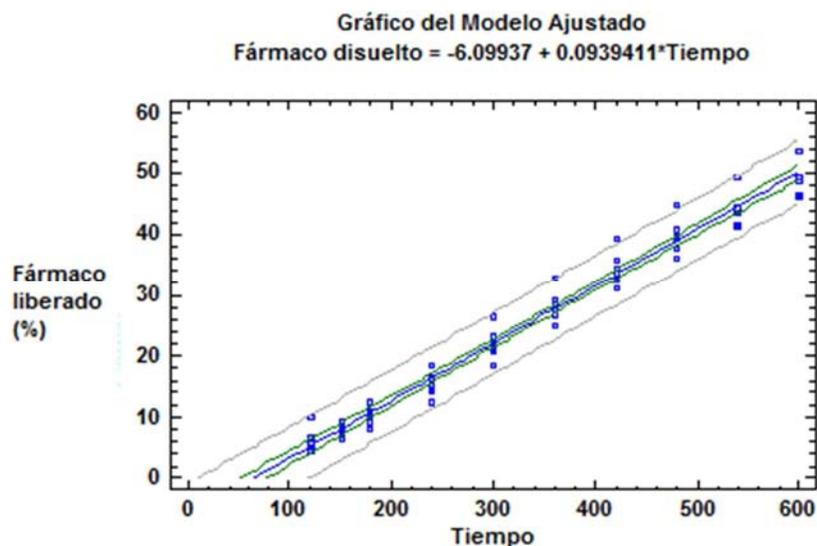


Figura 43. Gráfico de la prueba de disolución de las tabletas osmóticas recubiertas con el sistema F2 9%.

F2 12% (29% Etilcelulosa-45% copovidona, 12% incremento en peso)

Tabla 25. Resultados de la prueba de disolución de las tabletas osmóticas recubiertas con el sistema F2 12%.

Tiempo (min)	Promedio (% fármaco liberado)	Desviación estándar	Coefficiente de variación
150	6.1	0.8	13%
180	8.1	1.0	13%
240	12.8	1.6	12%
300	18.9	2.2	11%
360	25.8	2.4	9%
420	32.3	2.2	7%
480	38.0	1.9	5%
540	43.4	2.7	6%

600	50.1	1.5	3%
-----	------	-----	----

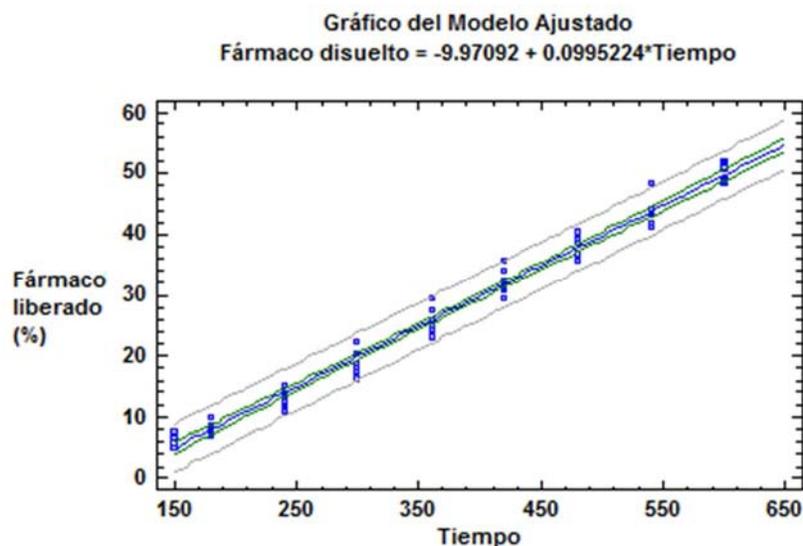


Figura 44. Gráfico de la prueba de disolución de las tabletas osmóticas recubiertas con el sistema F2 12%.

Análisis de los resultados de las pruebas de disolución.

Se realizaron los análisis de varianza de la prueba de disolución de cada sistema, así como la regresión lineal para conocer el modelo matemático al que mejor se ajustaban los datos obtenidos.

Análisis de varianza de los sistemas de recubrimiento

Tabla 26. Resultados del análisis de varianza de las pruebas de disolución de las tabletas recubiertas con cada sistema.

Sistema	Grados de libertad totales	Razón F	Valor P	R-cuadrado ajustado a g.l.
F1 9%	41	6737.42	0.0	99.39 %
F1 12%	41	2831.84	0.0	98.61 %
F2 9%	59	2177.40	0.0	97.36 %

F2 12%	53	3318.20	0.0	98.43 %
--------	----	---------	-----	---------

Valores obtenidos de la regresión lineal

Los datos de las pruebas de disolución se ajustan a un modelo de regresión lineal simple:

$$Y = mX + b$$

Donde la variable independiente, X, corresponde al tiempo en minutos, y la variable dependiente, Y, corresponde al fármaco disuelto en % o en mg.

Tabla 27. Resultados de la regresión lineal de la prueba de disolución de cada sistema.

Sistema	Ordenada al origen	Coefficiente de correlación	T _{lag} (min)	Velocidad de liberación (%liberado/min)
F1 9%	-15.1244	0.99	174	0.087
F1 12%	-14.1423	0.99	180	0.078
F2 9%	-6.0993	0.98	65	0.094
F2 12%	-9.9709	0.99	100	0.099

De acuerdo a los resultados de la tabla 27, el valor P obtenido para cada sistema menor a 0.05, por lo tanto, existe una diferencia estadísticamente significativa entre Fármaco disuelto y Tiempo con un nivel de confianza del 95%. El estadístico R-cuadrado ajustado indica que los modelos ajustados explican del 97.36% al 99.39% de la variabilidad en fármaco disuelto.

Como se puede apreciar en el gráfico, la liberación de fármaco no es inmediata. Cuando una tableta osmótica microporosa entra en contacto con el agua, la copovidona (agente formador de poros) comienza a disolverse, debido a esto comienza la formación de poros en la membrana que también está compuesta por etilcelulosa (polímero insoluble en agua), esta membrana es la que contendrá al

fármaco durante la disolución. Los microporos se interconectan a través del grosor de membrana, el agua penetra hasta el núcleo que contiene el fármaco. El agua comienza a disolver el núcleo que contiene el cloruro de sodio y fármaco. El cloruro de sodio comienza a ejercer una fuerza de presión osmótica que dentro del sistema. Esta presión es la que provoca la salida del fármaco a través de los mismos poros formados en la membrana. Al tiempo que transcurre desde el momento que la tableta entra en contacto con el agua y el momento que comienza la liberación de fármaco se le conoce como tiempo de latencia.

La liberación de fármaco continuará hasta que la fuerza osmótica dentro del sistema se termine y no exista difusión del fármaco al exterior.

Una vez que se obtiene el modelo matemático de liberación se puede calcular el tiempo de latencia. Se realiza la extrapolación de la línea de regresión al tiempo donde comenzó la liberación.

Por otra parte, el valor de la pendiente corresponde a la velocidad de liberación del fármaco. Debido a que la dosis de las tabletas es de 100 mg, se puede emplear la misma ecuación del modelo ajustado, y obtener la velocidad en unidades de mg/min.

Evaluación de la influencia de la composición del recubrimiento y del grosor de membrana.

Para evaluar la influencia que tiene la composición y el grosor de la membrana en la velocidad de liberación de fármaco se requiere hacer una comparación estadística de las líneas de regresión.

Se compararon los perfiles de disolución del sistema F1 de 9% y 12%, y de F2 de 9% y 12% de incremento en peso para conocer si existe diferencia significativa en el grosor de la membrana sobre la liberación.

Posteriormente, para evaluar la influencia de la composición de la membrana, se compararon los perfiles de los sistemas F1 y F2 con un incremento de peso de 9%, y los sistemas F1 y F2 con un incremento de peso de 12%.

Influencia del grosor de membrana (F1 9% y 12%).

Para evaluar la influencia del grosor de membrana, se realiza una comparación de las líneas de regresión de los sistemas F1 9 y 12%, cuya composición es la misma, 42% de copovidona, pero con diferente incremento en peso, lo que se ve reflejado en distinto grosor de membrana, mediante un análisis de varianza.

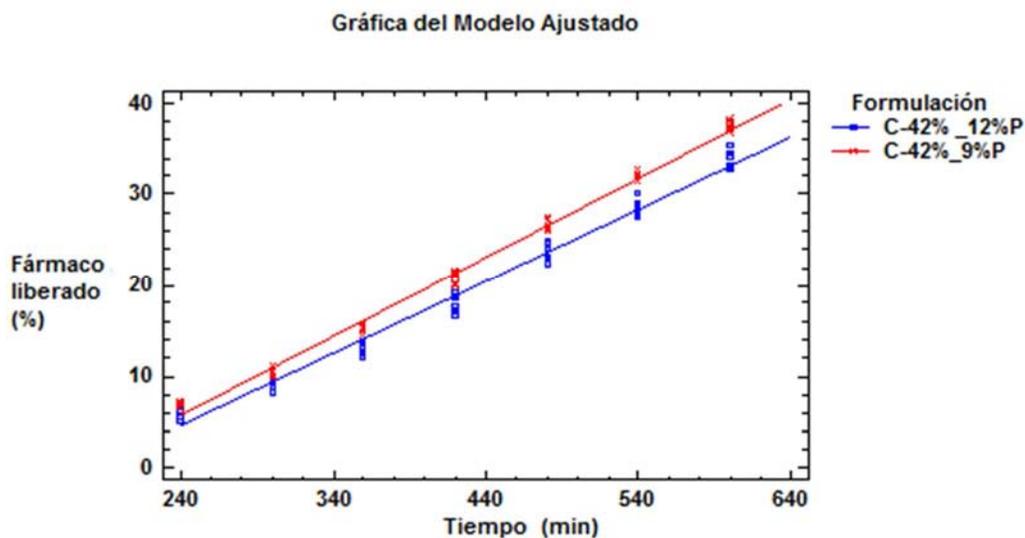


Figura 45. Gráfico de la prueba de disolución de las tabletas osmóticas recubiertas con el sistema F1 9% y F1 12%.

Tabla 28. Valores de t lag y velocidad de liberación de los sistemas F1 9% y F1 12%.

Formulación	Tiempo de latencia (min)	Velocidad de liberación (%liberado/min)
F1 9%	173.9	0.086
F1 12%	179.6	0.078

Análisis de varianza

Razón F: 2813.36

Valor P: 0.0

R-cuadrado (ajustado para g.l.): 99.02%

Se realiza la comparación de las líneas de regresión para ambos sistemas, realizando un análisis de varianza.

Dado que el valor P es menor que 0.05, existe una diferencia estadísticamente significativa, por tanto, se puede afirmar que para este par de sistemas, la diferencia de grosor de membrana tiene un efecto en la liberación del fármaco. Tal como se esperaría, si el grosor de membrana es menor, el tiempo de latencia debe ser menor, ya que tomará menor tiempo la formación de poros a través de la membrana y la salida del fármaco del sistema. Si el grosor de membrana aumenta, la velocidad de liberación disminuye, debido a que el fármaco debe recorrer una distancia mayor del núcleo al exterior. Lo cual se ve reflejado en el tiempo de latencia y de velocidad de liberación. El sistema F1 9% tiene un tiempo de latencia menor y una velocidad de liberación mayor que el F1 12%.

Influencia del grosor de membrana (F2 9% y 12%).

Para evaluar la influencia del grosor de membrana, se realiza una comparación de las líneas de regresión los sistemas F2 que tienen la misma composición, 45% de copovidona, pero diferente incremento en peso, es decir, diferente grosor de membrana, mediante un análisis de varianza.

