



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

CARACTERIZACION DE LAS PROPIEDADES DEL ESTADO
SOLIDO DE LISINOPRIL PROVENIENTE DE DOS DIFERENTES
LOTES DE UN PROVEEDOR.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

PABLO RAFAEL ROMANO ZUÑIGA

ASESORES: DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO

DESS. RODOLFO CRUZ RODRIGUEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE



ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

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

Caracterización de las propiedades del estado sólido de Lisinopril proveniente de dos diferentes lotes de un proveedor.

que presenta el pasante: Pablo Rafael Romano Zúñiga
con número de cuenta: 09728221-9 para obtener el título de:
Químico Farmacéutico Biólogo

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 23 de Marzo de 2007

PRESIDENTE DAR. Juan José Díaz Esquivel

VOCAL DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez

SECRETARIO QFB. Elia Granados Enriquez

PRIMER SUPLENTE Dr. Juan Manuel Aceves Hernández

SEGUNDO SUPLENTE Dra. Elizabeth García García

*La satisfacción no es más
que el deber cumplido.*

*Cuando realmente deseas algo,
todo el universo conspira
para que puedas lograrlo.*

PAULO COELHO

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme estar dentro de sus aulas y por darme la oportunidad de desarrollarme y crecer profesionalmente.

Al DESS Rodolfo Cruz por brindarme sus consejos, paciencia, apoyo y confianza, y dedicar parte de su tiempo a la realización de este trabajo.

A la Dra. Raquel López Arellano por brindarme su ayuda, sus consejos y su confianza, durante la realización de este trabajo y sobre todo tanto en mi vida como estudiante, como en mi vida profesional.

A mis sinodales DAR Juan José Díaz, QJB Elia Granados, Dr. Juan Manuel Aceves y Dra. Elizabeth García por dedicar parte de su tiempo a la revisión de este trabajo y por las aportaciones realizadas para enriquecerlo.

DEDICATORIAS

A Dios por brindarme la oportunidad de llegar a esta etapa de mi vida.

A mi madre por orientarme siempre por el mejor camino a través de sus regaños y consejos, y haber hecho de mi una persona de bien, inculcándome sus principios, gracias por apoyarme y confiar en mi.

A mi padre quien ha sido el mejor ejemplo a seguir, por enseñarme a seguir adelante a pesar de las adversidades y haber hecho de mi una persona responsable, tolerante y perseverante.

A los dos gracias por darme la herencia mas valiosa que pudiera recibir.

A Sandra, Guillermo Luis y Martín por ser mis compañeros de toda la vida y brindarme su ayuda durante la realización de mis estudios.

A Mariana porque sus risas, travesuras y cariño me llenan de energía.

A mis amigos de las FESC por su compañía, su apoyo, sus consejos y por alentarme a seguir adelante.

CONTENIDO

Índice General.	I
Índice de Figuras.	V
Índice de Tablas.	VIII
Símbolos y Abreviaturas.	XI
Resumen.	XV
Introducción.	1
Objetivos.	3
Hipótesis.	4
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO.	
<i>1.1 Generalidades del Lisinopril.</i>	6
1.1.1 Nombre Químico.	6
1.1.2 Nombre Común.	6
1.1.3 Número de registro C.A.S.	6
1.1.4 Estructura Química.	6
1.1.5 Peso Molecular.	7
1.1.6 Fórmula molecular.	7
1.1.7 Síntesis.	7
1.1.8 Proveedores y fabricantes.	7
1.1.9 Patentes.	8
1.1.10 Presentaciones Farmacéuticas.	9
<i>1.2 Propiedades Organolépticas del Lisinopril</i>	9
1.2.1 Olor	9
1.2.2 Color.	9
1.2.3 Sabor.	9
1.2.4 Apariencia.	9
<i>1.3 Propiedades Físicoquímicas del Lisinopril.</i>	9
1.3.1 Constante de Disociación Ácida (pKa) y Naturaleza Química.	9

1.3.2 Coeficiente de Partición.	10
1.3.3 Solubilidad.	11
1.3.4 Isómeros.	12
1.3.5 Polimorfos.	13
1.3.6 Comportamiento en Difracción de Rayos X.	13
1.3.7 Comportamiento Térmico.	13
1.3.8 Comportamiento en el espectro UV.	15
<i>1.4 Propiedades Farmacológicas del Lisinopril.</i>	17
1.4.1 Relación Estructura Química-Actividad Farmacológica.	17
1.4.2 Farmacodinamia.	18
1.4.3 Farmacocinética.	20
<i>1.5 Generalidades de la Caracterización de los Sólidos Farmacéuticos.</i>	21
1.5.1 Espectroscopia de Ultravioleta (UV).	23
1.5.2 Difracción de Rayos X (DRX).	24
1.5.3 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).	27
1.5.4 Análisis Termogravimétrico (TGA).	29
1.5.5 Microscopía Electrónica de Barrido (SEM).	31
1.5.6 Propiedades Micromeríticas.	34
1.5.6.1 Cinética de Consolidación.	36
1.5.6.2 Densidad Aparente.	39
1.5.6.3 Densidad Compactada.	40
1.5.6.4 Porosidad.	40
1.5.6.5 Índice de Carr.	42
1.5.6.6 Índice de Hausner.	43
1.5.7 Determinación del agua.	44
1.5.7.1 Método de Karl-Fisher.	45
1.5.7.2 Método de Termobalanza.	46
1.5.8 Disolución Intrínseca.	46
CAPÍTULO II. DESARROLLO EXPERIMENTAL.	
<i>Cuadro metodológico.</i>	53

2.1 Material, Equipo, Instrumentos y Reactivos.	54
2.2 Métodos.	55
2.2.1 Espectroscopia de Ultravioleta (UV).	55
2.2.2 Difracción de Rayos X (DRX).	56
2.2.3 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).	56
2.2.4 Análisis Termogravimétrico (TGA).	56
2.2.5 Microscopía Electrónica de Barrido (SEM).	57
2.2.6 Propiedades Micromeríticas.	57
2.2.6.1 Cinética de Consolidación.	57
2.2.6.2 Densidad Aparente.	58
2.2.6.3 Densidad Compactada.	58
2.2.6.4 Porosidad.	58
2.2.6.5 Índice de Carr.	59
2.2.6.6 Índice de Hausner.	59
2.2.7 Determinación del agua.	59
2.2.7.1 Método de Karl-Fisher.	59
2.2.7.2 Método de Termobalanza.	59
2.2.8 Disolución Intrínseca.	60
CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	
3.1 Espectroscopia de Ultravioleta (UV).	62
3.2 Difracción de Rayos X (DRX).	68
3.3 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).	70
3.4 Análisis Termogravimétrico (TGA).	71
3.5 Microscopía Electrónica de Barrido (SEM).	72
3.6 Propiedades Micromeríticas.	79
3.6.1 Cinética de Consolidación.	79
3.6.2 Densidad Aparente.	81
3.6.3 Densidad Compactada.	83
3.6.4 Porosidad.	85
3.6.5 Índice de Carr.	87

3.6.6 Índice de Hausner.	89
3.7 <i>Determinación del agua.</i>	90
3.7.1 Método de Karl-Fisher.	91
3.7.2 Método de Termobalanza.	92
3.8 <i>Disolución Intrínseca.</i>	93
CAPÍTULO IV. CONCLUSIONES.	98
REFERENCIAS.	101
ANEXOS.	
<i>Anexo 1.</i> Preparación de Soluciones de Ácido Clorhídrico 0.1N e Hidróxido de Sodio 0.1N.	107
<i>Anexo 2.</i> Preparación de la Curva De Calibración de Lisinopril.	107
<i>Anexo 3.</i> Resultados estadísticos arrojados por el software Statgraphics Plus ^{MR} versión 4.0.	108

ÍNDICE DE FIGURAS.

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO.

1.1 Generalidades del Lisinopril.

Figura 1. Estructura Química de Dihidrato de Lisinopril. 6

Figura 2. Síntesis de Dihidrato de Lisinopril. 8

1.3 Propiedades Fisicoquímicas del Lisinopril.

Figura 3. Isómero SSS de Dihidrato de Lisinopril. 12

Figura 4. Isómero RSS de Dihidrato de Lisinopril. 12

Figura 5. Difractograma de Lisinopril Anhidro. 14

Figura 6. Difractograma de Monohidrato de Lisinopril. 14

Figura 7. Curva de DTA de Dihidrato de Lisinopril. 15

Figura 8. Curva de TGA de Dihidrato de Lisinopril. 16

Figura 9. Espectro de absorción UV de Lisinopril. 16

1.4 Propiedades Farmacológicas del Lisinopril.

Figura 10. El sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. 18

Figura 11. Interacción del Lisinopril con el sitio activo de la ECA. 19

1.5 Generalidades de la Caracterización de los Sólidos Farmacéuticos.

Figura 12. Difractogramas de un material cristalino y un material amorfo. 25

Figura 13. Difractogramas de un material a distintos tiempos de molienda. 26

Figura 14. Termograma que esquematiza procesos endotérmicos y exotérmicos. 28

Figura 15. Comparación de termogramas típicos de DSC y TGA. 30

Figura 16. Clasificación de los sólidos de acuerdo a su morfología. 32

Figura 17. Celdas unitarias de los diferentes sistemas. 33

Figura 18. Etapas de la consolidación de los sólidos. 37

Figura 19. Los cuatro diferentes tipos de densidades. 39

Figura 20. Proceso de disolución de una partícula. 48

Figura 21. Aparato de Wood o aparato de disco giratorio. 49

Figura 22. Estación de disolución con sistema de fibra óptica. 51

CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

3.1 Espectroscopia de Ultravioleta (UV).

Figura 23. Espectro de absorción UV de Dihidrato de Lisinopril en HCl 0.1N. 63

Figura 24. Espectro de absorción UV de Dihidrato de Lisinopril en H₂O. 63

Figura 25. Espectro de absorción UV de Dihidrato de Lisinopril en NaOH 0.1N. 64

Figura 26. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de los coeficientes de absortividad molar específico de Dihidrato de Lisinopril en HCl 0.1N. 65

Figura 27. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de los coeficientes de absortividad molar específico de Dihidrato de Lisinopril en H₂O. 67

Figura 28. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de los coeficientes de absortividad molar específico de Dihidrato de Lisinopril en NaOH 0.1N. 68

3.2 Difracción de Rayos X (DRX).

Figura 29. Difractograma de Dihidrato de Lisinopril (Lote 1). 69

Figura 30. Difractograma de Dihidrato de Lisinopril (Lote 2). 69

3.3 Calorimetria Diferencial de Barrido (DSC).

Figura 31. Termogramas de Dihidrato de Lisinopril obtenidos por DSC. 70

3.4 Análisis Termogravimétrico (TGA).

Figura 32. Termogramas de Dihidrato de Lisinopril obtenidos por TGA. 71

Figura 33. Derivada de los termogramas de Dihidrato de Lisinopril obtenidos por TGA. 72

3.5 Microscopia Electrónica de Barrido (SEM).

Figura 34. Microfotografía de Dihidrato de Lisinopril (Lote 1) a 45X. 73

Figura 35. Microfotografía de Dihidrato de Lisinopril (Lote 2) a 45X. 73

Figura 36. Microfotografía de Dihidrato de Lisinopril (Lote 1) a 100X. 74

Figura 37. Microfotografía de Dihidrato de Lisinopril (Lote 2) a 100X. 74

Figura 38. Microfotografía de Dihidrato de Lisinopril (Lote 1) a 200X. 75

Figura 39. Microfotografía de Dihidrato de Lisinopril (Lote 2) a 200X. 75

Figura 40. Microfotografía de Dihidrato de Lisinopril (Lote 1) a 450X. 76

Figura 41. Microfotografía de Dihidrato de Lisinopril (Lote 2) a 450X. 76

Figura 42. Microfotografía de Dihidrato de Lisinopril (Lote 1) a 1000X ó 1K. 77

Figura 43. Microfotografía de Dihidrato de Lisinopril (Lote 2) a 1000X ó 1K.	77
Figura 44. Microfotografía de Dihidrato de Lisinopril (Lote 1) a 3000X ó 3K.	78
Figura 45. Microfotografía de Dihidrato de Lisinopril (Lote 2) a 3000X ó 3K.	78
<i>3.6 Propiedades Micromeríticas.</i>	
Figura 46. Curvas de Cinética de Consolidación de Dihidrato de Lisinopril.	80
Figura 47. Curvas de Cinética de Consolidación de Dihidrato de Lisinopril.	80
Figura 48. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de las constantes de Cinética de Consolidación de Dihidrato de Lisinopril.	81
Figura 49. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de las densidades aparentes de Dihidrato de Lisinopril.	83
Figura 50. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de las densidades compactadas de Dihidrato de Lisinopril.	84
Figura 51. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de las porosidades de Dihidrato de Lisinopril.	86
Figura 52. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de los porcentajes de porosidad de Dihidrato de Lisinopril.	87
Figura 53. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de los índices de Carr de Dihidrato de Lisinopril.	88
Figura 54. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de los índices de Hausner de Dihidrato de Lisinopril.	90
<i>3.7 Determinación del agua.</i>	
Figura 55. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de los porcentajes de agua en Dihidrato de Lisinopril por el método de Karl-Fisher.	92
Figura 56. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de los porcentajes de humedad de Dihidrato de Lisinopril obtenidos por medio de la termobalanza.	93
<i>3.8 Disolución Intrínseca.</i>	
Figura 57. Curva de Calibración de Dihidrato de Lisinopril.	95
Figura 58. Curvas de Disolución Intrínseca de Dihidrato de Lisinopril.	96
Figura 59. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de las constantes de Velocidad de Disolución Intrínseca de Dihidrato de Lisinopril.	96

ÍNDICE DE TABLAS.