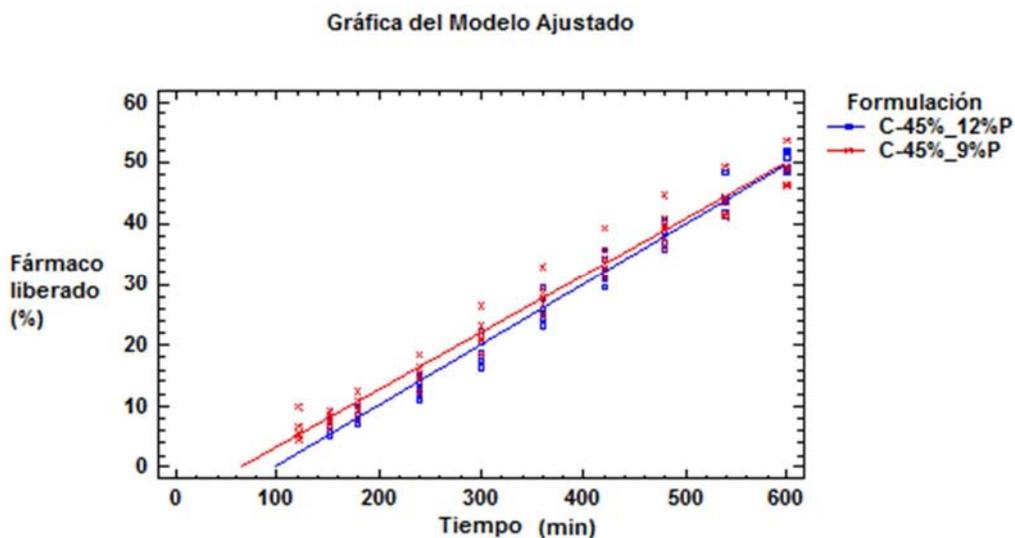


Figura 46. Gráfico de la prueba de disolución de las tabletas osmóticas recubiertas con el sistema F2 9% y F2 12%.

Tabla 29. Resultados de t lag y velocidad de liberación de los sistemas F2 9% y F2 12%.

Formulación	Tiempo de latencia (min)	Velocidad de liberación (%liberado/min)
F2 9%	64.9	0.094
F2 12%	100.2	0.099

Análisis de varianza

Razón F: 1707.5

Valor P: 0.0

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 97.84%

Los resultados del análisis de varianza de la comparación de las líneas de regresión dan un valor de P menor que 0.05, por lo tanto, tal y como se esperaba al igual que en el caso de F1, existe una diferencia estadísticamente significativa debido al grosor de la membrana para los sistemas F2. Esto explica que el tiempo de latencia sea menor para las tabletas que tienen un incremento de peso de 9%.

Sin embargo, debido a que la formulación F2 contiene una cantidad mayor de agente formador de poros en comparación de F1, la porosidad tiene un efecto mayor que el grosor de membrana. Esto explica por qué al comienzo de la disolución comienzan a liberar a tiempos distintos, efecto de grosor de membrana, sin embargo, a medida que aumenta el tiempo las velocidades de liberación se van igualando hasta llegar a un punto en el que casi se juntan, por lo tanto conforme aumenta el tiempo el efecto del grosor de membrana disminuye y el efecto de la porosidad predomina.

Influencia de la composición de membrana (F1 9% y F2 9%).

Para evaluar la influencia de la composición de membrana, se realiza una comparación de las líneas de regresión de los sistemas que tienen el mismo grosor de membrana, incremento de 9% de peso, y distinta composición, F1 42% y F2 45% de copovidona, mediante un análisis de varianza.

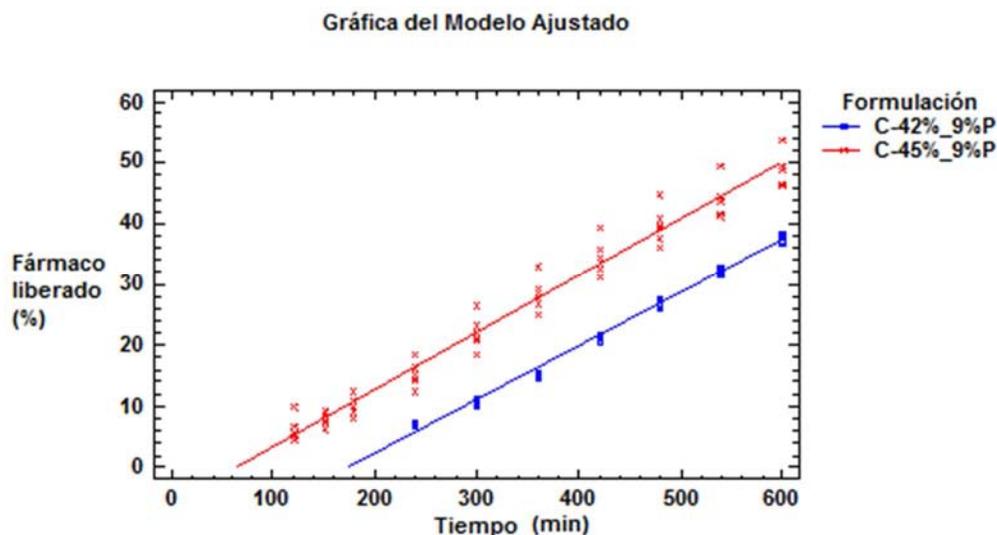


Figura 47. Gráfico de la prueba de disolución de las tabletas recubiertas con los sistemas F1 9% y F2 9%.

Tabla 30. Resultados de t lag y velocidad de liberación de las tabletas recubiertas con los sistemas F1 9% y F2 9%.

Formulación	Tiempo de latencia (min)	Velocidad de liberación (%liberado/min)
F1 9%	173.9	0.086
F2 9%	64.9	0.094

Análisis de varianza

Razón F: 1565.09

Valor P: 0.0

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 97.89%

Las variables de la composición de las membranas fueron la proporción de copovidona y etilcelulosa. La formulación F1 consistió de 32% de etilcelulosa y 42% de copovidona; mientras que la formulación F2 de 29% de etilcelulosa y 45% de copovidona.

Los resultados del análisis de varianza proporcionaron un valor de P menor que 0.05, por lo tanto, existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos sistemas, con un nivel de confianza del 95%.

Tal como se esperaba al aumentar la formación del agente formador de poros, la cantidad de poros formada en la membrana aumenta, cuando la membrana es más porosa, permite el paso de mayor cantidad agua al interior del sistema y es a través de los mismos poros por donde sale el fármaco del sistema en solución o suspensión. Al aumentar la cantidad de poros, la cantidad de fármaco que sale del sistema aumenta y por consecuencia, la velocidad de liberación aumenta. Esto se ve reflejado en el tiempo de latencia y velocidad de liberación, la formulación F2 que contiene una mayor proporción de copovidona, tiene un tiempo de latencia

menor a la mitad en comparación del F1, además la velocidad de liberación aumenta en comparación a F1.

Influencia de la composición de membrana (F1 12% y F2 12%).

Para evaluar la influencia de la composición de membrana, se realiza una comparación de las líneas de regresión de los sistemas que tienen distinta composición, F1 42% y F2 45% de copovidona, con el mismo grosor de membrana, mediante un análisis de varianza.

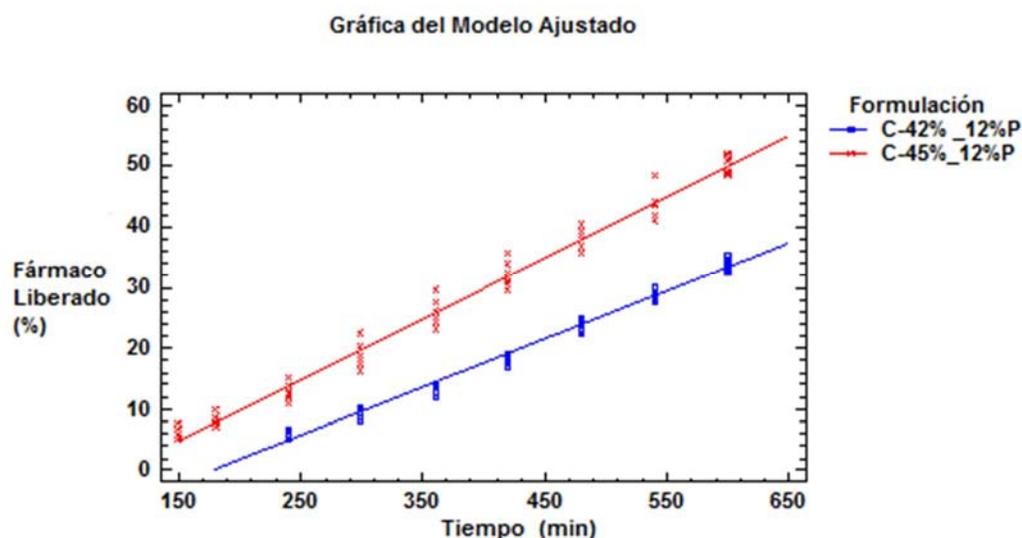


Figura 48. Gráfico de la prueba de disolución de las tabletas recubiertas con los sistemas F1 12% y F2 12%.

Tabla 31. Resultados de t lag y de velocidad de liberación de los sistemas F1 12% y F2 12%.

Formulación	Tiempo de latencia (min)	Velocidad de liberación (%liberado/min)
F1 12%	179.6	0.078
F2 12%	100.2	0.099

Análisis de varianza

Razón F: 2162

Valor P: 0.0

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 98.5%

El valor de P obtenido es menor que 0.05, por lo que existe una diferencia estadísticamente significativa, con un intervalo de confianza de 95% para ambos sistemas.

Tal como se había comprobado en el caso anterior, la composición de membrana produce un efecto significativo en la liberación de fármaco. La formulación F2 12% contiene una cantidad mayor de agente formador de poros por lo que el tiempo de latencia es menor y la velocidad de liberación es mayor en comparación con F1 12%.

Análisis global de los sistemas

A continuación se muestra el gráfico con los resultados de las pruebas de disolución de los cuatro sistemas.

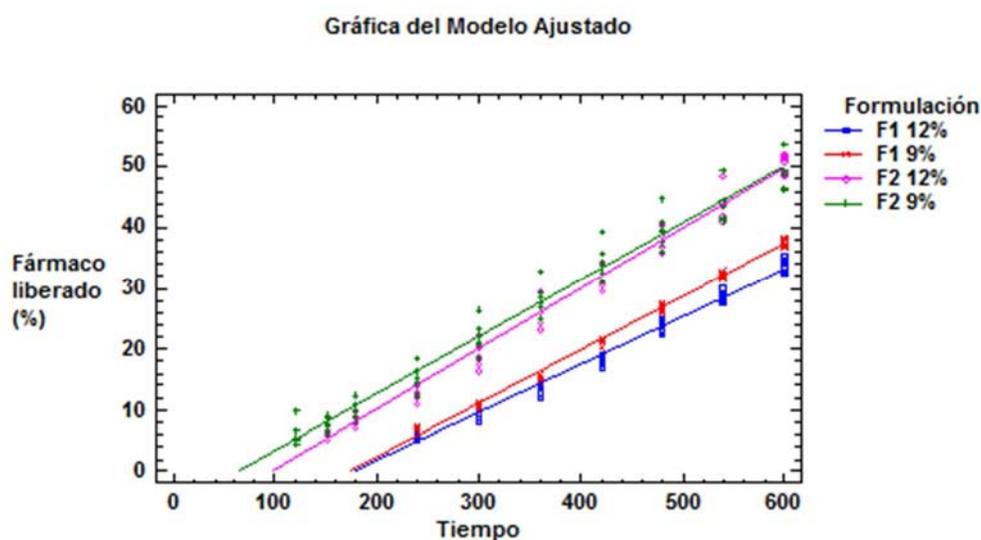


Figura 49. Gráfico de la prueba de disolución de las tabletas recubiertas con los cuatro sistemas

Al analizar la gráfica se puede observar que el efecto de composición del recubrimiento es mayor que el efecto del grosor de membrana. La diferencia en el tiempo de latencia es mayor entre los sistemas F1 y F2, que entre el grosor de membrana de cada sistema.

9. Conclusiones

- Se desarrolló una formulación de tabletas de diclofenaco sódico de 100 mg con cloruro de sodio como agente osmótico, con friabilidad menor a 0.43% y dureza de 6.53 a 10.47 KP.
- Se desarrollaron dos sistemas de recubrimiento que permitieron controlar la velocidad de liberación del fármaco con una cinética de liberación de orden cero, F1 (32% etilcelulosa, 42% copovidona) y F2 (29% etilcelulosa, 45% copovidona).
- La proporción de copovidona en el sistema de recubrimiento tiene un efecto significativo en la velocidad de liberación de fármaco, al aumentar la proporción de copovidona aumenta la velocidad de liberación: F1 9%, 0.086% liberado/min aumenta a F2 9%, 0.094 %liberado/min; mientras que F1 12%, 0.078 %liberado/min aumenta a F2 12%, 0.099 %liberado/min.
- El grosor de la membrana tiene un efecto sobre la velocidad de liberación de fármaco, al aumentar el grosor de membrana la velocidad de liberación disminuye: F1 9%, 0.086 %liberado/min disminuye a F1 12% 0.078 %liberado/min.

10. Bibliografía.

- ¹ Y. Qiu, "Rational Design Of Oral Modified-Release Drug Delivery Systems", Developing Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice, Edited by Y. Qiu et al., Academic Press, San Diego, CA. pp. 469-96, 2009.
- ² FDA, Guidance for Industry. SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, 1997.
- ³ Understing design
- ⁴ Brahmkar D.M. and Jaiswal S.B. (1995): "Biopharmaceutics and Pharmacokinetics" a Treatise. Vallabh Prakashan, First Edition; 336-337.
- ⁵ Lachman Leon, Lieberman Herbert A., Kanig Joseph L. (1996) "The Theory and practice of industrial pharmacy" Second edition, Varghese publishing house; Bombay, 171-196.
- ⁶ Lachman Leon, Lieberman Herbert A., Compression coated and layer tablets. In: Pharmaceutical Doasge Forms: Tablets. Marcel Dekker, Inc., New York, USA, 2000; vol 1; 20th edition: 660-63.
- ⁷ Gilbert S, Banker; Cristopher T; Rhodes; "Modern Pharmaceutical" 3rd Edition: 576-578.
- ⁸ Navin Dixit, Sheo Dutt Maurya, Bhanu P.S.Sagar. Sustained Release drug delivery system. Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology. Volume 1(3), May-June 2013.
- ⁹ IR Wilding. Evolution of the biopharmaceutics classification system (BCS) to oral modified release (MR) formulations; what do we need to consider? Eur J Pharm Sci 8:157-159, 1999.
- ¹⁰ E Lipka, GL Amidon. Setting bioequivalence requirements for drug development based on preclinical data: optimizing oral drug delivery systems. J Control Rel 62: 41-49, 1999.
- ¹¹ L.F. Prescott, The need for improved drug delivery in delivery in clinical practice, in: L.F. Prescott,W.S. Nimmo (Eds.), Novel Drug Delivery and Its Therapeutic Application, John Wiley, UK, 1989, pp. 1–11.
- ¹²Herbig SM, Cardinal JR, Korsmeyer RW, Smith KL. Asymmetric membrane tablet coatings for osmotic drug delivery. J. Control Release. 1995; 35:127-136
- ¹³ Santus G, et al. Formulation Screening and Optimization for an Elementary Osmotic System Control Release. 1995; 35:1.
- ¹⁴ Modi Kushal, Modi Monali, Mishra Durgavati, Panchal Mittal, Sorathiya Umesh, Shelat Pragna. Oral controlled release drug delivery system: An overview. Int. Res. J. Pharm. 2013; 4(3): 70-76.
- ¹⁵ RK Verma, DM Krishna, S Garg. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. J. Control. Release 79 (2002) 7-27.
- ¹⁶ G. Santus. RW Baker. Osmotic drug delivery: a review of the patent literatura. J. Control. Release 35 (1995) 1-21.
- ¹⁷ PSL Wong, B. Barclay, J.C. Deters, F. Theeuwes, Osmotic device with dual thermodynamic activity, US patent 4,612,008, Sept. 16, 1986.
- ¹⁸ D.R. Swanson, B.L. Braclay, P.S.L. Wong, F. Theeuwes, Nifedipine gastrointestinal therapeutic system, Am. J. Med. 83 (Suppl. 6B) (1987) 3-9.
- ¹⁹ B. Srenivasa, NR Kumar, KVR Murthy. Development and In Vitro Evaluation of Osmotically Controlled Oral Drug Delivery System. Eastern Pharmacist. 2001;22.
- ²⁰ GM Zentner, GA McClelland, SC Sulton. Controlled porosity solubility- and resin-modulated osmotic drug delivery systems for release of diltiazem hydrochloride, J. Control. Release 16 (1991) 237-244
- ²¹ G.M. Zentner, G.S. Rork, K.J. Himmelstein, Controlled porosity osmotic pump, US Patent, 4,968,507, 1990.
- ²² G.M. Zentner, G.S. Rork, K.J. Himmelstein, Controlled porosity osmotic pump, US patent 4,968,507, Nov. 6, 1990.
- ²³ Schultzew, et al. J. Control. Rel. 1997; 47:191.
- ²⁴ L. Jiu, J. Ku, G. Khang, B. Lee, J.M. Rhee, H.B. Lee, Nifedipine contolled delivery by sandwiched osmotic Tablet system, J. Control. Release 68 (2000) 145-156
- ²⁵ L. Dong, P. Wong, S. Espinal, L-OROS HARDCAP: A new osmotic delivery system for controlled release of liquid formulation, in: Proceedings of the International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials, San Diego (June), 2001.
- ²⁶ <http://www.drugbank.ca/salts/DBSALT000466>

- ²⁷ <http://www.usp.org/pdf/EN/referenceStandards/msds/1188800.pdf>
- ²⁸ O'Connor KM, Corrigan OI. 2001. Preparation and characterization of a range of diclofenac salts. *Int J Pharm* 226:163–179.
- ²⁹ Kourounakis AP, Galanakis D, Tsiakitzis K, Rekka EA, Kourounakis PN. 1999. Synthesis and pharmacological evaluation of novel derivatives of anti-inflammatory drugs with increased antioxidant and anti-inflammatory activities. *Drug Dev Res* 47:9–16.
- ³⁰ Riess W, Stierlin H, Degen P, Faigle JW, Gerardin A, Moppert J, Sallmann A, Schmid K, Schweizer A, Sulc M, Theobald W, Wagner J. 1978. Pharmacokinetics and metabolism of the anti-inflammatory agent Voltaren. *Scand J Rheumatol Suppl* 22:17–29.
- ³¹ Goodman A., Hardman J., Limbird L., et al; The pharmacological basis of therapeutics. Goodman & Gilman's, 9ª edición, Ed. McGraw-Hill Interamericana, 1996.
- ³² Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies on interaction of "Trikatu" with diclofenac sodium
- ³³ Novartis. 2005. Prescribing information of Cataflam. Available from URL <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/Cataflam.pdf>
- ³⁴ Van Dermarel CD, Anderson BJ, Romsing J, Jacoz-Aigrain E, Tibboel D. 2004. Diclofenac and metabolite pharmacokinetics in children. *Pediatr Anesth* 14:443–451.
- ³⁵ Van Dermarel CD, Anderson BJ, Romsing J, Jacoz-Aigrain E, Tibboel D. 2004. Diclofenac and metabolite pharmacokinetics in children. *Pediatr Anesth* 14:443–451.
- ³⁶ Novartis. 2005. Prescribing information of Cataflam. Available from URL <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/Cataflam.pdf>
- ³⁷ Willis JV, Kendall MJ, Flinn RM, Thornhill DP, Welling PG. 1979. The pharmacokinetics of diclofenac sodium following intravenous and oral administration. *J Clin Pharmacol* 16:405–410.
- ³⁸ Davies NM, Anderson KE. 1997. Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls. *Clin Pharmacokinet* 33:184–213.
- ³⁹ Novartis. 2006. Prescribing information of Voltaren. Available from URL <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/Voltaren.pdf>
- ⁴⁰ Davies NM, Anderson KE. 1997. Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls. *Clin Pharmacokinet* 33:184–213.
- ⁴¹ Novartis. 2006. Prescribing information of Voltaren. Available from URL <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/Voltaren.pdf>
- ⁴² Willis JV, Kendall MJ, Flinn RM, Thornhill DP, Welling PG. 1979. The pharmacokinetics of diclofenac sodium following intravenous and oral administration. *J Clin Pharmacol* 16:405–410.
- ⁴³ Moore N. 2007. Diclofenac potassium 12.5 mg tablets for mild to moderate pain and fever: A review of its pharmacology, clinical efficacy and safety. *Clin Drug Invest* 27:163–195.
- ⁴⁴ Bort R, Mace K, Boobis A, Gomez-Lechon MJ, Pfeifer A, Castell J. 1999. Hepatic metabolism of diclofenac: Role of human CYP in the minor oxidative pathways. *Biochem Pharmacol* 58:787–796.
- ⁴⁵ Kirchheiner J, Meineke I, Steinbach N, Meisel C, Roots I, Brockmüller J. 2003. Pharmacokinetics of diclofenac and inhibition of cyclooxygenases 1 and 2: No relationship to the CYP2C9 genetic polymorphism in humans. *Br J Clin Pharmacol* 55: 51–61.
- ⁴⁶ Novartis. 2006. Prescribing information of Voltaren. Available from URL <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/Voltaren.pdf>
- ⁴⁷ Novartis. 2006. Prescribing information of Voltaren. Available from URL <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/Voltaren.pdf>
- ⁴⁸ Davies NM, Anderson KE. 1997. Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls. *Clin Pharmacokinet* 33:184–213.
- ⁴⁹ Lagarto A., Bueno V., Martínez A., et al.; Irritación gástrica producida por diclofenaco de sodio: Estudio comparativo de tabletas de liberación controlada en conejos. *Revista de Toxicología*, 2008, 25(1): 32-37.
- ⁵⁰ https://www.google.com.mx/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CBwQFjAAahUKEwjY34DQsPLIAhUFRd4KHRZxBJE&url=http%3A%2F%2Fwww.meggle-pharma.com%2Ffr%2Fdocuments%2Fupload%2F90%2Fmicrocelac100.pdf&usq=AFQjCNGgsgtvc3A0vfHcwNsdkjDNMikAWg&sig2=YBVvb_zZdy2qf17mAJqalA
- ⁵¹ Evaluación comparativa de excipientes coprocesados para compresión directa / tesis que para obtener el título de Químico Farmacéutico Biológico, Ángelica Ugalde Ortega. Facultad de Química, UNAM, 2007.

⁵² Rowe Raymond, Sheskey Paul, Quinn Marian. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press. Sixth Edition. 2009.

⁵³ Armstrong NA. Direct compression characteristics of granulated Lactitol. Pharm Technol 1998; 22: 84-92

Anexos

Anexo 1 – Análisis de varianza de núcleos sin recubrimiento

Regresión Simple - Fármaco disuelto (%) vs. Tiempo (min)

Variable dependiente: Fármaco disuelto (%)

Variable independiente: Tiempo (min)

Raíz Cuadrada de X: $Y = a + b \cdot \sqrt{X}$

Coefficientes

	<i>Mínimos Cuadrados</i>	<i>Estándar</i>	<i>Estadístico</i>	
<i>Parámetro</i>	<i>Estimado</i>	<i>Error</i>	<i>T</i>	<i>Valor-P</i>
Intercepto	-32.3699	3.05314	-10.6022	0.0000
Pendiente	8.96454	0.309203	28.9924	0.0000

Análisis de Varianza

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Modelo	53551.4	1	53551.4	840.56	0.0000
Residuo	2930.63	46	63.7093		
Total (Corr.)	56482.1	47			

Coefficiente de Correlación = 0.973711

R-cuadrada = 94.8114 por ciento

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 94.6986 por ciento

Error estándar del est. = 7.98181

Error absoluto medio = 7.22696

Estadístico Durbin-Watson = 0.287768 (P=0.0000)

Autocorrelación de residuos en retraso 1 = 0.834769

El StatAdvisor

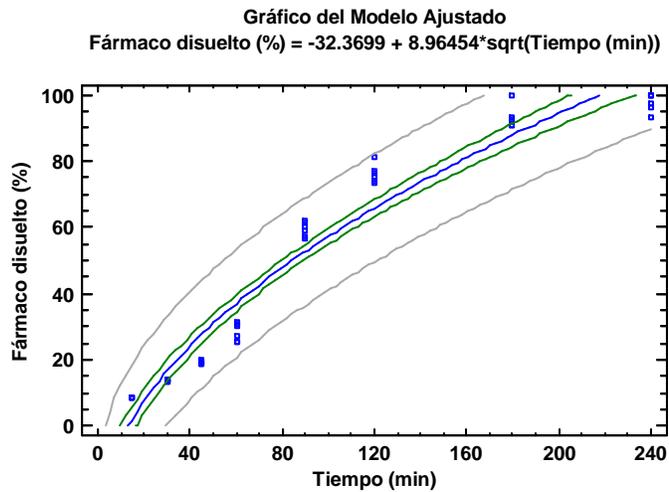
La salida muestra los resultados de ajustar un modelo raíz cuadrada-X para describir la relación entre Fármaco disuelto (%) y Tiempo (min). La ecuación del modelo ajustado es

$$\text{Fármaco disuelto (\%)} = -32.3699 + 8.96454 \cdot \sqrt{\text{Tiempo (min)}}$$

Puesto que el valor-P en la tabla ANOVA es menor que 0.05, existe una relación estadísticamente significativa entre Fármaco disuelto (%) y Tiempo (min) con un nivel de confianza del 95.0%.