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO.

1.1 Generalidades del Lisinopril.

Tabla 1. Presentaciones farmacéuticas de Lisinopril. 10

Tabla 2. Presentaciones farmacéuticas de Lisinopril mezclado con
Hidroclorotiazida. 11*1.3 Propiedades Fisicoquímicas del Lisinopril.*

Tabla 3. Solubilidad del Lisinopril. 11

1.5 Generalidades de la Caracterización de los Sólidos Farmacéuticos.

Tabla 4. Clasificación de los poros con respecto a su tamaño. 41

Tabla 5. Interpretación del flujo de los polvos con respecto a su valor de
índice de Carr. 43Tabla 6. Interpretación del flujo de los polvos con respecto a su valor de
índice de Hausner. 44

CAPÍTULO III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

*3.1 Espectroscopia de Ultravioleta (UV).*Tabla 7. Coeficientes de absorptividad molar específicos de Dihidrato de
Lisinopril en HCl 0.1N. 64Tabla 8. Intervalos de confianza de los coeficientes de absorptividad molar
específicos de Dihidrato de Lisinopril en HCl 0.1N. 64Tabla 9. Coeficientes de absorptividad molar específicos de Dihidrato de
Lisinopril en H₂O. 66Tabla 10. Intervalos de confianza de los coeficientes de absorptividad molar
específicos de Dihidrato de Lisinopril en H₂O. 66Tabla 11. Coeficientes de absorptividad molar específicos de Dihidrato de
Lisinopril en NaOH 0.1N. 67Tabla 12. Intervalos de confianza de los coeficientes de absorptividad molar
específicos de Dihidrato de Lisinopril en NaOH 0.1N. 67*3.6 Propiedades Micromeríticas.*

Tabla 13. Constantes de reordenamiento de Dihidrato de Lisinopril. 79

Tabla 14. Intervalos de confianza de las constantes de reordenamiento de Dihidrato de Lisinopril.	81
Tabla 15. Valores de densidad aparente de Dihidrato de Lisinopril.	82
Tabla 16. Intervalos de confianza de los valores de densidad aparente de Dihidrato de Lisinopril.	82
Tabla 17. Valores de densidad compactada de Dihidrato de Lisinopril.	84
Tabla 18. Intervalos de confianza de los valores de densidad compactada de Dihidrato de Lisinopril.	84
Tabla 19. Valores de porosidad y porcentaje de porosidad de Dihidrato de Lisinopril.	85
Tabla 20. Intervalos de confianza de los valores de porosidad de Dihidrato de Lisinopril.	86
Tabla 21. Intervalos de confianza de los valores de porcentaje de porosidad de Dihidrato de Lisinopril.	86
Tabla 22. Valores de índice de Carr de Dihidrato de Lisinopril.	88
Tabla 23. Intervalos de confianza de los valores de índice de Carr de Dihidrato de Lisinopril.	88
Tabla 24. Valores de índice de Hausner de Dihidrato de Lisinopril.	89
Tabla 25. Intervalos de confianza de los valores de índice de Hausner de Dihidrato de Lisinopril.	89
<i>3.7 Determinación del agua.</i>	
Tabla 26. Porcentajes de agua en Dihidrato de Lisinopril obtenidos por el método de Karl-Fisher.	91
Tabla 27. Intervalos de confianza de los porcentajes de agua en Dihidrato de Lisinopril obtenidos por el método de Karl-Fisher.	91
Tabla 28. Porcentajes de humedad de Dihidrato de Lisinopril obtenidos por medio de la termobalanza.	92
Tabla 29. Intervalos de confianza de los porcentajes de humedad de Dihidrato de Lisinopril obtenidos por medio de la termobalanza.	92
<i>3.8 Disolución Intrínseca.</i>	
Tabla 30. Constantes de velocidad de disolución intrínseca de Dihidrato de	94

Lisinopril.

Tabla 31. Intervalos de confianza de las constantes de velocidad de disolución intrínseca de Dihidrato de Lisinopril.

95

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS.

Abs	Absorbancia
Alt.	Alternancia
C ¹⁴	Carbono radiactivo
°C	Grados Centígrados
c.b.p.	Cuanto baste para
cm ²	Centímetro cuadrado
Conc.	Concentración
CO ₂	Dióxido de Carbono
Cs	Solubilidad del fármaco
Ct	Concentración a un tiempo t
Cte. Cin. de Cons.	Constante de Cinética de Consolidación
Cte. Lote 1	Constante de consolidación de Lote 1
Cte. Lote2	Constante de consolidación de Lote 2
C.V.	Coefficiente de Variación
D	Coefficiente de difusión
dC/dt	Velocidad de disolución
DESV. STD	Desviación Estándar
DRX	Difracción de Rayos X
DSC	Calorimetría Diferencial de Barrido
DTA	Análisis Térmico Diferencial
pap	Densidad aparente
pcons	Densidad compactada
pf	Densidad final
pn	Densidad a n número de golpes
po	Densidad inicial
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
ε	Porosidad
%ε	Porcentaje de porosidad

E^1_1	Coefficiente de absorptividad molar específico
FDA	Food and Drug Administration
Fig.	Figura
g	Gramo
h	Espesor de la capa en donde predomina una concentración saturada
HCl 0.1N	Solución de ácido clorhídrico a concentración 0.1 Normal
hr	Hora
HZA	Hidroclorotiazida
I.C.	Índice de Carr
I.H	Índice de Hausner
IR	Infrarrojo
k	Constante de velocidad de reordenamiento
$\ln(df/dn)$	Logaritmo natural de densidad final entre la densidad a n número de golpes
Lote 1	Lote número 14269
Lote 2	Lote número 9671
Lote 1 Cte. Vel. Dis. Int.	Constante de velocidad de disolución intrínseca de Lote 1
Lote 2 Cte. Vel. Dis. Int	Constante de velocidad de disolución intrínseca de Lote 2
Lote 1 Dap	Densidad aparente de Lote 1
Lote 2 Dap	Densidad aparente de Lote 2
Lote 1 Dcons	Densidad compactada de Lote 1
Lote 2 Dcons	Densidad compactada de Lote 2
Lote 1 ICarr	Valor de índice de Carr de Lote 1
Lote 2 ICarr	Valor de índice de Carr de Lote 2
Lote 1 IHausner	Valor de índice de Hausner de Lote 1
Lote 2 IHausner	Valor de índice de Hausner de Lote 2
Lote 1 K-F	Porcentaje de humedad de Lote 1 obtenido por el método de Karl-Fisher
Lote 2 K-F	Porcentaje de humedad de Lote 2 obtenido por el método de Karl-Fisher

Lote 1 Poros	Porosidad de Lote 1
Lote 2 Poros	Porosidad de Lote 2
Lote 1 %Poros	Porcentaje de porosidad de Lote 1
Lote 2 %Poros	Porcentaje de porosidad de Lote 2
Lote 1 Tbza	Porcentaje de humedad de Lote 1 obtenido por la termobalanza
Lote 2 Tbza	Porcentaje de humedad de Lote 2 obtenido por la termobalanza
LSP	Lisinopril
λ	Longitud de onda
m	Masa
mA	Miliamperes
mg	Miligramos
min	Minutos
mL	Mililitros
mm	Milímetros
μ g	Microgramos
n	Número de golpes
NaOH 0.1N	Solución de hidróxido de sodio a concentración 0.1 Normal
NE	Medias diferentes
nm	Nanómetros
R.A	Reactivo grado analítico
rpm	Revoluciones por minuto
RSS	Isómero trans
S	Área de superficie del sólido
SEM	Microscopía Electrónica de Barrido
Soln	Solución
SSA	Secretaría de Salud
SSS	Isómero cis
TGA	Análisis Termogravimétrico
UV	Ultravioleta

Vb	Volumen de bulito
Vi	Volumen inicial
Vf	Volumen final
Vp	Volumen de partícula
Zn	Zinc

RESUMEN.

El presente trabajo muestra el análisis de las propiedades del estado sólido de Dihidrato de Lisinopril proveniente de dos lotes diferentes, los cuales fueron proporcionados por el mismo proveedor. La finalidad de esta caracterización, fue comparar las propiedades del estado sólido de cada uno de los lotes y así establecer si existe una diferencia significativa entre los dos lotes de Lisinopril.

El trabajo está estructurado en cinco capítulos y un apartado de anexos; comienza con una breve introducción, para posteriormente seguir con el capítulo uno, en donde se presentan el objetivo general, los objetivos específicos para cada una de las pruebas que se realizaron y la hipótesis planteada.

El capítulo dos está constituido por la información teórica extraída de las referencias presentadas al final del trabajo. La información se divide en dos partes, la primera parte se enfoca en información general de Lisinopril, como son sus características físicas, químicas y terapéuticas. La segunda parte se refiere a generalidades de la caracterización de los sólidos farmacéuticos, así como de generalidades de cada técnica empleada en esta investigación y su importancia en la caracterización del estado sólido.

El capítulo tres comienza con un cuadro metodológico en donde se presenta todo el proceso que se siguió para la realización de esta investigación; este cuadro se diseñó en base a la clasificación utilizada por Harry Brittain en su obra *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids*. Posteriormente se describen los materiales y equipos utilizados y por último el procedimiento que se siguió con cada una de las técnicas utilizadas.

El capítulo cuatro muestra los resultados obtenidos, y su análisis correspondiente. El análisis se realizó de tal forma que se van relacionando los resultados de una forma global, evitando ser discutidos de forma aislada.

El capítulo cinco presenta las conclusiones alcanzadas en base a los resultados obtenidos y a los objetivos planteados.

La caracterización se efectuó mediante las pruebas de espectroscopia UV; difracción de rayos X; calorimetría diferencial de barrido; análisis termogravimétrico; microscopía electrónica de barrido; propiedades micromeríticas, las cuales están constituidas por la cinética de consolidación, densidad aparente, densidad compactada, porosidad, índice de Carr e índice de Hausner; también se determinó el contenido de agua por el método de Karl-Fisher y el contenido de humedad por medio de una termobalanza; además se determinó la constante de velocidad de disolución intrínseca.

Los resultados obtenidos fueron analizados estadísticamente mediante una prueba-t para la comparación de medias, y determinar si existen diferencias significativas entre los dos lotes.

De esta forma fue posible demostrar que existen diferencias significativas en los coeficientes de extinción molar específicos obtenidos en medio ácido; en los valores de densidad aparente; y en las constantes de velocidad de disolución intrínseca. Estas diferencias son atribuidas a un acomodo distinto de los cristales en las partículas de polvo, no obstante de que se trate de la misma estructura cristalina, lo cual fue demostrado por medio del análisis por microscopía electrónica de barrido.