El estadístico R-Cuadrada indica que el modelo ajustado explica 94.8114% de la variabilidad en Fármaco disuelto (%). El coeficiente de correlación es igual a 0.973711, indicando una relación relativamente fuerte entre las variables. El error estándar del estimado indica que la desviación estándar de los residuos es 7.98181. Este valor puede usarse para construir límites de predicción para nuevas observaciones, seleccionando la opción de Pronósticos del menú de texto.

El error absoluto medio (MAE) de 7.22696 es el valor promedio de los residuos. El estadístico de Durbin-Watson (DW) examina los residuos para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en el que se presentan en el archivo de datos. Puesto que el valor-P es menor que 0.05, hay indicación de una posible correlación serial con un nivel de confianza del 95.0%. Grafique los residuos versus el número de fila para ver si hay algún patrón que pueda detectarse.

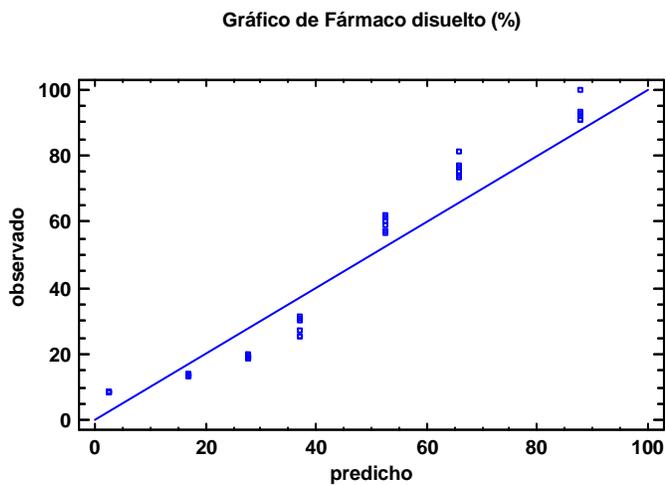


Análisis de Varianza con Carencia de Ajuste

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	53551.4	1	53551.4	840.56	0.0000
Residuo	2930.63	46	63.7093		
Carencia de Ajuste	2736.19	6	456.031	93.81	0.0000
Error Puro	194.443	40	4.86108		
Total (Corr.)	56482.1	47			

El StatAdvisor

La prueba de Falta de Ajuste está diseñada para determinar si el modelo seleccionado es adecuado para describir los datos observados, ó si se debería utilizar un modelo más complicado. La prueba se realiza comparando la variabilidad de los residuos del modelo actual con la variabilidad entre observaciones hechas en valores repetidos de la variable independiente X. Puesto que el valor-P para la carencia de ajuste en la tabla ANOVA es menor que 0.05, existe una carencia de ajuste estadísticamente significativa con un nivel de confianza del 95.0%. Tal vez quisiera considerar el seleccionar un modelo diferente del cuadro de diálogo Opciones de Análisis.



Valores Predichos

		95.00%		95.00%	
--	--	--------	--	--------	--

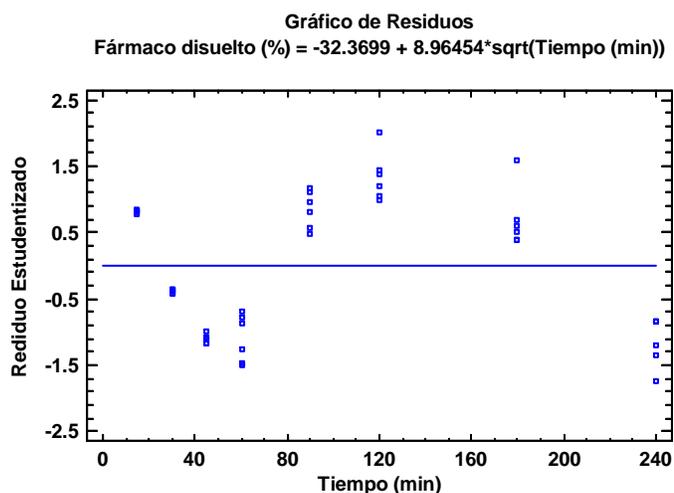
	<i>Predicciones</i>	<i>Límite</i>	<i>Predicción</i>	<i>Límite</i>	<i>Confianza</i>
X	Y	Inferior	Superior	Inferior	Superior
15.0	2.34965	-14.2117	18.911	-1.668	6.36731
240.0	106.508	89.8013	123.215	101.927	111.089

El StatAdvisor

Esta tabla muestra los valores predichos para Fármaco disuelto (%) usando el modelo ajustado. Además de las mejores predicciones, la tabla muestra:

- (1) intervalos de previsión del 95.0% para las nuevas observaciones
- (2) intervalos de confianza del 95.0% para la media de varias observaciones

Los intervalos de predicción y de confianza corresponden a las cotas internas y externas en la gráfica del modelo ajustado.



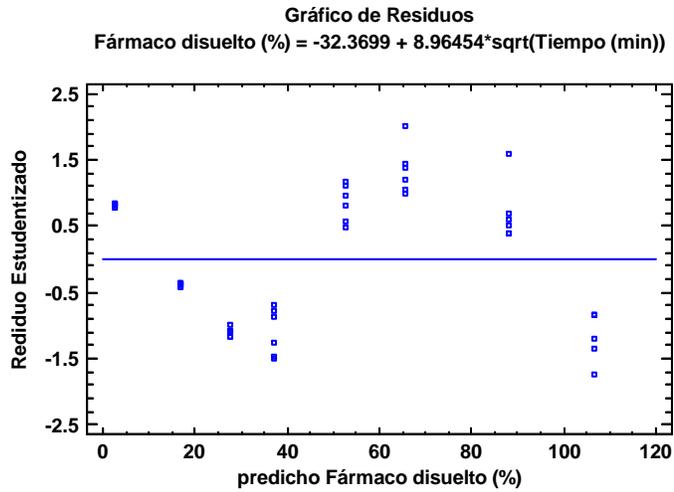
Comparación de Modelos Alternos

Modelo	Correlación	R-Cuadrada
Doble Inverso	0.9829	96.61%
Multiplicativa	0.9800	96.04%
Raíz Cuadrada de X	0.9737	94.81%
Cuadrado de Y	0.9727	94.61%
Raíz Cuadrada-Y Log-X	0.9703	94.15%
Raíz Cuadrada Doble	0.9687	93.83%
Cuadrado-Y Raíz Cuadrada-X	0.9654	93.20%
Logaritmo de X	0.9524	90.70%
Lineal	0.9519	90.60%
Logarítmico-Y Raíz Cuadrada-X	0.9515	90.53%
Inversa-Y Log-X	-0.9494	90.14%
Raíz Cuadrada de Y	0.9280	86.12%
Cuadrado Doble	0.9181	84.30%
Cuadrado-Y Log-X	0.9118	83.14%
Curva S	-0.8973	80.52%
Exponencial	0.8904	79.29%
Inversa-Y Raíz Cuadrada-X	-0.8681	75.35%
Cuadrado de X	0.8599	73.94%
Raíz Cuadrada-Y Inversa de X	-0.8376	70.15%
Raíz Cuadrada-X Cuadrado-X	0.8150	66.43%
Inversa de X	-0.7815	61.08%
Log-Y Cuadrado-X	0.7575	57.38%

Cuadrado-Y Inversa de X	-0.6959	48.43%
Inversa-Y Cuadrado-X	-0.6141	37.71%
Inversa de Y	<sin ajuste>	
Logístico	<sin ajuste>	
Log probit	<sin ajuste>	

El StatAdvisor

Esta tabla muestra los resultados de ajustar varios modelos curvilíneos a los datos. De los modelos ajustados, el modelo doble inverso es el que arroja el valore más alto de R-Cuadrada con 96.6138%. Este es 1.80235% mayor que el modelo raíz cuadrada-X seleccionado. Para cambiar los modelos, seleccione el cuadro de diálogo de las Opciones de Análisis.

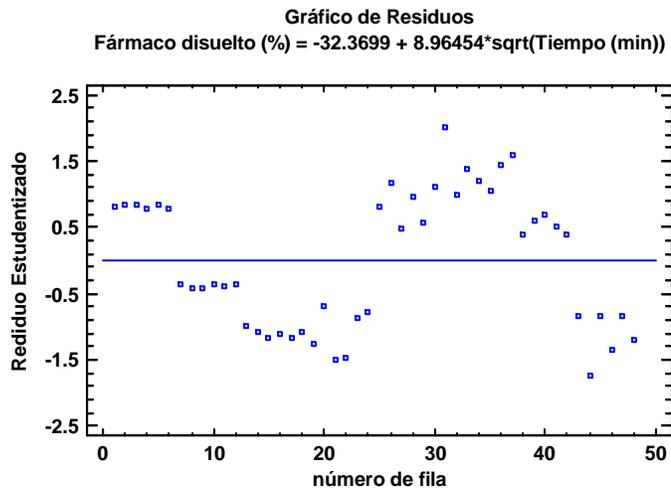


Residuos Atípicos

			<i>Predicciones</i>		<i>Residuos</i>	
<i>Fila</i>	<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Y</i>	<i>Residuos</i>	<i>Studentizados</i>	
31	120.0	81.2	65.8318	15.3682	2.01	

El StatAdvisor

La tabla de residuos atípicos enlista todas las observaciones que tienen residuos Estudentizados mayores a 2, en valor absoluto. Los residuos Estudentizados miden cuántas desviaciones estándar se desvía cada valor observado de Fármaco disuelto (%) del modelo ajustado, utilizando todos los datos excepto esa observación. En este caso, hay un residuo Estudentizado mayor que 2, pero ninguno mayor que 3.



Puntos Influyentes

			<i>Predicciones</i>	<i>Residuos</i>	
<i>Fila</i>	<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Y</i>	<i>Studentizados</i>	<i>Influencia</i>

Influencia Media de un punto = 0.0416667

El StatAdvisor

La tabla de puntos influyentes enlista todas las observaciones que tienen valores de influencia mayores que 3 veces la de un punto promedio de los datos. Valor de Influencia es un estadístico que mide que tan influyente es cada observación en la determinación de los coeficientes del modelo estimado. En este caso, un punto promedio de los datos tendría un valor de influencia igual a 0.0416667. No hay puntos con más de 3 veces el valor de influencia promedio.

Anexo 2 – Comparación líneas de regresión F1 9% y F1 12%.

Comparación de Líneas de Regresión - Fármaco disuelto versus Tiempo por Formulación

Variable dependiente: Fármaco disuelto (%)

Variable independiente: Tiempo (min)

Códigos de Nivel: Formulación

Número de casos completos: 84

Número de líneas de regresión: 2

Análisis de Regresión Múltiple

		Error	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Estándar	T	Valor-P
CONSTANTE	-14.1423	0.56212	-25.1588	0.0000
Tiempo	0.0787401	0.00128689	61.1865	0.0000
Formulación=C-42%_9%P	-0.982143	0.794958	-1.23547	0.2203
Tiempo*Formulación=C-42%_9%P	0.00823413	0.00181993	4.52442	0.0000

Coefficients

Formulación	Intercepto	Pendiente
C-42%_12%P	-14.1423	0.0787401
C-42%_9%P	-15.1244	0.0869742

Análisis de Varianza

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	8453.54	3	2817.85	2813.36	0.0000
Residuo	80.1275	80	1.00159		
Total (Corr.)	8533.67	83			

R-Cuadrada = 99.061 por ciento

R-Cuadrada (ajustada por g.l.) = 99.0258 por ciento

Error estándar del est. = 1.0008

Error medio absoluto = 0.80085

Estadístico Durbin-Watson = 1.4987 (P=0.0036)

Autocorrelación residual de retardo 1 = 0.240892

Análisis de Residuos

	Estimación	Validación
n	84	
CME	1.00159	
MAE	0.80085	
MAPE	6.17689	
ME	4.44089E-16	
MPE	0.906282	

El StatAdvisor

La salida muestra el resultado de ajustar un modelo de regresión lineal para describir la relación entre Fármaco disuelto, Tiempo y Formulación. La ecuación del modelo ajustado es

$$\text{Fármaco disuelto} = -14.1423 + 0.0787401 * \text{Tiempo} - 0.982143 * (\text{Formulación} = \text{C-42\%_9\%P}) + 0.00823413 * \text{Tiempo} * (\text{Formulación} = \text{C-42\%_9\%P})$$

en donde los términos similares a $\text{Formulación} = \text{C-42\%_9\%P}$ son variables indicadoras las cuales toman el valor de 1 si son verdaderas ó 0 si son falsas. Esto corresponde a 2 líneas separadas, una para cada valor de Formulación. Por ejemplo, cuando $\text{Formulación} = \text{C-42\%_12\%P}$, el modelo se reduce a

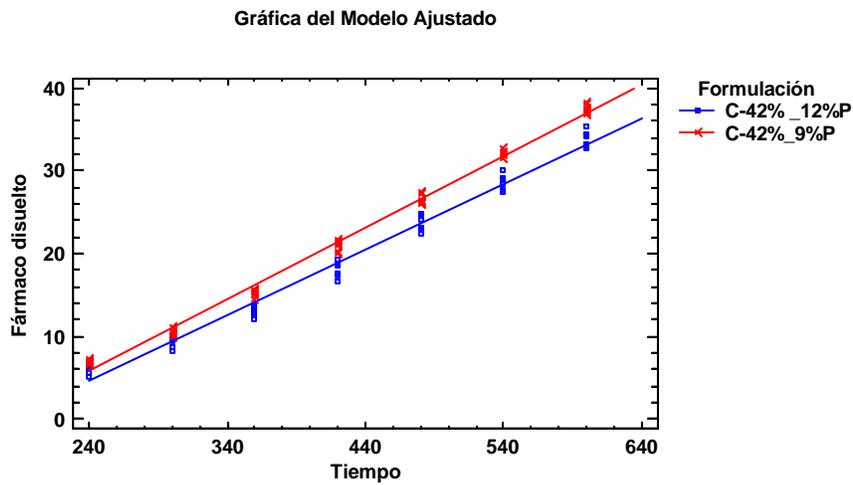
$$\text{Fármaco disuelto} = -14.1423 + 0.0787401 * \text{Tiempo}$$

Cuando $\text{Formulación} = \text{C-42\%_9\%P}$, el modelo se reduce a

$$\text{Fármaco disuelto} = -15.1244 + 0.0869742 \cdot \text{Tiempo}$$

Como el valor-P de la tabla ANOVA es menor que 0.05, existe una relación estadísticamente significativa entre las variables, con un nivel de confianza del 95.0%.

El estadístico R-Cuadrada indica que el modelo, así ajustado, explica 99.061% de la variabilidad en Fármaco disuelto. El estadístico R-Cuadrada ajustada, que es más adecuado para comparar modelos con diferente número de variables independientes es 99.0258%. El error estándar del estimado muestra que la desviación estándar de los residuos es 1.0008. Este valor puede utilizarse para construir límites de predicción para nuevas observaciones seleccionando la opción de Pronósticos del menú de texto. El error absoluto medio (MAE) de 0.80085 es el valor promedio de los residuos. El estadístico de Durbin-Watson (DW) prueba los residuos para determinar si hay alguna correlación significativa basada e el orden en que se presentaron en su archivo de datos. Dado que el valor-P es menor que 0.05, esto es indicativo de una posible correlación serial con un nivel de confianza del 95.0%. Grafique los residuos versus el orden de las filas para ver si hay algún patrón que pueda detectarse. Para probar si hay diferencias estadísticamente significativas entre los interceptos y/o pendientes, seleccione Suma de Cuadrados Condicional de la lista de Opciones Tabulares.



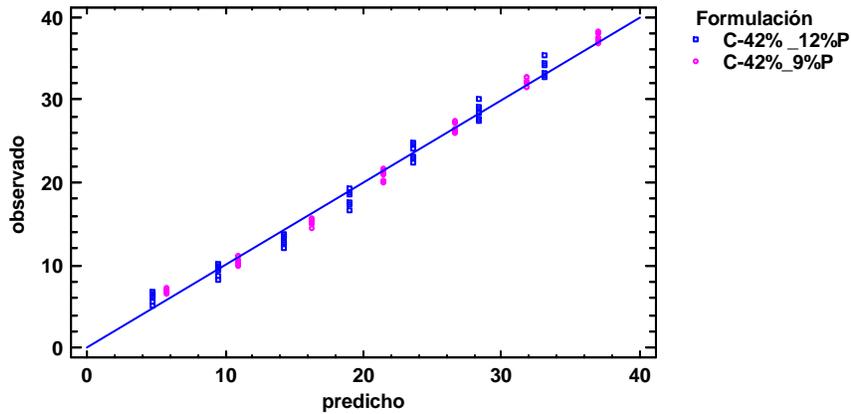
ANOVA Adicional para Variables Según el Orden de Introducción

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Tiempo	8304.27	1	8304.27	8291.06	0.0000
Interceptos	128.762	1	128.762	128.56	0.0000
Pendientes	20.503	1	20.503	20.47	0.0000
Modelo	8453.54	3			

El StatAdvisor

Esta tabla le permite evaluar la significancia estadística de los términos en el modelo. Debido a que el valor-P para las pendientes es menor que 0.01, existen diferencias estadísticas entre las pendientes para los distintos valores de Formulación con un nivel de confianza del 99%. Dado el valor-P para los interceptos es menor que 0.01, existen diferencias estadísticamente significativas entre los interceptos para los diferentes valores de Formulación con un nivel de confianza del 99%.

Gráfica de Fármaco disuelto



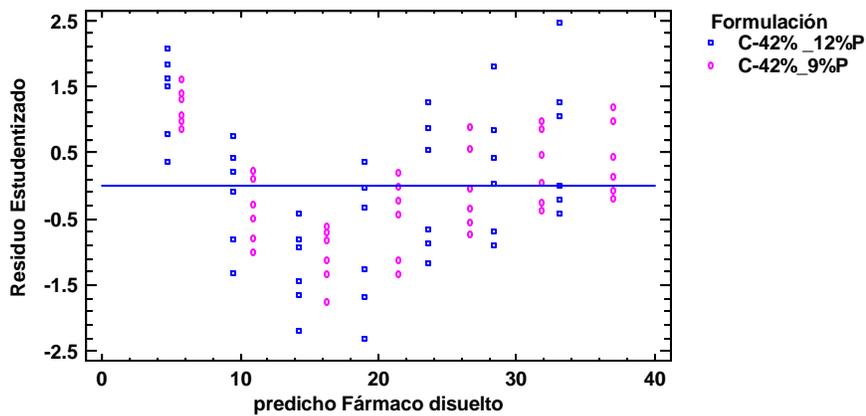
Intervalos de confianza del 95.0% para los estimados de los coeficientes

Parámetro	Estimado	Error		
		Estándar	Límite Inferior	Límite Superior
CONSTANTE	-14.1423	0.56212	-15.2609	-13.0236
Tiempo	0.0787401	0.00128689	0.0761791	0.0813011
Formulación=C-42%_9%P	-0.982143	0.794958	-2.56416	0.599877
Tiempo*Formulación=C-42%_9%P	0.00823413	0.00181993	0.00461234	0.0118559

El StatAdvisor

Esta tabla muestra intervalos de confianza del 95.0% para los coeficientes en el modelo. Los intervalos de confianza muestran con que precisión se pueden estimar los coeficientes dada la cantidad de datos disponibles y del ruido que está presente.

Gráfica de Residuos



Pronósticos

		95.00%		95.00%	
Tiempo	Predicción de	Límites	de Predicción	Límites	de Confianza
Formulación	Fármaco disuelto	Inferior	Superior	Inferior	Superior
240.0					

C-42% _12%P	4.75536	2.68808	6.82263	4.20133	5.30938
C-42% _9%P	5.7494	3.68213	7.81668	5.19538	6.30343
600.0					
C-42% _12%P	33.1018	31.0345	35.1691	32.5478	33.6558
C-42% _9%P	37.0601	34.9928	39.1274	36.5061	37.6141

El StatAdvisor

Esta tabla muestra los valores predichos para FÁRMACO disuelto utilizando el modelo ajustado. Además de las mejores predicciones, la tabla muestra:

- (1) intervalos de previsión del 95.0% para las nuevas observaciones
- (2) intervalos de confianza del 95.0% para la media de muchas obervaciones

Residuos Atípicos

	<i>Y</i>		<i>Residuo</i>	
<i>Fila</i>	<i>Y</i>	<i>Predicha</i>	<i>Residuo</i>	<i>Estudentizado</i>
43	6.7	4.75536	1.94464	2.06
56	12.1	14.2042	-2.10417	-2.18
62	16.7	18.9286	-2.22857	-2.31
81	35.4	33.1018	2.29821	2.47

El StatAdvisor

La tabla de residuos atípicos lista todas las observaciones que tienen un residuo Estudentizado mayor que 2 en valor absoluto. Los residuos Estudentizados miden cuántas desviaciones estándar se desvía cada valor observado de FÁRMACO disuelto de un modelo ajustado utilizando todas las observaciones menos esa. En este caso, hay 4 residuos Estudentizados mayores que 2, pero ninguno mayor que 3.

Puntos Influyentes

		<i>Distancia de</i>		<i>Distancia</i>
<i>Fila</i>	<i>Leverage</i>	<i>Mahalanobis</i>	<i>DFITS</i>	<i>de Cook</i>
2	0.077381	5.88947	0.471949	0.00389485
43	0.077381	5.88947	0.597667	0.00612596
45	0.077381	5.88947	0.533401	0.00493068
46	0.077381	5.88947	0.470077	0.00386501
48	0.077381	5.88947	0.438729	0.00338077
81	0.077381	5.88947	0.71401	0.00855609

Leverage promedio de un solo punto = 0.047619

El StatAdvisor

La tabla de puntos influyentes lista todas las observaciones que tienen valores de leverage mayores que 3 veces el de un punto promedio, o que tengan un valor inusualmente grande de DFIT o de distancia de Cook. Leverage es un estadístico que mide que tanta influencia tiene cada observación en la determinación de los coeficientes del modelo estimado. DFITS es un estadístico que mide que tanto podrían cambiar los coeficientes estimados si la observación se hubiese eliminado del conjunto de datos. La distancia de Cook mide la distancia entre los coeficientes estimados con y sin cada observación. En este caso, un punto promedio tendría un valor de leverage igual a 0.047619. No hay puntos con más de 3 veces el leverage promedio. Hay 6 puntos con valores inusualmente grandes de DFITS. No hay puntos con valores inusualmente grandes de distancia de Cook.

Anexo 3 – Comparación de líneas de regresión F2 9% y F2 12%.