Por otra parte se demostró que el Dihidrato de Lisinopril es un polvo con propiedades de flujo muy deficientes, debido a su estructura cristalina, su alto grado de porosidad y a su naturaleza higroscópica.

INTRODUCCIÓN.

El diseño de un nuevo medicamento –ya sea un producto innovador o un producto genérico– consta básicamente de dos etapas: la preformulación y la formulación. Dentro de la etapa de preformulación se encuentra la caracterización de las propiedades del estado sólido del o los principios activos, y de los excipientes. AULTON, 2004; BRITAIN, 1991, 1995.

Hoy en día, este estudio de caracterización resulta imprescindible para la industria farmacéutica, debido a que en el mercado farmacéutico se puede encontrar más de un proveedor de una misma materia prima –fármacos y excipientes– ofreciendo cada uno un producto que muchas veces varía en precio, pero sobre todo en las propiedades del estado sólido, es decir, hay un arreglo distinto de las moléculas en la estructura interna de las partículas del fármaco. Esto es lo que se conoce como polimorfos, amorfos, formas solvatadas y formas anhidras. AULTON, 2004; BRITAIN, 1991, 1995; BYRN, 1999; PHARMACEUTICAL CONGRESS OF THE AMERICAS, 2001; SNIDER, 2004.

El fenómeno de polimorfismo es uno de los problemas más importantes que pueden presentar los sólidos farmacéuticos, ya que cada polimorfo tiene diferentes propiedades fisicoquímicas, como la velocidad de disolución y la solubilidad, causando alteraciones en la biodisponibilidad y en el efecto terapéutico. Por esta razón, muchos investigadores han sentado las bases para la caracterización de los sólidos farmacéuticos, resultando en la publicación de varios artículos. BRITAIN, 1991, 1995, 1999; ENDO, 2003; SNIDER, 2004; WELLS, 1988.

Así, la diferencia en el estado sólido de una misma materia prima, conlleva a diversos problemas que van desde un deficiente desempeño en la fabricación –un flujo inadecuado en la tolva de alimentación de una tableteadora, la tendencia a pegarse en los punzones de la tableteadora, una porosidad excesiva implicando un mayor volumen en la cámara de compresión, produciendo comprimidos con problemas de laminación, dureza, friabilidad y desintegración– hasta problemas más drásticos como alteraciones en la biodisponibilidad debido a un proceso de disolución deficiente, provocando además, pérdida de recursos

económicos por parte de la industria farmacéutica. AMADOR, 1995; AULTON, 2004; BRITAIN, 1995; CARSTENSEN, 1998; JIMENEZ, 1997; LIEBENBERG, 1999; MENDOZA, 2002; SNIDER, 2004.

Dado que se ha reportado la existencia de Lisinopril amorfo ^{www.pharmcast.com} a parte de la forma dihidratada y anhídrica, las cuales actualmente se comercializan en México, el presente trabajo tiene como objeto fundamental someter a un estudio de caracterización del estado sólido a dos lotes de Lisinopril, un fármaco con propiedades antihipertensivas que actualmente presenta una importante relevancia debido a que gran parte de la población mexicana padece de esta enfermedad crónica.

Los dos lotes de Lisinopril provienen de un mismo proveedor, y el motivo de su caracterización es con la finalidad de comparar sus propiedades del estado sólido, para poder establecer si el proveedor en cuestión ofrece un producto que cumpla con los estándares de calidad que exige la industria farmacéutica.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Determinar las características del estado sólido de Lisinopril proveniente de dos diferentes lotes de un mismo proveedor a través de diversas técnicas instrumentales para evaluar su efecto sobre la constante de velocidad de disolución intrínseca.

OBJETIVOS PARTICULARES.

- ▼ Realizar un análisis de identidad a cada lote de Lisinopril por medio de la Espectroscopia de Ultravioleta.
- ▼ Evaluar la cristalinidad de los dos lotes de Lisinopril mediante Difracción de Rayos X.
- ▼ Evaluar las propiedades térmicas a los dos lotes de Lisinopril por medio de la Calorimetría Diferencial de Barrido y el Análisis Termogravimétrico para determinar la presencia de polimorfos, amorfos, hidratos y solvatos.
- ▼ Caracterizar la morfología de las partículas de cada lote de Lisinopril mediante la técnica de Microscopia Electrónica de Barrido.
- ▼ Efectuar un análisis de las propiedades micromeríticas a las distintas muestras mediante las pruebas de cinética de consolidación densidad aparente, densidad compactada, porosidad; y mediante los parámetros de índice de Carr e índice de Hausner.
- ▼ Determinar el contenido de agua y el porcentaje de humedad en cada una de las muestras de Lisinopril por medio del método de Karl-Fisher y por medio de una termobalanza respectivamente.
- ▼ Determinar la constante de velocidad de disolución intrínseca para cada muestra de Lisinopril utilizando el aparato de Wood.

HIPÓTESIS.

Si se realiza la caracterización de las propiedades del estado sólido para los dos lotes de Lisinopril, entonces se podrá establecer una relación entre las características del estado sólido y su comportamiento en la velocidad de disolución intrínseca.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1.1 GENERALIDADES DEL LISINOPRIL.

1.1.1 NOMBRE QUÍMICO.

- a) (S)-1-[N²-(1-carboxi-3-fenilpropil)-L-lisil]-L-prolina dihidrato. FLOREY, 1992.
b) Dihidrato de 1-[N²-{(S)-1-carboxi-3-fenilpropil}-L-lisil]-L-prolina. FLOREY, 1992.

1.1.2 NOMBRE COMÚN.

Dihidrato de Lisinopril. FLOREY, 1992.

1.1.3 NÚMERO DE REGISTRO C.A.S.

El LSP se encuentra registrado en la literatura química con el número 93015-83-7. FLOREY, 1992.

1.1.4 ESTRUCTURA QUÍMICA.

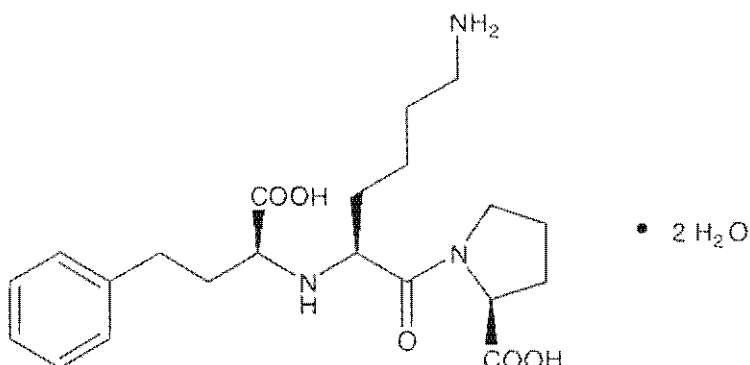


Figura 1. Estructura Química de Dihidrato de Lisinopril. BOUABDALLAH, 2002; FLOREY, 1992.

1.1.5 PESO MOLECULAR.

441.52 g/mol ^{FLOREY, 1992.}

1.1.6 FÓRMULA MOLECULAR.

$C_{21}H_{31}N_3O_5 \cdot 2H_2O$ ^{FLOREY, 1992.}

1.1.7 SÍNTESIS.

El LSP ha sido sintetizado mediante la reacción mostrada en la fig. 2. El dipéptido, N_c-trifluoroacetil-L-lisil-L-prolina (1) es expuesto a una alquilación reductiva con 2-oxo-4-fenilbutanoato de etilo (2) en presencia de Niquel como catalizador via base de Schiff (3) para formar una mezcla diastereomérica (4) (SSS y RSS). La hidrólisis en la mitad de N_c-trifluoroacetil y la saponificación del etil-éster, seguido por una cristalización en una mezcla etanol/agua y una recristalización final en agua forma el LSP (5) (SSS). Se obtiene un rendimiento del 65%, el cual al purificarse se obtiene una pureza mayor al 98%. ^{FLOREY, 1992.}

Por otra parte, se ha reportado que el éster de LSP (4) puede ser sintetizado con veinte solventes diferentes, obteniendo estructuras similares, las cuales presentan pequeñas diferencias en sus análisis (IR, DSC y DRX); esto es importante, ya que puede influir en la producción de polimorfos, en el rendimiento y en la calidad de LSP. ^{UFDA, 2001.}

1.1.8 PROVEEDORES Y FABRICANTES.

En el mercado farmacéutico nacional se encuentran tres proveedores de LSP, los cuales están ubicados en el área metropolitana de la Ciudad de México y son quienes abastecen de LSP a la Industria Farmacéutica, estos proveedores son los siguientes: ^{www.cosmos.com.mx}

- ✓ Moléculas Finas de México, S.A. de C.V

- Química Alkano, S.A. de C.V.
- Retecma, S.A. de C.V.

A nivel mundial existen dos fabricantes y proveedores más, los cuales están ubicados en la India: www.cosmos.com.mx

- Neuland Laboratories Limited
- Unimark Remedies Limited

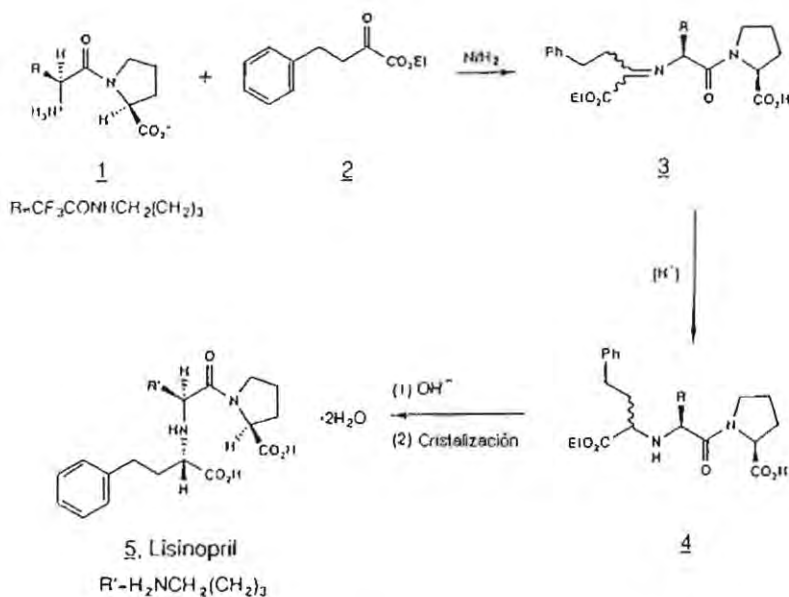


Figura 2. Síntesis de Dihidrato de Lisinopril. FLOREY, 1992.

1.1.9 PATENTES.

Existe la patente US 6,458,769; la cual proporciona información sobre la síntesis, caracterización, almacenamiento, empleo en la fabricación de formas farmacéuticas y principalmente sobre las ventajas que presenta el LSP amorfo en relación al LSP dihidratado. www.fda.gov; www.pharmcast.com

1.1.10 PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS.

En el mercado farmacéutico nacional existen presentaciones farmacéuticas de LSP tanto en forma de monofármaco, como en forma de bifármaco mezclado con HZA³. Ver tabla 1 y 2. ¹ I. M. 2006: www.mosbysdrugconsult.com

1.2 PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS DEL LISINOPRIL.

1.2.1 OLOR.

Olor ligero. ^{FLOREY, 1992.}

1.2.2 COLOR.

Polvo blanco o casi blanco. ^{FLOREY, 1992.}

1.2.3 SABOR.

Sabor amargo. ^{FLOREY, 1992.}

1.2.4 APARIENCIA.

Polvo cristalino. ^{FLOREY, 1992.}

1.3 PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DEL LISINOPRIL.

1.3.1 CONSTANTE DE DISOCIACIÓN ÁCIDA (pKa) Y NATURALEZA QUÍMICA.

³ La Hidroclorotiazida (HZA), es un fármaco con actividad diurética que es empleado en combinación con fármacos hipotensores en el tratamiento de la hipertensión.