Comparación de Líneas de Regresión - Fármaco disuelto versus Tiempo por Formulación

Variable dependiente: Fármaco disuelto (%)

Variable independiente: Tiempo (min)

Códigos de Nivel: Formulación

Número de casos completos: 114

Número de líneas de regresión: 2

Análisis de Regresión Múltiple

		Error	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Estándar	T	Valor-P
CONSTANTE	-9.97092	0.796936	-12.5116	0.0000
Tiempo	0.0995224	0.00202749	49.0865	0.0000
Formulación=C-45%_9%P	3.87155	1.04511	3.70444	0.0003
Tiempo*Formulación=C-45%_9%P	-0.0055813	0.0027138	-2.05664	0.0421

Coefficients

Formulación	Intercepto	Pendiente
C-45%_12%P	-9.97092	0.0995224
C-45%_9%P	-6.09937	0.0939411

Análisis de Varianza

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	25572.5	3	8524.17	1707.54	0.0000
Residuo	549.127	110	4.99206		
Total (Corr.)	26121.6	113			

R-Cuadrada = 97.8978 por ciento

R-Cuadrada (ajustada por g.l.) = 97.8405 por ciento

Error estándar del est. = 2.23429

Error medio absoluto = 1.72621

Estadístico Durbin-Watson = 1.97297 (P=0.4430)

Autocorrelación residual de retardo 1 = 0.0118222

Análisis de Residuos

	Estimación	Validación
n	114	
CME	4.99206	
MAE	1.72621	
MAPE	8.80379	
ME	-5.14209E-16	
MPE	-0.444337	

El StatAdvisor

La salida muestra el resultado de ajustar un modelo de regresión lineal para describir la relación entre Fármaco disuelto, Tiempo y Formulación. La ecuación del modelo ajustado es

$$\text{Fármaco disuelto} = -9.97092 + 0.0995224 * \text{Tiempo} + 3.87155 * (\text{Formulación} = \text{C-45\%}_9\% \text{P}) - 0.0055813 * \text{Tiempo} * (\text{Formulación} = \text{C-45\%}_9\% \text{P})$$

en donde los términos similares a $\text{Formulación} = \text{C-45\%}_9\% \text{P}$ son variables indicadoras las cuales toman el valor de 1 si son verdaderas ó 0 si son falsas. Esto corresponde a 2 líneas separadas, una para cada valor de Formulación. Por ejemplo, cuando $\text{Formulación} = \text{C-45\%}_12\% \text{P}$, el modelo se reduce a

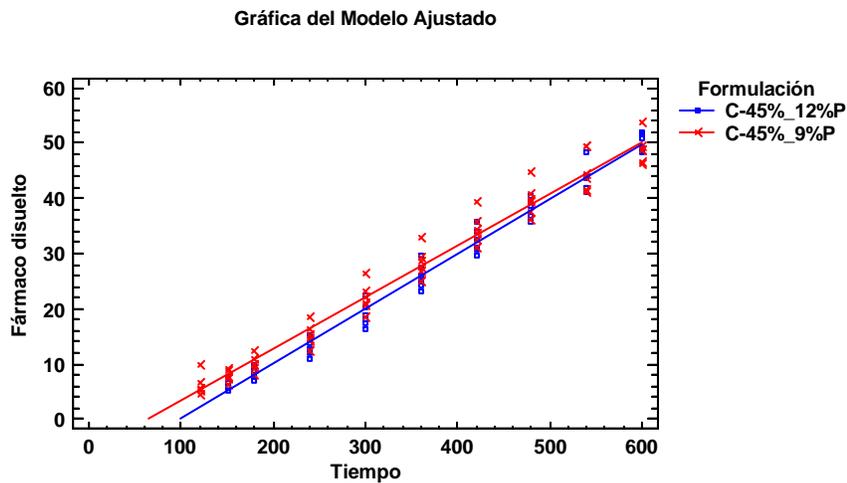
$$\text{Fármaco disuelto} = -9.97092 + 0.0995224 * \text{Tiempo}$$

Cuando $\text{Formulación} = \text{C-45\%}_9\% \text{P}$, el modelo se reduce a

$$\text{Fármaco disuelto} = -6.09937 + 0.0939411 * \text{Tiempo}$$

Como el valor-P de la tabla ANOVA es menor que 0.05, existe una relación estadísticamente significativa entre las variables, con un nivel de confianza del 95.0%.

El estadístico R-Cuadrada indica que el modelo, así ajustado, explica 97.8978% de la variabilidad en Fármaco disuelto. El estadístico R-Cuadrada ajustada, que es más adecuado para comparar modelos con diferente número de variables independientes es 97.8405%. El error estándar del estimado muestra que la desviación estándar de los residuos es 2.23429. Este valor puede utilizarse para construir límites de predicción para nuevas observaciones seleccionando la opción de Pronósticos del menú de texto. El error absoluto medio (MAE) de 1.72621 es el valor promedio de los residuos. El estadístico de Durbin-Watson (DW) prueba los residuos para determinar si hay alguna correlación significativa basada e el orden en que se presentaron en su archivo de datos. Dado que el valor-P es mayor o igual que 0.05, no hay indicación de una posible correlación serial con un nivel de confianza del 95.0%. Para probar si hay diferencias estadísticamente significativas entre los interceptos y/o pendientes, seleccione Suma de Cuadrados Condicional de la lista de Opciones Tabulares.



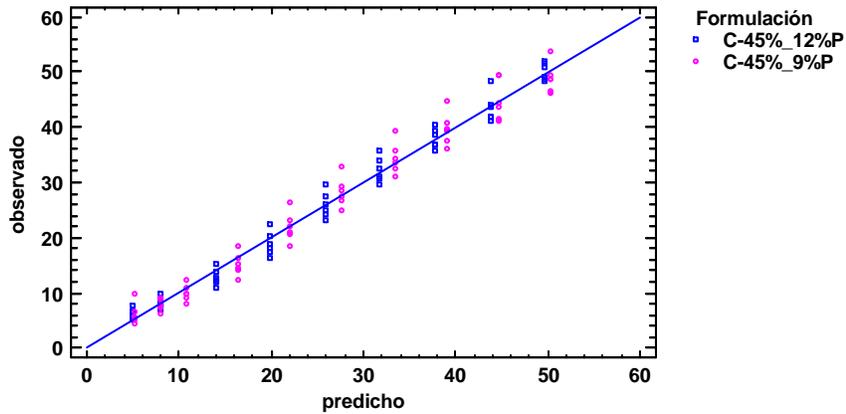
ANOVA Adicional para Variables Según el Orden de Introducción

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Tiempo	25449.0	1	25449.0	5097.90	0.0000
Interceptos	102.371	1	102.371	20.51	0.0000
Pendientes	21.1152	1	21.1152	4.23	0.0421
Modelo	25572.5	3			

El StatAdvisor

Esta tabla le permite evaluar la significancia estadística de los términos en el modelo. Dado que el valor-P para las pendientes es menor que 0.05, existen diferencias estadísticas entre las pendientes para los distintos valores de Formulación con un nivel de confianza del 95%. Dado el valor-P para los interceptos es menor que 0.01, existen diferencias estadísticamente significativas entre los interceptos para los diferentes valores de Formulación con un nivel de confianza del 99%.

Gráfica de Fármaco disuelto



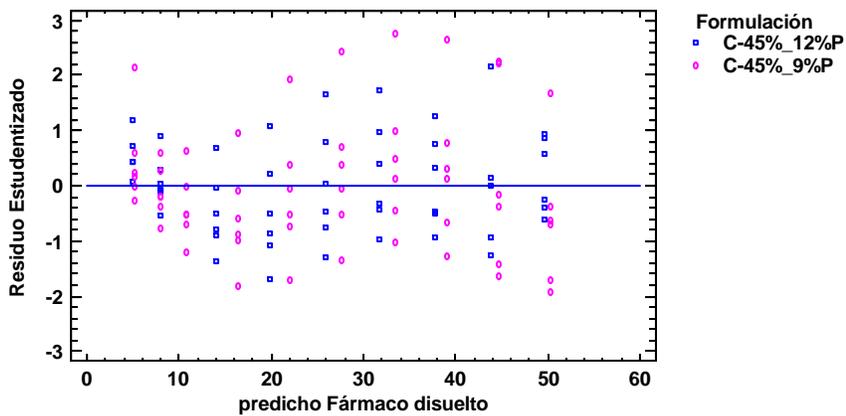
Intervalos de confianza del 95.0% para los estimados de los coeficientes

Parámetro	Estimado	Error Estándar	Límite Inferior	Límite Superior
CONSTANTE	-9.97092	0.796936	-11.5503	-8.39157
Tiempo	0.0995224	0.00202749	0.0955044	0.10354
Formulación=C-45%_9%P	3.87155	1.04511	1.80038	5.94272
Tiempo*Formulación=C-45%_9%P	-0.0055813	0.0027138	-0.0109594	-0.000203174

El StatAdvisor

Esta tabla muestra intervalos de confianza del 95.0% para los coeficientes en el modelo. Los intervalos de confianza muestran con que precisión se pueden estimar los coeficientes dada la cantidad de datos disponibles y del ruido que está presente.

Gráfica de Residuos



Pronósticos

		95.00%		95.00%	
Tiempo	Predicción de	Límites	de Predicción	Límites	de Confianza
Formulación	Fármaco disuelto	Inferior	Superior	Inferior	Superior
120.0					

C-45%_12%P	1.97177	-2.6026	6.54614	0.823293	3.12025
C-45%_9%P	5.17357	0.640844	9.70629	4.20419	6.14294
600.0					
C-45%_12%P	49.7425	45.1738	54.3112	48.6168	50.8683
C-45%_9%P	50.2653	45.7042	54.8263	49.1711	51.3595

El StatAdvisor

Esta tabla muestra los valores predichos para FÁRMACO disuelto utilizando el modelo ajustado. Además de las mejores predicciones, la tabla muestra:

- (1) intervalos de previsión del 95.0% para las nuevas observaciones
- (2) intervalos de confianza del 95.0% para la media de muchas observaciones

Residuos Atípicos

	Y		Residuo	
Fila	Y	Predicha	Residuo	Estudentizado
6	9.8	5.17357	4.62643	2.16
36	33.0	27.7194	5.28057	2.44
42	39.3	33.3559	5.9441	2.77
48	44.7	38.9924	5.70764	2.66
53	49.5	44.6288	4.87117	2.27
54	49.4	44.6288	4.77117	2.22
105	48.4	43.7712	4.62882	2.15

El StatAdvisor

La tabla de residuos atípicos lista todas las observaciones que tienen un residuo Estudentizado mayor que 2 en valor absoluto. Los residuos Estudentizados miden cuántas desviaciones estándar se desvía cada valor observado de FÁRMACO disuelto de un modelo ajustado utilizando todas las observaciones menos esa. En este caso, hay 7 residuos Estudentizados mayores que 2, pero ninguno mayor que 3.

Puntos Influyentes

	Distancia de		Distancia	
Fila	Leverage	Mahalanobis	DFITS	de Cook
6	0.0479291	4.64715	0.483984	0.00258632
42	0.0209433	1.40468	0.404986	0.000792714
48	0.0296257	2.42823	0.465508	0.00147561
53	0.0430013	4.0414	0.481252	0.00229603
54	0.0430013	4.0414	0.47092	0.00220273
55	0.06107	6.29357	-0.435512	0.0026724
57	0.06107	6.29357	-0.484534	0.00328751
60	0.06107	6.29357	0.431781	0.00262798
105	0.0442194	4.19055	0.463283	0.00219517

Leverage promedio de un solo punto = 0.0350877

El StatAdvisor

La tabla de puntos influyentes lista todas las observaciones que tienen valores de leverage mayores que 3 veces el de un punto promedio, o que tengan un valor inusualmente grande de DFIT o de distancia de Cook. Leverage es un estadístico que mide que tanta influencia tiene cada observación en la determinación de los coeficientes del modelo estimado. DFITS es un estadístico que mide que tanto podrían cambiar los coeficientes estimados si la observación se hubiese eliminado del conjunto de datos. La distancia de Cook mide la distancia entre los coeficientes estimados con y sin cada observación. En este caso, un punto promedio tendría un valor de leverage igual a 0.0350877. No hay puntos con más de 3 veces el leverage promedio. Hay 9 puntos con valores inusualmente grandes de DFITS. No hay puntos con valores inusualmente grandes de distancia de Cook.

Anexo 4 – Comparación líneas de regresión F1 9% y F2 9%.