Por medio de una valoración potenciométrica ácido/base en medio acuoso a 25°C el LSP presenta 4 valores de pKa: 2.5, 4.0, 6.7 y 10.1. ^{BOUABDALLAH, 2002; FLOREY, 1992.}

Naturaleza Química: El LSP es un anfólito.

Tabla 1. Presentaciones farmacéuticas de Lisinopril. ^{PLM, 2006.}

NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	FORMULACIÓN	PRESENTACIONES	FABRICANTE
Alfaken ^{MR}	Comprimidos	LSP 10mg. Excipiente, c.b.p. 1 comprimido.	Caja con 30 y 100 comprimidos.	LABORATORIOS KENDRICK, S. A. Reg. Núm. 294M98, S. S. A. IV HEAR-106888/2001
Prinivil ^{MR}	Comprimidos	LSP 5, 10 y 20mg. Excipiente, c.b.p. 1 comprimido.	Caja con 30 comprimidos de 5mg de LSP. Caja con 16 y 30 comprimidos de 10mg de LSP. Caja con 16 y 30 comprimidos de 20mg de LSP.	MERCK SHARP & DOHME DE MÉXICO, S. A. de C. V. Reg. Núm. 042M88, S. S. A. IPC-PNV-T-0897 JEAR-27389/97
Zestril ^{MR}	Comprimidos	LSP dihidratado equivalente a LSP anhidro 5, 10, 20 y 30mg Excipiente, c.b.p. 1 comprimido.	Caja con 28 comprimidos de 5mg de LSP. Caja con 14 y 28 comprimidos de 10mg de LSP. Caja con 14 y 28 comprimidos de 20mg de LSP. Caja con 14 y 28 comprimidos de 30mg de LSP. En envase de burbuja calendarizado.	ZENECA MEXICANA, S. A. de C. V. División Farma. Reg. Núm. 043M88, S. S. A. AEAR-205708/RM99

1.3.2 COEFICIENTE DE PARTICIÓN.

El coeficiente de partición del LSP es de 10.2 +/- 0.5 en un medio de buffer de fosfatos 0.1M, pH 7/ n-Octanol a temperatura ambiente. ^{FLOREY, 1992.}

Tabla 2. Presentaciones farmacéuticas de Lisinopril mezclado con Hidroclorotiazida. PLM, 2006.

NOMBRE COMERCIAL	FORMA FARMACÉUTICA	FORMULACIÓN	PRESENTACIONES	FABRICANTE
Prinzide ^{MR}	Comprimidos	LSP dihidratado equivalente a 20mg de LSP anhidro/ HZA 12.5mg Excipiente, c.b.p. 1 comprimido.	Caja con 16 y 30 comprimidos de 20mg LSP/12.5mg HZA.	MERCK SHARP & DOHME DE MÉXICO, S. A. de C. V. Reg. Núm. 192M90, S. S. A. IPC-PNZ-T-1197 AEAR-51/95
Zestoretic ^{MR}	Comprimidos	LSP dihidratado equivalente a 20mg de LSP anhidro/ HZA 12.5mg Excipiente, c.b.p. 1 comprimido.	Caja con 14 y 28 comprimidos de 20mg LSP/12.5mg HZA. En envase de burbuja calendarizado.	ASTRAZENECA, S. A. de C. V. Reg. Núm. 159M90, S. S. A. IV HEAR-105390/RM2000

1.3.3 SOLUBILIDAD.

Los siguientes datos aproximados de solubilidad son obtenidos a temperatura ambiente:

FLOREY, 1992.

Tabla 3. Solubilidad de Lisinopril. FLOREY, 1992.

SOLVENTE	SOLUBILIDAD (mg/mL)
Agua	97
Metanol	14 ^b
Etanol	<0.1
Acetona	<0.1
Acetonitrilo	<0.1
Cloroformo	<0.1
N,N-Dimetilfomamida	<0.1

^b El valor de solubilidad de Lisinopril depende de la cantidad de agua presente en el metanol.

1.3.4 ISÓMEROS.

Existen dos isómeros en solución que se interconvierten alrededor de la unión de la amida, esta interconversión ha recibido especial atención en el estudio del péptido prolina. BOUABDALLAH, 2002.

Con ayuda de la cromatografía es posible separar algunas impurezas del proceso de síntesis del LSP SSS^c (fig. 3), entre éstas se encuentra el isómero RSS^d (fig. 4). FLOREY, 1992.

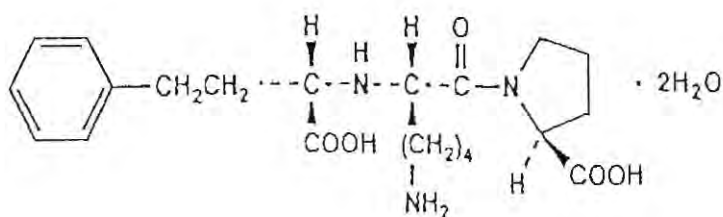


Figura 3. Isómero SSS de Dihidrato de Lisinopril. FLOREY, 1992.

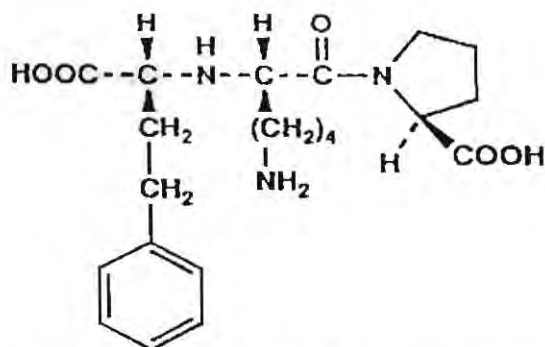


Figura 4. Isómero RSS de Dihidrato de Lisinopril. FLOREY, 1992.

^c Las siglas SSS se refieren a la conformación *Cis*.

^d Las siglas RSS se refieren a la conformación *Trans*.

1.3.5 POLIMORFOS.

El Lisinopril se presenta en forma cristalina y en forma amorfa, estas formas presentan diferentes características de disolución y en general, las formas amorfas presentan distintos patrones de biodisponibilidad, comparados con los de la forma cristalina. El LSP amorfo presenta partículas vitreas con superficies lisas, poros característicos y ausencia de caras regulares presentes en materiales cristalinos. Por lo general, la DRX es la técnica que evidencia la diferencia entre la forma cristalina y la forma amorfa. Una característica importante del LSP amorfo es que al ser analizado por DSC presenta transición vítrea a 160°C. www.pharmcast.com

1.3.6 COMPORTAMIENTO EN DIFRACCIÓN DE RAYOS X.

La cristalinidad de LSP es determinada mediante DRX. Un difractograma típico de LSP se muestra en la fig. 5, fue obtenido por un difractor Philips APD 3720. También existe la forma monohidratada cristalina. La forma monohidratada es fácilmente discernible de la dihidratada por su difractograma (fig. 6). ^{FLOREY, 1992.}

1.3.7 COMPORTAMIENTO TÉRMICO.

El análisis por DTA a vacío y una velocidad de calentamiento de 20°C/min presenta tres endotermas a las temperaturas de ~98°C, ~122°C y ~182°C (fig. 7). Las primeras dos endotermas corresponden a la pérdida de agua de hidratación y la tercera corresponde a la fusión. ^{FLOREY, 1992.}

La curva de LSP del análisis por TGA muestra tres inflexiones que corresponden a la pérdida de agua libre, así como a la primera y segunda moles de agua de hidratación (fig. 8). El agua en exceso es de 0.6% por encima del 8.2% teórico para la forma dihidratada, lo que indica que el LSP es ligeramente higroscópico. ^{FLOREY, 1992}

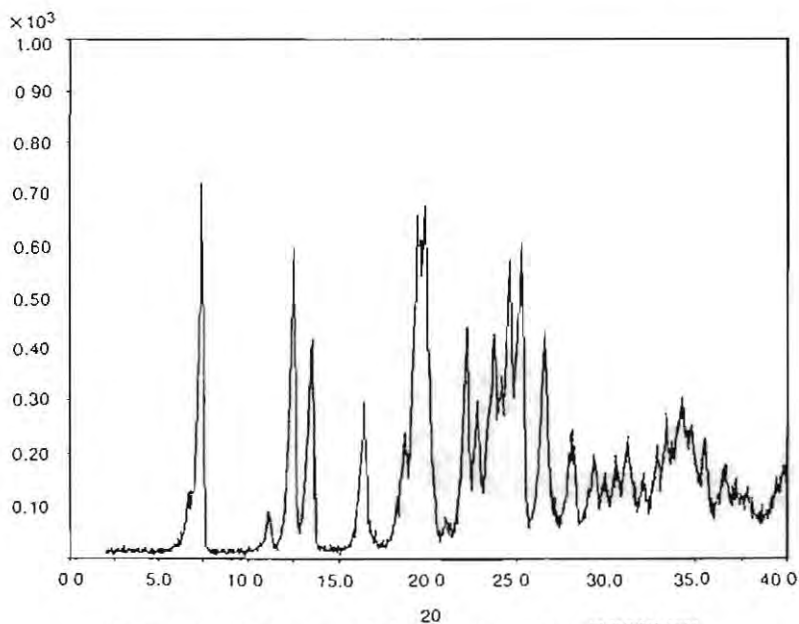


Figura 5. Difractograma de Lisinopril Anhidro. FLOREY, 1992.

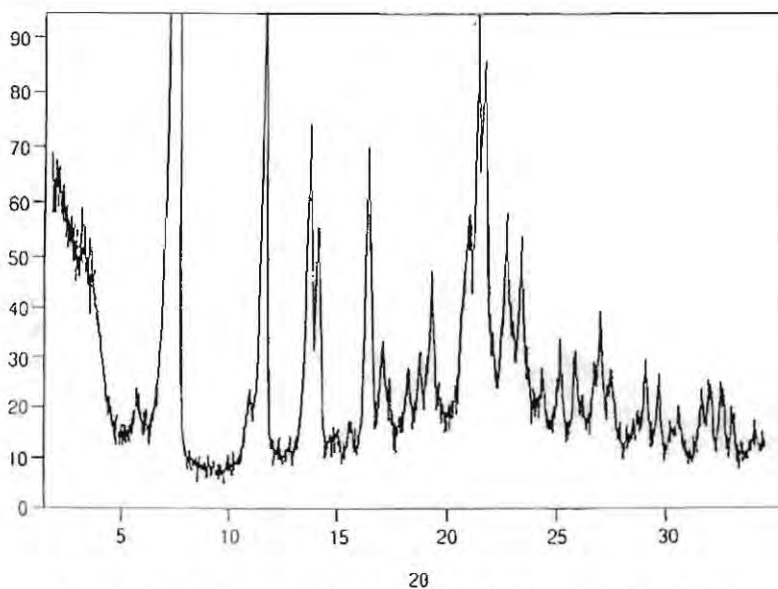


Figura 6. Difractograma de Monohidrato de Lisinopril. FLOREY, 1992.

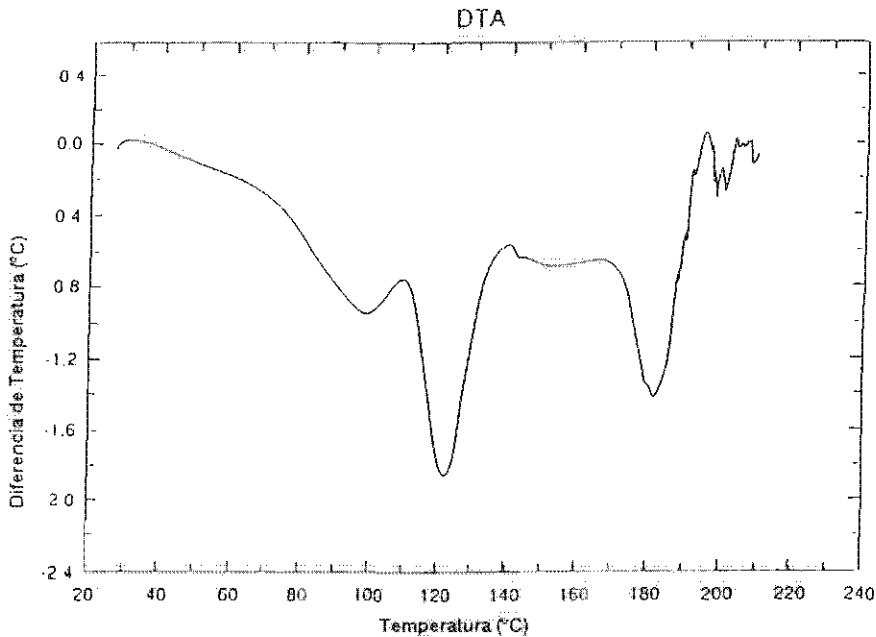


Figura 7. Curva de DTA de Dihidrato de Lisinopril. FLOREY, 1992.