Comparación de Líneas de Regresión - Fármaco disuelto versus Tiempo por Formulación

Variable dependiente: Fármaco disuelto (%)

Variable independiente: Tiempo (min)

Códigos de Nivel: Formulación

Número de casos completos: 102

Número de líneas de regresión: 2

Análisis de Regresión Múltiple

		Error	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Estándar	T	Valor-P
CONSTANTE	-15.1244	1.1173	-13.5366	0.0000
Tiempo	0.0869742	0.00255788	34.0024	0.0000
Formulación=C-45%_9%P	9.02504	1.26915	7.11111	0.0000
Tiempo*Formulación=C-45%_9%P	0.00696689	0.00302028	2.3067	0.0232

Coefficients

Formulación	Intercepto	Pendiente
C-42%_9%P	-15.1244	0.0869742
C-45%_9%P	-6.09937	0.0939411

Análisis de Varianza

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	18579.5	3	6193.15	1565.09	0.0000
Residuo	387.792	98	3.95707		
Total (Corr.)	18967.2	101			

R-Cuadrada = 97.9555 por ciento

R-Cuadrada (ajustada por g.l.) = 97.8929 por ciento

Error estándar del est. = 1.98924

Error medio absoluto = 1.38552

Estadístico Durbin-Watson = 1.61598 (P=0.0260)

Autocorrelación residual de retardo 1 = 0.172962

Análisis de Residuos

	Estimación	Validación
n	102	
CME	3.95707	
MAE	1.38552	
MAPE	7.57179	
ME	-4.66729E-15	
MPE	-0.328569	

El StatAdvisor

La salida muestra el resultado de ajustar un modelo de regresión lineal para describir la relación entre Fármaco disuelto, Tiempo y Formulación. La ecuación del modelo ajustado es

$$\text{Fármaco disuelto} = -15.1244 + 0.0869742 * \text{Tiempo} + 9.02504 * (\text{Formulación}=\text{C-45\%}_9\% \text{P}) + 0.00696689 * \text{Tiempo} * (\text{Formulación}=\text{C-45\%}_9\% \text{P})$$

en donde los términos similares a $\text{Formulación}=\text{C-45\%}_9\% \text{P}$ son variables indicadoras las cuales toman el valor de 1 si son verdaderas ó 0 si son falsas. Esto corresponde a 2 líneas separadas, una para cada valor de Formulación. Por ejemplo, cuando $\text{Formulación}=\text{C-42\%}_9\% \text{P}$, el modelo se reduce a

$$\text{Fármaco disuelto} = -15.1244 + 0.0869742 * \text{Tiempo}$$

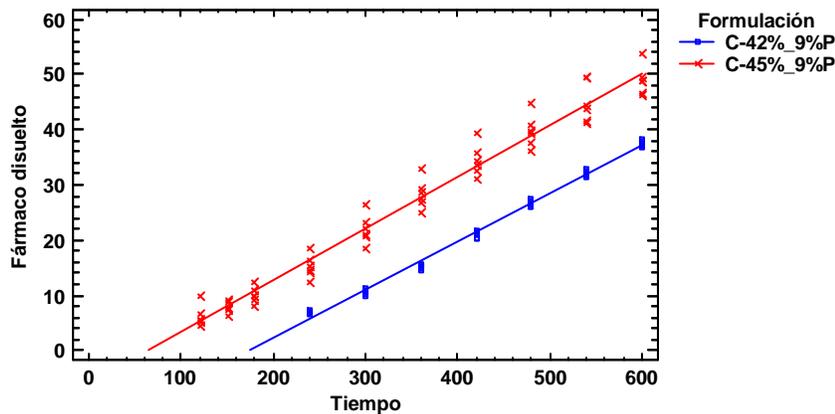
Cuando $\text{Formulación}=\text{C-45\%}_9\% \text{P}$, el modelo se reduce a

$$\text{Fármaco disuelto} = -6.09937 + 0.0939411 * \text{Tiempo}$$

Como el valor-P de la tabla ANOVA es menor que 0.05, existe una relación estadísticamente significativa entre las variables, con un nivel de confianza del 95.0%.

El estadístico R-Cuadrada indica que el modelo, así ajustado, explica 97.9555% de la variabilidad en Fármaco disuelto. El estadístico R-Cuadrada ajustada, que es más adecuado para comparar modelos con diferente número de variables independientes es 97.8929%. El error estándar del estimado muestra que la desviación estándar de los residuos es 1.98924. Este valor puede utilizarse para construir límites de predicción para nuevas observaciones seleccionando la opción de Pronósticos del menú de texto. El error absoluto medio (MAE) de 1.38552 es el valor promedio de los residuos. El estadístico de Durbin-Watson (DW) prueba los residuos para determinar si hay alguna correlación significativa basada e el orden en que se presentaron en su archivo de datos. Dado que el valor-P es menor que 0.05, esto es indicativo de una posible correlación serial con un nivel de confianza del 95.0%. Grafique los residuos versus el orden de las filas para ver si hay algún patrón que pueda detectarse. Para probar si hay diferencias estadísticamente significativas entre los interceptos y/o pendientes, seleccione Suma de Cuadrados Condicional de la lista de Opciones Tabulares.

Gráfica del Modelo Ajustado



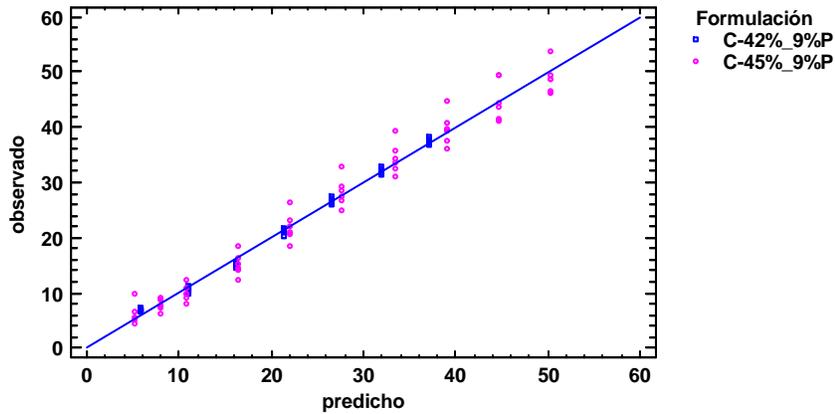
ANOVA Adicional para Variables Según el Orden de Introducción

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Tiempo	15365.3	1	15365.3	3882.99	0.0000
Interceptos	3193.15	1	3193.15	806.95	0.0000
Pendientes	21.0551	1	21.0551	5.32	0.0232
Modelo	18579.5	3			

El StatAdvisor

Esta tabla le permite evaluar la significancia estadística de los términos en el modelo. Dado que el valor-P para las pendientes es menor que 0.05, existen diferencias estadísticas entre las pendientes para los distintos valores de Formulación con un nivel de confianza del 95%. Dado el valor-P para los interceptos es menor que 0.01, existen diferencias estadísticamente significativas entre los interceptos para los diferentes valores de Formulación con un nivel de confianza del 99%.

Gráfica de Fármaco disuelto



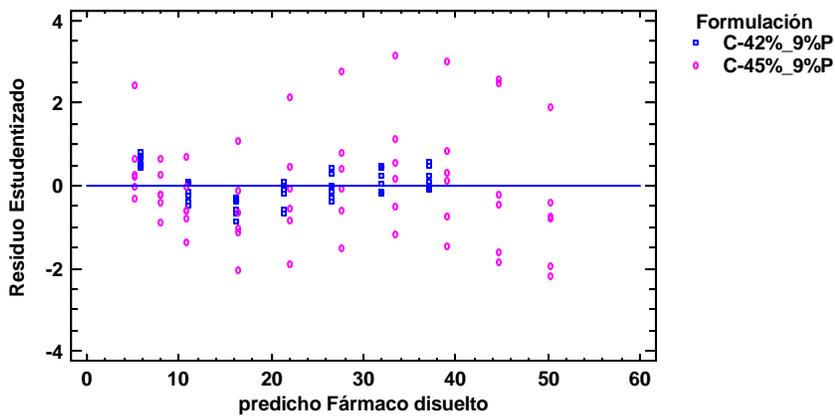
Intervalos de confianza del 95.0% para los estimados de los coeficientes

Parámetro	Estimado	Error		
		Estándar	Límite Inferior	Límite Superior
CONSTANTE	-15.1244	1.1173	-17.3417	-12.9072
Tiempo	0.0869742	0.00255788	0.0818982	0.0920503
Formulación=C-45%_9%P	9.02504	1.26915	6.50645	11.5436
Tiempo*Formulación=C-45%_9%P	0.00696689	0.00302028	0.00097323	0.0129606

El StatAdvisor

Esta tabla muestra intervalos de confianza del 95.0% para los coeficientes en el modelo. Los intervalos de confianza muestran con que precisión se pueden estimar los coeficientes dada la cantidad de datos disponibles y del ruido que está presente.

Gráfica de Residuos



Pronósticos

		95.00%		95.00%	
Tiempo	Predicción de	Límites	de Predicción	Límites	de Confianza
Formulación	Fármaco disuelto	Inferior	Superior	Inferior	Superior
120.0					

C-42%_9%P	-4.6875	-8.96224	-0.412757	-6.32762	-3.04738
C-45%_9%P	5.17357	1.13249	9.21465	4.30933	6.0378
600.0					
C-42%_9%P	37.0601	32.9626	41.1576	35.962	38.1582
C-45%_9%P	50.2653	46.199	54.3316	49.2898	51.2408

El StatAdvisor

Esta tabla muestra los valores predichos para FÁRMACO disuelto utilizando el modelo ajustado. Además de las mejores predicciones, la tabla muestra:

- (1) intervalos de previsión del 95.0% para las nuevas observaciones
- (2) intervalos de confianza del 95.0% para la media de muchas observaciones

Residuos Atípicos

	Y		Residuo	
Fila	Y	Predicha	Residuo	Estudentizado
48	9.8	5.17357	4.62643	2.44
63	12.5	16.4465	-3.9465	-2.04
72	26.3	22.083	4.21704	2.18
78	33.0	27.7194	5.28057	2.77
84	39.3	33.3559	5.9441	3.15
90	44.7	38.9924	5.70764	3.03
95	49.5	44.6288	4.87117	2.57
96	49.4	44.6288	4.77117	2.52
99	46.2	50.2653	-4.06529	-2.15

El StatAdvisor

La tabla de residuos atípicos lista todas las observaciones que tienen un residuo Estudentizado mayor que 2 en valor absoluto. Los residuos Estudentizados miden cuántas desviaciones estándar se desvía cada valor observado de FÁRMACO disuelto de un modelo ajustado utilizando todas las observaciones menos esa. En este caso, hay 9 residuos Estudentizados mayores que 2, 2 mayores que 3. Debería examinar con cuidado los residuos Estudentizados mayores que 3 para determinar si corresponden a observaciones aberrantes que debieran eliminarse del modelo y manejarse por separado.

Puntos Influyentes

	Distancia de		Distancia	
Fila	Leverage	Mahalanobis	DFITS	de Cook
48	0.0479291	4.0441	0.54819	0.00326279
84	0.0209433	1.14903	0.461422	0.00100005
90	0.0296257	2.06292	0.529786	0.00186156
95	0.0430013	3.50325	0.545628	0.00289658
96	0.0430013	3.50325	0.533687	0.00277887
97	0.06107	5.51412	-0.491631	0.00337138
99	0.06107	5.51412	-0.547704	0.00414738
102	0.06107	5.51412	0.487373	0.00331534

Leverage promedio de un solo punto = 0.0392157

El StatAdvisor

La tabla de puntos influyentes lista todas las observaciones que tienen valores de leverage mayores que 3 veces el de un punto promedio, o que tengan un valor inusualmente grande de DFIT o de distancia de Cook. Leverage es un estadístico que mide que tanta influencia tiene cada observación en la determinación de los coeficientes del modelo estimado. DFITS es un estadístico que mide que tanto podrían cambiar los coeficientes estimados si la observación se hubiese eliminado del conjunto de datos. La distancia de Cook mide la distancia entre los coeficientes estimados con y sin cada observación. En este caso, un punto promedio tendría un valor de leverage igual a 0.0392157. No hay puntos con más de 3 veces el leverage promedio. Hay 8 puntos con valores inusualmente grandes de DFITS. No hay puntos con valores inusualmente grandes de distancia de Cook.