1.3.8 COMPORTAMIENTO EN EL ESPECTRO UV.

Los espectros de absorción ultravioleta de LSP mostrados en la fig. 9 se obtuvieron con la ayuda de un espectrofotómetro Perkin-Elmer UV-VIS modelo Lambda 5. El espectro en NaOH 0.1N se caracteriza por máximos de intensidad a las λ siguientes: ~246nm, ~254nm, ~258nm, ~261nm y ~267nm; con un paso de luz de 10mm, y valores de absorción de ~4.0, ~4.5, ~5.1, ~5.1 y ~3.7 respectivamente. El espectro en HCl 0.1N se caracteriza por máximos a las λ siguientes: ~246nm, ~253nm, ~258nm, ~264nm y ~267nm con un paso de luz de 10mm, y valores de absorción de ~3.2, ~3.9, ~4.5, ~3.0 y ~2.8 respectivamente. FLOREY, 1992. La absorción ultravioleta surge del anillo fenil no conjugado en la molécula del LSP.

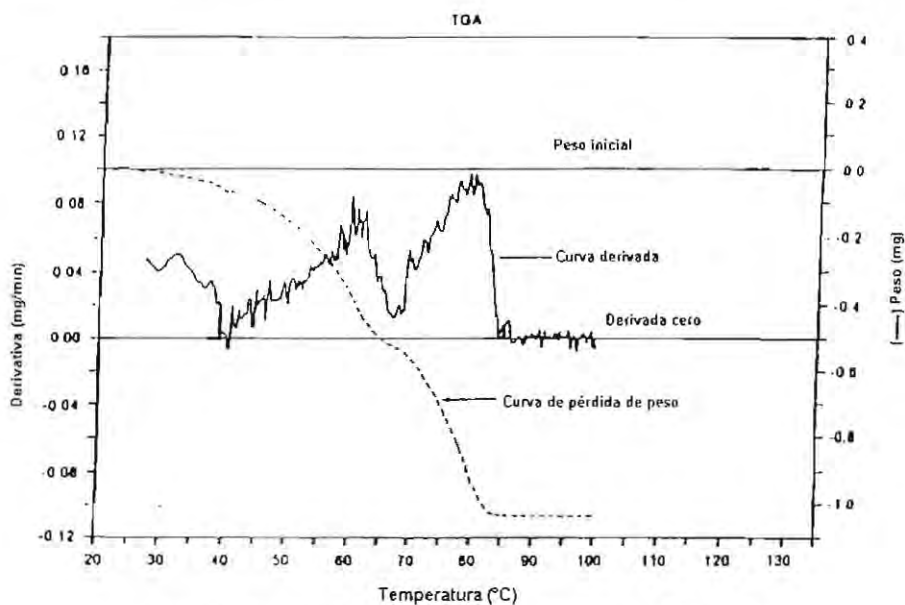


Figura 8. Curva de TGA de Dihidrato de Lisinopril. FLOREY, 1992.

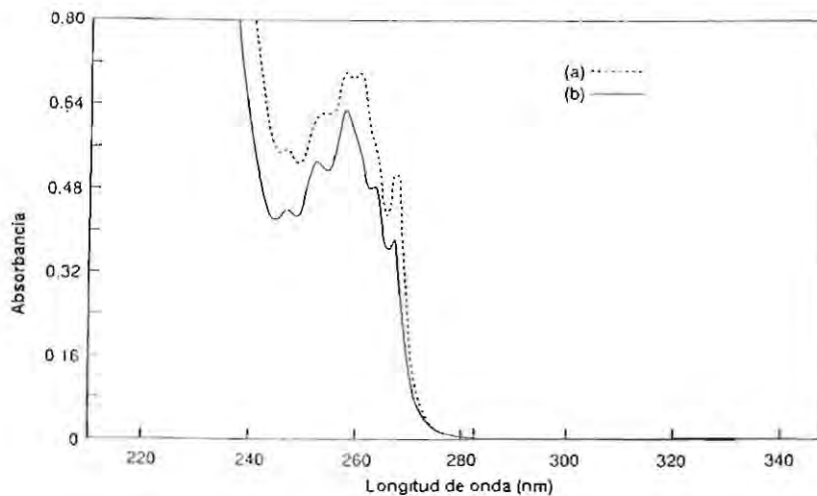


Figura 9. Espectro de absorción UV de Lisinopril.

(a) En NaOH 0.1N; Conc: 1.374mg/mL.

(b) En HCl 0.1N; Conc: 1.374 mg/mL. FLOREY, 1992.

1.4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DEL LISINOPRIL.

1.4.1 RELACIÓN ESTRUCTURA QUÍMICA-ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA.

El sistema Renina-Angiotensina está constituido por una cascada enzimática de naturaleza proteolítica, cuyo papel fisiológico más relevante es el control de la presión sanguínea y el balance electrolítico. La Renina es una enzima proteolítica altamente específica que se libera a la sangre cuando las células yuxtglomerulares del riñón detectan una disminución de la presión sanguínea. La Renina cataliza la conversión del péptido angiotensinógeno (una α -globulina que circula en la sangre y que se biosintetiza en hígado y riñón) en Angiotensina I, quien carece de actividad; esta, a su vez, se hidroliza en el pulmón, los riñones y otros tejidos, en una reacción catalizada por una carboxipeptidildipeptido hidrolasa (conocida como ECA) para dar lugar al octapéptido Angiotensina II. Éste es el responsable de la acción vasoconstrictora y, por ende, del mantenimiento de la presión sanguínea mediante su interacción con receptores de membrana específicos localizados en los vasos sanguíneos. AVENDAÑO, 2001; DELGADO, 2003.

De forma alterna, la Angiotensina II, por hidrólisis del residuo de ácido aspártico del extremo amino terminal, forma la Angiotensina III. Ambos péptidos son capaces de estimular la secreción de Aldosterona, hormona responsable de la retención de sodio y agua a nivel renal, con el consiguiente efecto vasopresor (fig. 10). AVENDAÑO, 2001; DELGADO, 2003.

La ECA pertenece al grupo de las metaloproteasas que contienen Zn, particularmente a las dipeptidilcarboxipeptidasas. AVENDAÑO, 2001. La interacción con el metal es una entre las muchas implicadas en el reconocimiento de la enzima por su sustrato o sus inhibidores. Dado que el Zn^{2+} se coordina con distintos centros ricos en electrones, como fosforamidatos o fosfonamidatos, grupos mercapto, ácidos carboxílicos y carboxilatos; estos suelen estar presentes en los inhibidores. AVENDAÑO, 2001; DELGADO, 2003; LEDNICER, 1990; SILVERMAN, 1992.

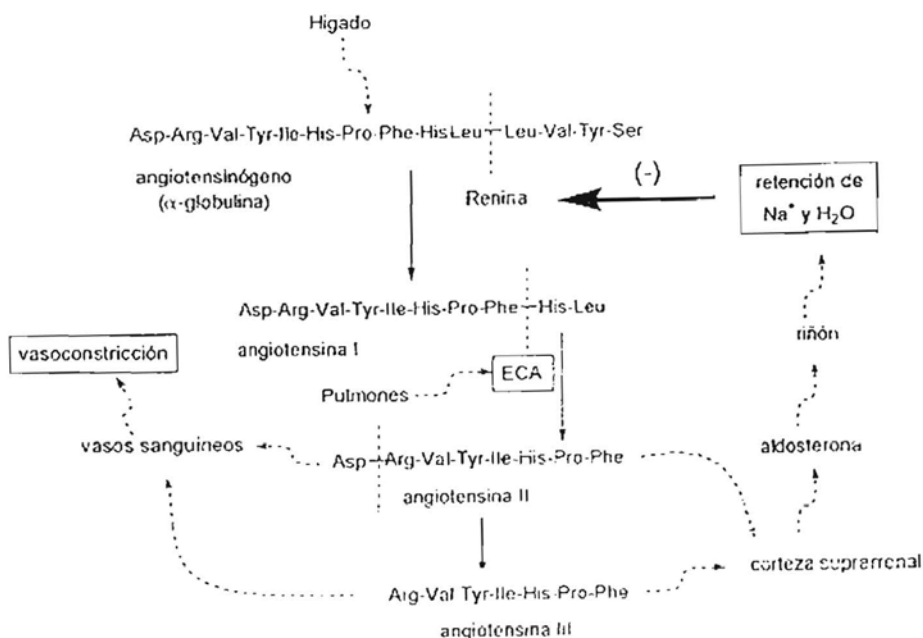


Figura 10. El sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. AVENDAÑO, 2001; DELGADO, 2003.

En el caso particular de LSP, se plantea el siguiente modelo para la interacción con el sitio activo de la ECA (fig. 11): AVENDAÑO, 2001; DELGADO, 2003; LEDNICER, 1990; SILVERMAN, 1992.

- Un centro electrófilo, constituido por el átomo de Zn^{2+} actúa como un ácido de Lewis, que se coordina con el grupo carboxilo del enlace peptídico que se hidroliza.
- Un centro con carga positiva, responsable de la formación de un enlace iónico con la parte aniónica de un grupo carboxilo del LSP.
- Los subsitios de la ECA (S1 y S2) que complementan los subsitios del LSP (fenil y amino).

1.4.2 FARMACODINAMIA.

La enzima convertidora de la angiotensina (ECA) es una peptidildipeptidasa que cataliza la conversión de la Angiotensina I en la sustancia presora Angiotensina II. Una vez absorbido, el LSP inhibe la ECA. Ésta inhibición da por resultado una disminución de la

Angiotensina II en el plasma, lo cual ocasiona un aumento de la actividad de la Renina plasmática (al suprimir el mecanismo de retroacción negativa para la liberación de Renina) y una disminución de la secreción de Aldosterona. La ECA es idéntica a la Quinasa II, por lo que el LSP también puede bloquear la degradación de la Bradicina, un potente péptido vasodilatador. PLM, 2006; www.fda.gov; www.mosbydrugconsult.com

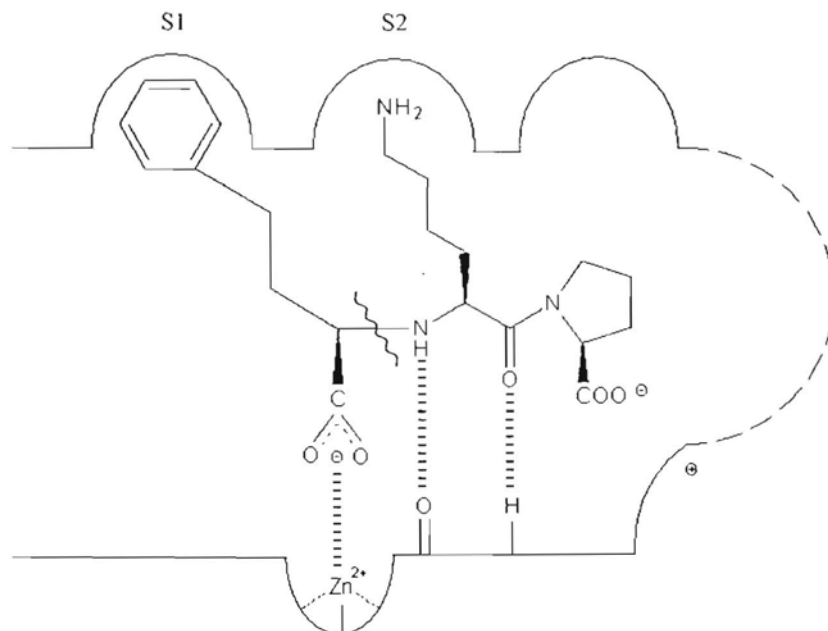


Figura 11. Interacción del Lisinopril con el sitio activo de la ECA.

Sin embargo, aún no se ha determinado la participación de esa acción en los efectos terapéuticos del LSP. Aunque se cree que el mecanismo por el que éste disminuye la presión arterial es principalmente la inhibición del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, que tiene un papel fundamental en la regulación de la presión, el LSP tiene acción antihipertensiva aun en los casos de hipertensión con Renina baja. AVENDAÑO, 2001; PL.M, 2006.

Esto concuerda con la escasa correlación que generalmente se observa entre la actividad de la Renina plasmática y la respuesta antihipertensiva. PL.M, 2006.

1.4.3 FARMACOCINÉTICA.

Administración: Después de la administración oral de LSP, el pico en la concentración plasmática se presenta a las 7 horas aproximadamente. El descenso en las concentraciones plasmáticas presenta una fase terminal prolongada, lo cual no contribuye con la acumulación del fármaco. PLM, 2006; www.fda.gov

Esta fase terminal probablemente representa una unión saturable a la ECA y no es proporcional a la dosis. Basados en la recuperación urinaria, el promedio de absorción del fármaco es aproximadamente del 25%, con una gran variación interindividual (6 al 60%) en todas las dosis administradas (5 a 80 mg). PLM, 2006; www.fda.gov

La absorción del LSP no se ve influenciada por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal. PLM, 2006.

Distribución: El LSP no se encuentra unido a proteínas plasmáticas. Después de administrar dosis múltiples, el fármaco presenta una vida media de acumulación efectiva de 12 horas. En promedio, los pacientes ancianos presentan niveles plasmáticos mayores que los pacientes jóvenes. Estos resultados concuerdan con el concepto de que los medicamentos de baja liposolubilidad (como el LSP) tienen un menor volumen de distribución en las personas de edad avanzada, que tienen disminuida la relación masa corporal magra/grasa; además, la depuración renal de LSP está disminuida en las personas de edad avanzada. PLM, 2006; www.fda.gov

Eliminación: El LSP no es metabolizado y se excreta sin cambios por la orina. En pacientes con deterioro renal, la eliminación del LSP se ha visto disminuida; sin embargo, esta reducción es clínicamente importante sólo cuando la velocidad de filtración glomerular es inferior a los 30 mg/min. PLM, 2006; www.fda.gov

Adicionalmente, los estudios realizados en ratas indican que el LSP atraviesa escasamente la barrera hematoencefálica y la administración de dosis múltiples no causó acumulación del fármaco en ningún tejido. Después de administrar LSP marcado con C¹⁴ a

ratas lactantes, su leche mostró radiactividad. Por el mismo procedimiento se encontró radiactividad en las placentas de ratas embarazadas, pero no en los fetos. PLMI, 2006; www.fda.gov

1.5 GENERALIDADES DE LA CARACTERIZACIÓN DE LOS SÓLIDOS FARMACÉUTICOS.

La vía de administración convencional para la mayoría de los agentes terapéuticos es la vía oral, utilizando generalmente formas farmacéuticas sólidas. Estas formas sólidas son producidas mediante la adecuada formulación a través del procesamiento de polvos farmacéuticos. AULTON, 2004; BYRN, 1999; JIMENEZ, 1997.

Hoy en día es prioridad enfatizar en el estudio de las propiedades físicas de los sólidos empleados en la fabricación de formas farmacéuticas, ya que ignorar estos aspectos puede ser desastroso, causando problemas que van desde la dureza de los comprimidos hasta la estabilidad del principio activo. BRITAIN, 1991, 1995; MENDOZA, 2002.

Cabe mencionar que los aspectos económicos del desarrollo de un medicamento, a menudo interfieren con la aspiración del formulador de entender completamente al sistema en estudio. Sin embargo, la adquisición de información suficiente permite que el formulador tenga la habilidad para resolver las crisis que se puedan presentar cuando se desarrollan formulaciones en tiempos relativamente cortos. BRITAIN, 1991, 1995; SCHULTZ, 2000.

Es así que los formuladores saben que cada formulación presenta variabilidad en las propiedades fisicoquímicas de las materias primas y las diferencias de lote a lote son a menudo la causa de problemas significantes en el proceso; de allí que la caracterización llega a ser aún más crucial para el uso de excipientes y durante el desarrollo de un medicamento, la caracterización de excipientes, fármacos y mezclas de estos debe ser parte de un proceso cotidiano. El grado de las pruebas físicas puede variar con respecto a la materia prima y la formulación, no obstante, es recomendable incluir todas y cada una de las pruebas. SCHULTZ, 2000; SNIDER, 2004; VONBEHREN, 1997.

Con la caracterización de cada materia prima y de mezclas de estas, es posible establecer un lazo de unión, en donde las características físicas de los materiales de entrada son correlacionadas con la calidad del producto terminado, además de especificar los límites apropiados de fármaco y excipientes que puedan garantizar que el producto final siempre será satisfactorio. BRITTAİN, 1991, 1995. Además, ignorar las propiedades físicas y químicas puede causar serios problemas en la estabilidad de la formulación, ya que se conoce una gran variedad de reacciones que se pueden dar en el estado sólido. MENDOZA, 2002.

La caracterización de los sólidos farmacéuticos es un paso muy importante en el desarrollo de formas farmacéuticas, ya que existen propiedades fisicoquímicas y fisicotécnicas que afectan el desarrollo, siendo estos dos grupos los que engloban a las pruebas de caracterización, las cuales presentan características de calidad específicas que se verán reflejadas en el producto final. AMADOR, 1995; MENDOZA, 2002.

Las propiedades fisicoquímicas están íntimamente relacionadas con la composición química y la estructura de los sólidos farmacéuticos, dichas propiedades influyen y llegan a predeterminar las características fisicoquímicas de los sólidos farmacéuticos en tanto que las propiedades fisicotécnicas determinan principalmente el comportamiento mecánico de los sólidos farmacéuticos. ALVAREZ, 2003; BRITTAİN, 1995; MENDOZA, 2002.

Por otro lado, la información recabada de las propiedades de las materias primas, permite la generación de las especificaciones de cada uno de los materiales en el caso de que no se encuentren reportadas en la literatura. Es de extrema importancia que los investigadores evalúen los parámetros que son necesarios para una caracterización adecuada y no simplemente reunir los datos que son convenientes.

Con esta preocupación en mente, es apremiante trazar las líneas de un programa adecuado para la caracterización de sólidos farmacéuticos. Una industria moderna no puede tolerar las prácticas inconscientes del pasado, en donde sólo las propiedades necesarias para cumplir con la documentación requerida son las evaluadas.

El método correcto para la caracterización debe ser sistemático y debe seguir un protocolo para obtener toda la información necesaria. Algunos autores, entre ellos Harry Brittain, han diseñado un método sistemático de la caracterización fisicoquímica de los sólidos farmacéuticos. Dentro de este sistema, las propiedades físicas son clasificadas de acuerdo a su asociación a nivel molecular (asociado con las moléculas individuales), a nivel particular (todo lo referente a las partículas sólidas individuales) y a nivel de propiedades de granel o de bulto (todo lo asociado con un acoplamiento de partículas).^{BRITTAİN, 1991, 1995.}

A continuación se describirá con mayor detalle la clasificación anterior incluyendo las técnicas empleadas en la caracterización para cada etapa de la clasificación. Cabe mencionar que son muchas las técnicas empleadas en la caracterización de los sólidos farmacéuticos. Sin embargo, para efectos de este trabajo sólo se describen las técnicas que se emplearon para la caracterización del LSP.

PROPIEDADES ASOCIADAS CON EL NIVEL MOLECULAR.

Las propiedades moleculares son todas aquellas características que pueden ser evaluadas desde una sola molécula hasta un pequeño grupo de estas. Las propiedades moleculares deben ser determinadas en las primeras etapas del desarrollo de medicamentos. En general, las técnicas empleadas a nivel molecular son de naturaleza espectroscópica. Una técnica que ejemplifica este nivel es la espectroscopia UV/VIS.^{BRITTAİN, 1991; BYRN, 1999.}

1.5.1 ESPECTROSCOPIA DE ULTRAVIOLETA (UV).

Un aspecto importante de los sólidos farmacéuticos es que la mayor parte de éstos son demasiado opacos para permitir el uso de la espectroscopia UV/VIS. Sin embargo, el estudio de las moléculas en estado líquido ha permitido la aplicación de esta técnica en el análisis de distintos parámetros influenciados por las características físicas y químicas de los compuestos farmacéuticos.^{BRITTAİN, 1991; BYRN, 1999; GENARO, 2003.}

Esta técnica puede ser empleada en estudios de la medida del color en la aplicación de agentes colorantes utilizados en numerosas formulaciones, estudios de cinética de reacciones de degradación de los fármacos, la potencia de un fármaco, las interacciones que pueden sufrir varios componentes de la formulación (fármaco-excipiente y excipiente-excipiente); y en la caracterización de muchas reacciones del estado sólido. BRITTAİN, 1991; BYRN, 1999.

Un parámetro obtenido por esta técnica es el coeficiente de absortividad molar específico, utilizado para evaluar la pureza del compuesto al ser comparado con un estándar de referencia.

Actualmente, con el uso de nuevas tecnologías es posible evaluar la apariencia de las tabletas a través de los cambios de color *in situ* y de forma automatizada, por medio de sondas de fibra óptica. BYRN, 1999; www.hansonresearch.com

PROPIEDADES ASOCIADAS A NIVEL PARTICULAR.

Las propiedades a nivel particular son las características determinadas por el análisis de una pequeña cantidad de partículas y las técnicas utilizadas a este nivel son microscopía electrónica de barrido, difracción de rayos X, análisis térmicos (DSC y TGA). BRITTAİN, 1991; BYRN, 1999; USP 27/NF 22, 2004.

1.5.2 DIFRACCIÓN DE RAYOS X (DRX).

La difracción de rayos X es una herramienta extremadamente útil para el análisis cualitativo y cuantitativo de diferentes formas del estado sólido. El primer método para demostrar la existencia de especies polimórficas, amorfos y solvatos en un fármaco es por DRX. Todos los otros métodos para la caracterización del estado sólido, como análisis térmico, espectroscopía y SEM, son considerados como fuentes de apoyo. BRITTAİN, 1995, 2000; SCHULTZ, 2000.

Cuando un cristal es enfrentado a un haz de rayos X, el haz es difractado a ángulos característicos de este cristal. El difractograma de un material cristalino es por consiguiente descrito por una serie de picos detectados a diferentes ángulos de dispersión. En contraste, el difractograma de un material amorfo consiste en uno o más picos anchos (en forma de joroba). La siguiente figura muestra los difractogramas de un material cristalino y un material amorfo. BRITTAİN, 1995, 2001; SCHULTZ, 2000; USP 27/NF 22. 2004.

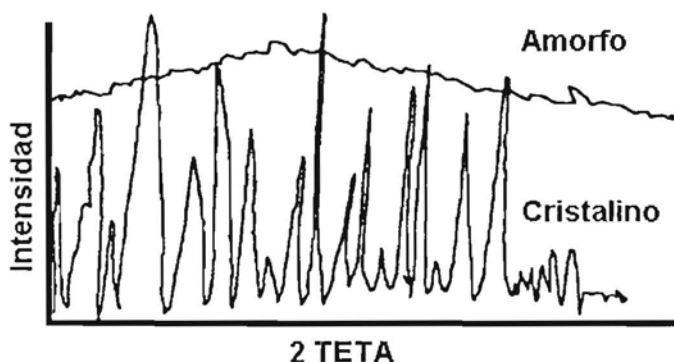


Figura 12. Difractogramas de un material cristalino y un material amorfo. BRITTAİN, 1995; SCHULTZ, 2000; USP 27/NF 22. 2004.

El difractograma de cada compuesto cristalino es único. Los ángulos característicos y las intensidades de los picos son correlacionados con el orden de los espacios tridimensionales para obtener información correspondiente al *lattice*^c del cristal. Este hecho hace que la DRX sea una herramienta fundamental para la identificación de diferentes formas del estado sólido. AULTON, 2004; BRITTAİN, 1995; PHARMACEUTICAL CONGRESS OF THE AMERICAS, 2001.