Anexo 5 – Comparación de líneas de regresión F1 12% y F2 12%.

Comparación de Líneas de Regresión - Fármaco disuelto versus Tiempo por Formulación

Variable dependiente: Fármaco disuelto (%)

Variable independiente: Tiempo (min)

Códigos de Nivel: Formulación

Número de casos completos: 96

Número de líneas de regresión: 2

Análisis de Regresión Múltiple

		Error	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Estándar	T	Valor-P
CONSTANTE	-14.1423	0.909942	-15.5419	0.0000
Tiempo	0.0787401	0.00208317	37.7982	0.0000
Formulación=C-45%_12%P	4.17135	1.07792	3.86982	0.0002
Tiempo*Formulación=C-45%_12%P	0.0207823	0.00254967	8.15098	0.0000

Coefficients

Formulación	Intercepto	Pendiente
C-42%_12%P	-14.1423	0.0787401
C-45%_12%P	-9.97092	0.0995224

Análisis de Varianza

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	17023.4	3	5674.45	2162.04	0.0000
Residuo	241.462	92	2.62459		
Total (Corr.)	17264.8	95			

R-Cuadrada = 98.6014 por ciento

R-Cuadrada (ajustada por g.l.) = 98.5558 por ciento

Error estándar del est. = 1.62006

Error medio absoluto = 1.27851

Estadístico Durbin-Watson = 2.34974 (P=0.9223)

Autocorrelación residual de retardo 1 = -0.185973

Análisis de Residuos

	Estimación	Validación
n	96	
CME	2.62459	
MAE	1.27851	
MAPE	7.81425	
ME	6.29126E-16	
MPE	0.614451	

El StatAdvisor

La salida muestra el resultado de ajustar un modelo de regresión lineal para describir la relación entre Fármaco disuelto, Tiempo y Formulación. La ecuación del modelo ajustado es

$$\text{Fármaco disuelto} = -14.1423 + 0.0787401 * \text{Tiempo} + 4.17135 * (\text{Formulación}=\text{C-45\%}_12\% \text{P}) + 0.0207823 * \text{Tiempo} * (\text{Formulación}=\text{C-45\%}_12\% \text{P})$$

en donde los términos similares a Formulación=C-45%_12%P son variables indicadoras las cuales toman el valor de 1 si son verdaderas ó 0 si son falsas. Esto corresponde a 2 líneas separadas, una para cada valor de Formulación. Por ejemplo, cuando Formulación=C-42%_12%P, el modelo se reduce a

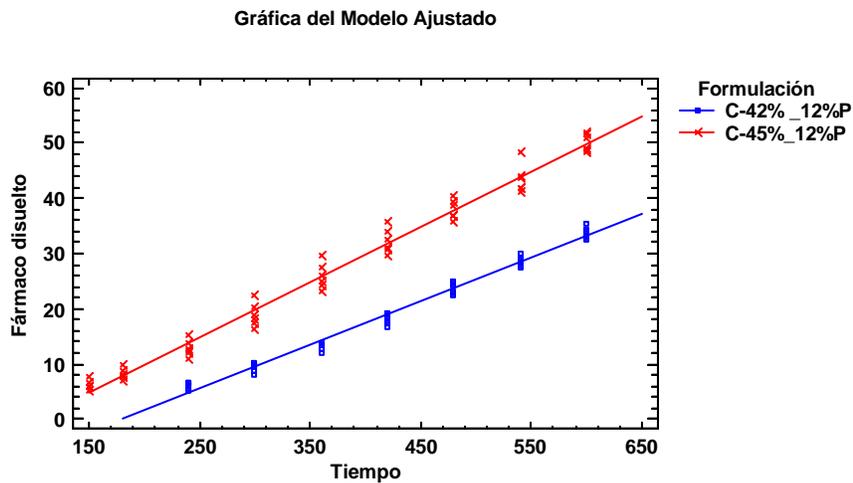
$$\text{Fármaco disuelto} = -14.1423 + 0.0787401 * \text{Tiempo}$$

Cuando Formulación=C-45%_12%P, el modelo se reduce a

$$\text{Fármaco disuelto} = -9.97092 + 0.0995224 * \text{Tiempo}$$

Como el valor-P de la tabla ANOVA es menor que 0.05, existe una relación estadísticamente significativa entre las variables, con un nivel de confianza del 95.0%.

El estadístico R-Cuadrada indica que el modelo, así ajustado, explica 98.6014% de la variabilidad en Fármaco disuelto. El estadístico R-Cuadrada ajustada, que es más adecuado para comparar modelos con diferente número de variables independientes es 98.5558%. El error estándar del estimado muestra que la desviación estándar de los residuos es 1.62006. Este valor puede utilizarse para construir límites de predicción para nuevas observaciones seleccionando la opción de Pronósticos del menú de texto. El error absoluto medio (MAE) de 1.27851 es el valor promedio de los residuos. El estadístico de Durbin-Watson (DW) prueba los residuos para determinar si hay alguna correlación significativa basada e el orden en que se presentaron en su archivo de datos. Dado que el valor-P es mayor o igual que 0.05, no hay indicación de una posible correlación serial con un nivel de confianza del 95.0%. Para probar si hay diferencias estadísticamente significativas entre los interceptos y/o pendientes, seleccione Suma de Cuadrados Condicional de la lista de Opciones Tabulares.



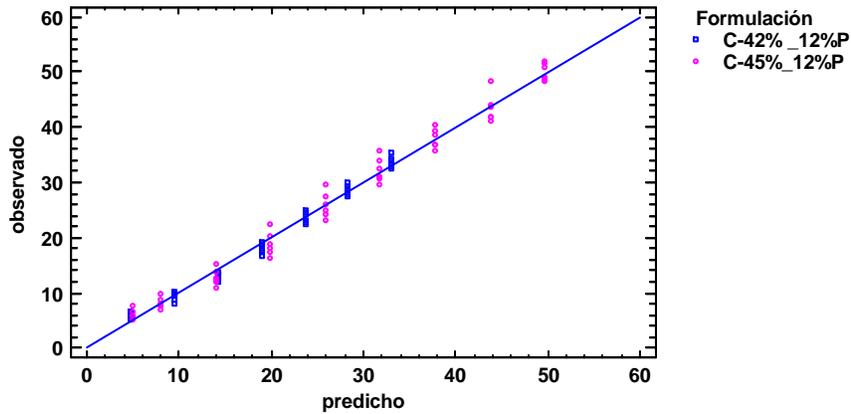
ANOVA Adicional para Variables Según el Orden de Introducción

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Tiempo	13300.6	1	13300.6	5067.69	0.0000
Interceptos	3548.4	1	3548.4	1351.98	0.0000
Pendientes	174.374	1	174.374	66.44	0.0000
Modelo	17023.4	3			

El StatAdvisor

Esta tabla le permite evaluar la significancia estadística de los términos en el modelo. Debido a que el valor-P para las pendientes es menor que 0.01, existen diferencias estadísticas entre las pendientes para los distintos valores de Formulación con un nivel de confianza del 99%. Dado el valor-P para los interceptos es menor que 0.01, existen diferencias estadísticamente significativas entre los interceptos para los diferentes valores de Formulación con un nivel de confianza del 99%.

Gráfica de Fármaco disuelto



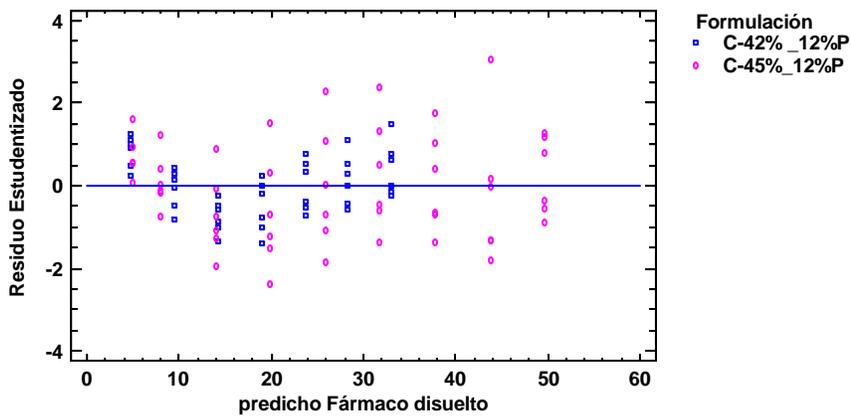
Intervalos de confianza del 95.0% para los estimados de los coeficientes

Parámetro	Estimado	Error		
		Estándar	Límite Inferior	Límite Superior
CONSTANTE	-14.1423	0.909942	-15.9495	-12.335
Tiempo	0.0787401	0.00208317	0.0746027	0.0828774
Formulación=C-45%_12%P	4.17135	1.07792	2.03051	6.31218
Tiempo*Formulación=C-45%_12%P	0.0207823	0.00254967	0.0157184	0.0258462

El StatAdvisor

Esta tabla muestra intervalos de confianza del 95.0% para los coeficientes en el modelo. Los intervalos de confianza muestran con que precisión se pueden estimar los coeficientes dada la cantidad de datos disponibles y del ruido que está presente.

Gráfica de Residuos



Pronósticos

		95.00%		95.00%	
Tiempo	Predicción de	Límites	de Predicción	Límites	de Confianza
Formulación	Fármaco disuelto	Inferior	Superior	Inferior	Superior
150.0					

C-42% _12%P	-2.33125	-5.77323	1.11073	-3.5537	-1.1088
C-45% _12%P	4.95744	1.65101	8.26388	4.19606	5.71883
600.0					
C-42% _12%P	33.1018	29.762	36.4415	32.2067	33.9968
C-45% _12%P	49.7425	46.4226	53.0625	48.9245	50.5606

El StatAdvisor

Esta tabla muestra los valores predichos para FÁRMACO disuelto utilizando el modelo ajustado. Además de las mejores predicciones, la tabla muestra:

- (1) intervalos de previsión del 95.0% para las nuevas observaciones
- (2) intervalos de confianza del 95.0% para la media de muchas obervaciones

Residuos Atípicos

	Y		Residuo	
Fila	Y	Predicha	Residuo	Estudentizado
62	16.2	19.8858	-3.6858	-2.36
69	29.5	25.8571	3.64285	2.32
75	35.6	31.8285	3.77151	2.41
87	48.4	43.7712	4.62882	3.05

El StatAdvisor

La tabla de residuos atípicos lista todas las observaciones que tienen un residuo Estudentizado mayor que 2 en valor absoluto. Los residuos Estudentizados miden cuántas desviaciones estándar se desvía cada valor observado de FÁRMACO disuelto de un modelo ajustado utilizando todas las observaciones menos esa. En este caso, hay 4 residuos Estudentizados mayores que 2, uno mayor que 3. Debería examinar con cuidado los residuos Estudentizados mayores que 3 para determinar si corresponden a observaciones aberrantes que debieran eliminarse del modelo y manejarse por separado.

Puntos Influyentes

	Distancia de		Distancia	
Fila	Leverage	Mahalanobis	DFITS	de Cook
39	0.077381	6.8944	0.430518	0.00326517
87	0.0442194	3.35945	0.656406	0.00417529

Leverage promedio de un solo punto = 0.0416667

El StatAdvisor

La tabla de puntos influyentes lista todas las observaciones que tienen valores de leverage mayores que 3 veces el de un punto promedio, o que tengan un valor inusualmente grande de DFIT o de distancia de Cook. Leverage es un estadístico que mide que tanta influencia tiene cada observación en la determinación de los coeficientes del modelo estimado. DFITS es un estadístico que mide que tanto podrían cambiar los coeficientes estimados si la observación se hubiese eliminado del conjunto de datos. La distancia de Cook mide la distancia entre los coeficientes estimados con y sin cada observación. En este caso, un punto promedio tendría un valor de leverage igual a 0.0416667. No hay puntos con más de 3 veces el leverage promedio. Hay 2 puntos con valores inusualmente grandes de DFITS. No hay puntos con valores inusualmente grandes de distancia de Cook.