Cuantitativamente la DRX aporta información acerca del grado de cristalinidad. Este parámetro es muy útil en el análisis cuantitativo de mezclas de sólidos farmacéuticos, esto se logra mediante el empleo de un estándar interno. En el desarrollo de una formulación, el análisis por DRX es utilizado para monitorear la estructura del cristal en cada etapa del proceso, por ejemplo la humectación y el secado posterior puede producir una estructura

^c El término *lattice* se refiere a la estructura interna del cristal, se traduce como enrejado.

indeseada. Igualmente, la molienda es un factor que puede afectar la cristalinidad de un sólido farmacéutico; se han realizado análisis de DRX a distintos tiempos de molienda y se ha observado que la cristalinidad se va perdiendo conforme se aumenta el tiempo de molienda (fig. 13). ^{BRITTAIN, 1995, 2000, 2001; BYRN, 1999.}

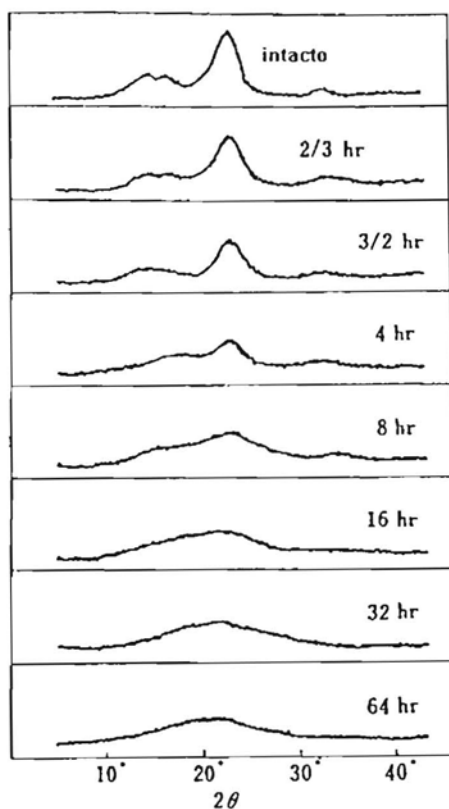


Figura 13. Difractogramas de un material a distintos tiempos de molienda. ^{BRITTAIN, 1995.}

Como se observa en la figura 13, a picos más altos y delgados la cristalinidad es mayor y conforme se va perdiendo ésta, los picos cada vez son más anchos y bajos, característicos de los sólidos amorfos.

Al realizar un análisis por DRX se debe tener el cuidado necesario, ya que existen diferentes factores que pueden afectar la calidad de los datos generados por DRX, ya sea debido al equipo o debido a la muestra. Los factores debidos al equipo son la velocidad de análisis y la intensidad del haz de rayos X. La mayor resolución puede ser obtenida usando una velocidad de análisis más lenta. Los factores debidos a la muestra son la orientación y por su puesto el grado de cristalinidad. BRITAIN, 1995, 2000, 2001.

Actualmente existen equipos de DRX con temperatura variable. En estos equipos la muestra es calentada a una temperatura dada para evaluar los fenómenos inducidos térmicamente. BRITAIN, 1995, 2000, 2001.

1.5.3 CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC).

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) es la técnica de análisis térmico más usada. En esta técnica se mide el grado de calor aportado a una sustancia y a una referencia en función de la temperatura, cuando están sometidas a un programa de temperatura controlado. Esto se lleva acabo calentando por separado las celdas que contienen la muestra y en su caso la referencia. BRITAIN, 1995; CARSTENSEN, 1998; USP 27/NF 22, 2004.

Para obtener los datos por DSC existen dos métodos: por compensación de energía y flux de energía. En la DSC por compensación de energía, la muestra y el material de referencia son calentados en calentadores separados a la misma temperatura y se mide la diferencia de energía consumida en los dos calentadores. En la DSC por flux de energía se mide la diferencia de calor que fluye hacia o desde la muestra y la referencia cuando la temperatura de la muestra disminuye o aumenta. BRITAIN, 1999; GENNARO, 2003; LAW, 1992.

El gráfico obtenido en un análisis de DSC se denomina termograma, en donde se registra el flujo de calor en función de la temperatura. En el termograma es posible visualizar procesos endotérmicos como fusión y desolvatación; y procesos exotérmicos como cristalización, oxidación, así como transiciones de fase, por ejemplo, el proceso de

transición vítrea (fig. 14). BRITTAİN, 1995; GENNARO, 2003; SCHULTZ, 2000; USP 27/NF 22, 2004; VONBEIREN, 1997.

La DSC es usada en estudios de preformulación, ya que permite caracterizar el estado sólido de un compuesto en cuanto a polimorfismo y solvatación, además de que permite evaluar posibles interacciones entre el principio activo y los excipientes. Actualmente es empleada en forma rutinaria en áreas de control de calidad para evaluar la pureza de un compuesto dado, así como en la cuantificación de un determinado fármaco en una forma farmacéutica. BRITTAİN, 1999; CARSTENSEN, 1998; ENDO, 2003; LAW, 1992.

La DSC genera información necesaria para evaluar la proporción cristalina y amorfa presentes en un material. Esta información es empleada para la creación y actualización de bases de datos en algunos laboratorios para evitar la aceptación de una sal distinta o forma polimórfica diferente. BRITTAİN, 1995.

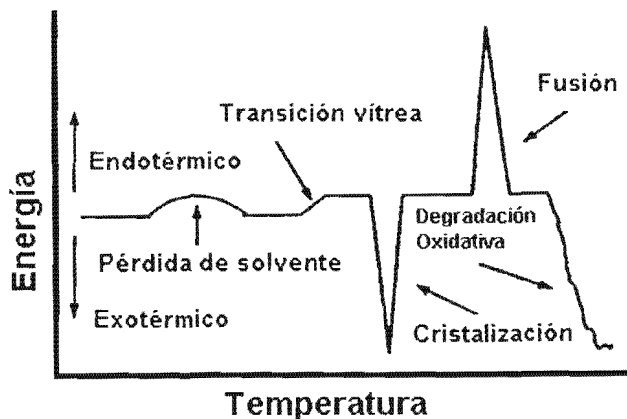


Figura 14. Termograma que esquematiza procesos endotérmicos y exotérmicos. SCHULTZ, 2000.

Por otro lado, existen factores que afectan la calidad de los resultados generados por DSC, ya sean debidos al equipo o debidos a la muestra. Los factores más comunes debidos

al equipo son velocidad de calentamiento, tipo de atmósfera y tipo de portamuestra. BRITTAIN, 1995, 1999; BYRN, 1999; HILFIKER, 2006; SCHULTZ, 2000; SNIDER, 2004.

A una velocidad de calentamiento extremadamente alta, se puede perder la resolución de algunos picos pequeños ya que no se ha permitido el tiempo suficiente para que se efectúe cada transición. Por el contrario, las velocidades de calentamiento lentas también pueden producir resolución pobre de los picos correspondientes a transiciones menores. Por lo general se utiliza una velocidad de calentamiento promedio de 10°C/min. Por otra parte, el tipo de atmósfera influye considerablemente, en el caso de eventos térmicos oxidativos, estos pueden ser claros en una atmósfera de aire. En contraste, si se realiza en una atmósfera de nitrógeno el termograma se muestra muy distinto. En el tipo de portamuestra, la influencia se observa por ejemplo en los análisis térmicos de hidratos, ya que por lo general se deben utilizar portamuestras abiertos o perforados. BRITTAIN, 1995, 1999; BYRN, 1999; HILFIKER, 2006; SCHULTZ, 2000; SNIDER, 2004.

Los factores debidos a la muestra son la cantidad de ésta, el tamaño de la partícula y la forma de la partícula. Por lo general, 5mg de muestra proporciona un adecuado contacto partícula-partícula y partícula-portamuestra para obtener resultados reproducibles. El tamaño y forma de la partícula influyen en el contacto partícula-partícula y partícula-portamuestra, variando en consecuencia la conductividad térmica (transferencia heterogénea de calor). BRITTAIN, 1995, 1999; BYRN, 1999; HILFIKER, 2006; SCHULTZ, 2000; SNIDER, 2004.

1.5.4 ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (TGA).

El análisis termogravimétrico (TGA), es una técnica analítica que mide el cambio de peso de un material en función de la temperatura y/o tiempo de calentamiento. El TGA es aplicado en estudios que implican una pérdida de masa debida a la liberación de solventes atrapados o adheridos a los sólidos, es decir, se presentan procesos de desolvatación y descomposición de los sólidos. De ahí que el principal uso de TGA es en la determinación cuantitativa de sustancias volátiles contenidas en un sólido. BRITTAIN, 1995; ENDO, 2003; LIAN, 2000; SCHULTZ, 2000.

A menudo se retienen solventes en la superficie o en el lattice del cristal durante el proceso de cristalización. Solventes como el agua pueden encontrarse herméticamente dentro del lattice de un cristal, proporcionándole estabilidad. Este es el caso de los hidratos. Solventes como el agua son liberados de los sólidos por debajo del punto de ebullición del solvente. CARSTENSEN, 1998; ENDO, 2003; ROCCO, 1995.

Similarmente a DSC, existen factores inherentes al equipo y a la muestra que pueden afectar la calidad del resultado. Estos factores son: velocidad de calentamiento (la resolución de un termograma de TGA se desarrolla mejor a una velocidad de calentamiento lenta); cantidad de la muestra (una cantidad de muestra insuficiente puede resultar en la incapacidad para una resolución óptima de un proceso de pérdida de peso); tamaño de partícula de la muestra (la disminución de tamaño de partícula acelera el proceso y reduce el valor de temperatura de transición, debido a que las partículas de menor tamaño presentan un área de superficie mayor, por lo que el gas producido es liberado más rápidamente) y finalmente la conductividad térmica de la muestra (influye en el valor de la temperatura de transición, ya que la temperatura no es uniforme en la muestra). BRITAIN, 1995, 1999; BYRN, 1999; CARSTENSEN, 1998; SCHULTZ, 2000.

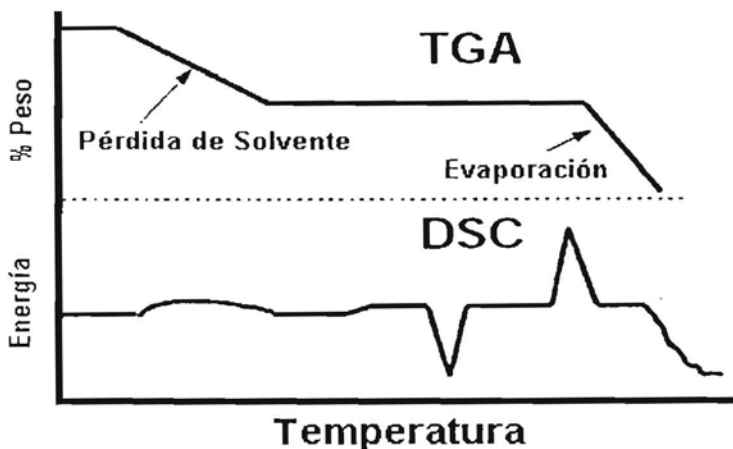


Figura 15. Comparación de termogramas típicos de DSC y TGA. SCHULTZ, 2000.

El TGA se emplea particularmente para estudios de desolvatación y el uso combinado con DSC es de gran importancia en la caracterización de pseudopolimorfos y solvatopolimorfos. BRITTAİN, 1995, 1999; LIAN, 2000.

La figura 15 muestra la relación entre TGA y DSC. Como se observa, el inicio de la pérdida de peso en el termograma de TGA corresponde a una amplia transición endotérmica. Similarmente, se puede observar una transición endotérmica de fusión en el termograma por DSC. La pérdida de peso inicial se asocia con una pérdida de solvente y la pérdida de peso secundaria es atribuida a la evaporación (sublimación y/o descomposición) del fármaco fundido. SCHULTZ, 2000.

Por otra parte, es usada en la determinación de contenido total volátil de los sólidos en producto a granel y en producto terminado; además es usado en conjunto con titulaciones Karl Fisher para la determinación del contenido de humedad. BRITTAİN, 1995; GENNARO, 2003; SCHULTZ, 2000.

1.5.5 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM).

Un cristal es un sólido poliédrico formado por un determinado número de caras. El arreglo de estas caras se denomina hábito cristalino. Los factores que determinan el hábito cristalino son: el grado de saturación, naturaleza del solvente, temperatura, presencia de un cosolvente, impurezas y cristales "semilla"^f. BYRN, 1999; GENNARO, 2003; TIWARY, 2001.

En la figura 16 se muestran las distintas morfologías que pueden presentar los cristales de acuerdo a su hábito cristalino^g. BRITTAİN, 1995; SCHULTZ, 2000; TIWARY, 2001; USP 27/NF 22, 2004.

Los cristales están constituidos por un arreglo muy particular de moléculas en forma tridimensional, este arreglo está representado por la repetición de una unidad llamada celda

^f Un cristal semilla es el primer cristal que aparece por efecto de la cristalización con un determinado solvente, y a partir de éste se forman los siguientes cristales.

^g El término hábito cristalino se refiere a cristales con la misma estructura interna pero diferente forma externa (sinónimo de morfología).

unitaria ^h. A continuación se presentan las celdas unitarias de los diferentes sistemas cristalinos. BRITTAİN, 1995, 1999; BYRN, 1999; GENNARO, 2003; SHEKUNOV, 2000; TIWARY, 2001.

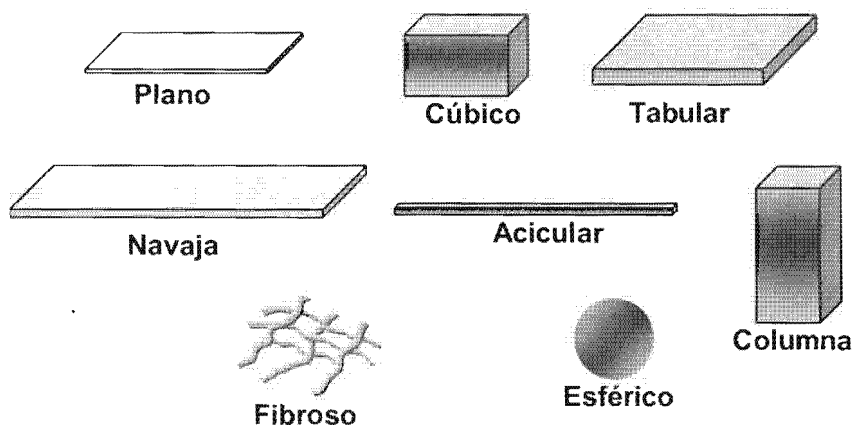


Figura 16. Clasificación de los sólidos de acuerdo a su morfología. BRITTAİN, 1995.

Debido a que la mayor parte de los sólidos farmacéuticos están constituidos por las estructuras antes descritas, la microscopía electrónica de barrido (SEM) es la técnica comúnmente usada para examinar la morfología de los sólidos farmacéuticos. CARSTENSEN, 1998; GENNARO, 2003; SCHULTZ, 2000; SHEKUNOV, 2000; TIWARY, 2001; YORK, 1992.

Una gran variedad de propiedades micromeríticas se relacionan con la morfología de las partículas que constituyen el sólido, ejemplo de estas son: propiedades de flujo, dispersión y consolidación. Además, influye drásticamente con la solubilidad. Así mismo, el hábito cristalino juega un papel muy importante en la compactación y disolución. BRITTAİN, 1995; JIMENEZ, 1997; MENDOZA, 2002; SHEKUNOV, 2000; VILLIERS, 1995; YORK, 1992.

De esta forma, el examen microscópico de los materiales es una faceta importante de la preformulación. Cuando se realiza un análisis comparativo de lote a lote las fotomicrografías pueden proporcionar información importante relacionada a la

^h La celda unitaria es el más pequeño elemento tridimensional a partir del cual se puede construir un cristal.

reproducibilidad de la síntesis química, durante el escalamiento y en los cambios efectuados durante el proceso de síntesis. BRITTAIN, 1995; SHIEKUNOV, 2000; TIWARY, 2001; YORK, 1992.

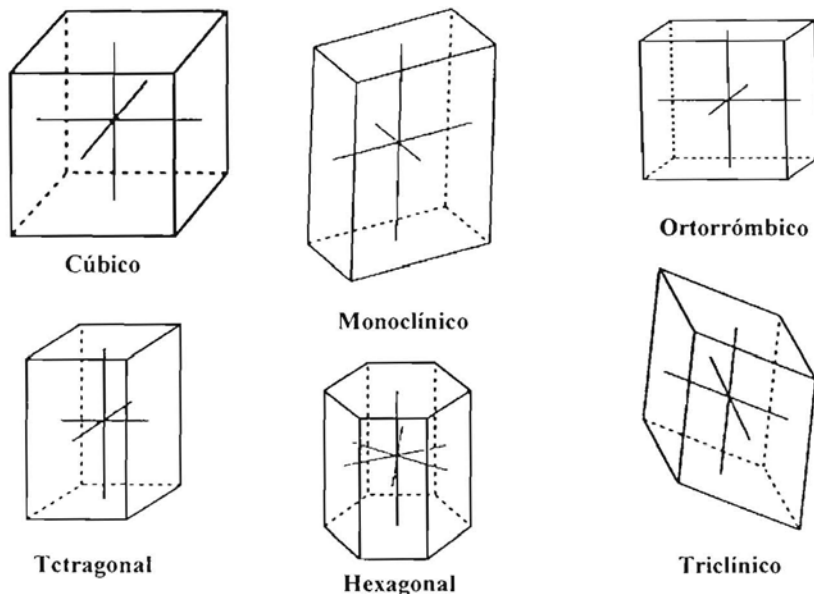


Figura 17. Celdas unitarias de los diferentes sistemas. BRITTAIN, 1995; USP 27/NF 22, 2004.

Por otra parte, la combinación de otro tipo de técnicas con SEM ha permitido observar cambios en la morfología de los fármacos, excipientes y granulados como una función de la temperatura y la humedad relativa. Estos estudios son útiles ya que previene la transformación de formas cristalinas inesperadas durante el escalamiento del proceso de fabricación o durante los estudios de estabilidad. BRITTAIN, 1995; BYRN, 1999; CARSTENSEN, 1998; ENDO, 2003; LIAN, 2000; SCHULTZ, 2000; YORK, 1992.

PROPIEDADES DE BULTO O DE VOLUMEN.

En contraste con los niveles anteriores, estas propiedades requieren una cantidad relativamente grande del material para llevar a cabo la determinación. En el control total de un proceso de formulación estas propiedades son quizá, las de mayor grado de importancia.

A este nivel corresponden técnicas tales como la cinética de consolidación –para evaluar las propiedades micromeríticas–, el contenido de humedad y la velocidad de disolución intrínseca. Las evaluaciones a este nivel son particularmente importantes para el análisis de materias primas, con sólo la aprobación de estas especificaciones los sólidos pueden usarse en el proceso de fabricación. BRITTAİN, 1995, 1999; WELLS, 1988.

1.5.6 PROPIEDADES MICROMERÍTICAS.

Las propiedades micromeríticas también son conocidas como propiedades de bulto debido a que se requieren cantidades de muestra relativamente grandes para realizar las pruebas que involucran dichas propiedades, las cuales están estrechamente relacionadas con la naturaleza de la superficie del sólido. BRITTAİN, 1995; BYRN, 1999.

De todos los parámetros que pueden ser evaluados, el área de superficie, la porosidad, la densidad y la distribución de tamaño de partícula son considerados como las de mayor relevancia en el ámbito farmacéutico. SCHULTZ, 2000.

Los parámetros de densidad han sido correlacionados con diferentes propiedades físicas. Se ha investigado la cristalinidad y la pureza de algunos sólidos, utilizando los diferentes tipos de densidad. Además, se ha estudiado la influencia de la morfología de la partícula en las determinaciones de la densidad de bulto y compactada. La determinación de la densidad es de gran interés en los sistemas de liberación controlada, debido a que el espesor de los materiales como las microcápsulas y las microesponjas es determinante para un buen desempeño de los sistemas. BRITTAİN, 1995; WELLS, 1988.

Las propiedades de flujo de los polvos se correlacionan con los valores de densidad de bulto. Se ha reportado que a valores altos de la densidad de bulto, las propiedades de flujo son buenas, y contrariamente un valor bajo de densidad de bulto resulta en un flujo pobre. SCHULTZ, 2000; WELLS, 1988.

Por su parte, la densidad compactada proporciona información para la caracterización de propiedades de compactación de los polvos empleados en la fabricación de comprimidos. BRITTAİN, 1995; WELLS, 1988.

El cálculo de la porosidad a partir de las densidades se aplica en la caracterización de los granulados. Es evidente que el tipo de granulación, el tipo de excipientes empleados y la proporción de agua empleada provoca cambios en la densidad y en la porosidad del material; y por lo tanto las propiedades de flujo y de compresión también son afectadas. BRITTAİN, 1995, 1999; MIENDOZA, 2002.

Por otra parte, la cinética de consolidación tiene una importancia relevante en el proceso de compresión. Cuando los sólidos fluyen hacia el interior de la matriz en la tableteadora, estos se arreglan de tal forma correspondiente a la densidad aparente, es decir, las partículas se reordenan en un empaque voluminoso. BRITTAİN, 1995, 1999; WELLS, 1988.

La velocidad de reordenamiento de las partículas es de gran importancia en el proceso de fabricación de tabletas. Una velocidad lenta puede producir problemas como densidad heterogénea en la tableta, fracturas, problemas de laminación, de friabilidad y de desintegración. BRITTAİN, 1995, 1999; WELLS, 1988.

Es así que los parámetros de densidad y porosidad forman parte integral de los estudios de caracterización de los sistemas farmacéuticos. Estas evaluaciones pueden ser aplicadas en cualquier etapa desde la investigación, desarrollo y fabricación para comprender mejor el comportamiento del material, al sistema y al proceso en su totalidad. LIEBENBERG, 1999.

La combinación de estas evaluaciones con otras técnicas de caracterización resulta en una gran cantidad de información útil para solucionar los problemas que se presenten en el proceso de producción y a prevenir las posibles dificultades futuras.

1.5.6.1 CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN.

La cinética de consolidación se define como el análisis del cambio en la densidad aparente de un polvo bajo un número determinado de asentamientos en función del tiempo o del número de éstos. Al realizar una cinética de consolidación el número de asentamientos debe ir de menor a mayor, debido a que durante los primeros golpeteos es más notable el cambio de la densidad y conforme aumenta el número de éstos el volumen del sólido tiende a permanecer constante, llegando por lo tanto a la densidad compactada. ALVAREZ, 2003; ALVAREZ, 1997; JIMENEZ, 1997.

Durante la cinética de consolidación las partículas presentan un fenómeno de compresión de dos fases (sólido-aire) al aplicarles una fuerza. La información recabada de esta forma es útil para predecir el comportamiento de los sólidos durante el proceso de compresión. CARSTENSEN, 1998.

En la figura 18 se esquematiza un proceso de consolidación, lo primero que ocurre es un reacomodo de las partículas dentro de la matriz. a) En esta parte del proceso, las partículas se van acomodando pero aún no se ha logrado un desplazamiento total del aire. b) A medida que aumenta el número de golpeteos las partículas tienden a reducir el volumen, ya que se va desplazando al aire en su totalidad. Durante el proceso de compresión las partículas sufren deformaciones tanto elásticas como plásticas. c) En las primeras, las partículas tienen la capacidad de regresar a su forma original. d) En las segundas, las partículas llegan a fracturarse impidiendo que regresen a su forma original. AMADOR, 1995; CARSTENSEN, 1998.

Existe una ecuación desarrollada por Kuno, la cual describe la velocidad de reordenamiento de las partículas. JIMENEZ, 1997.

$$\rho_f - \rho_n = (\rho_f - \rho_0) e^{-kn}$$

En donde:

ρ_f = densidad final (verdadera)

ρ_n = densidad a n número de golpes (compactada)

ρ_0 = densidad inicial (aparente)

n= número de golpes

k= constante de velocidad de reordenamiento

e= función exponencial ó base de logaritmo natural

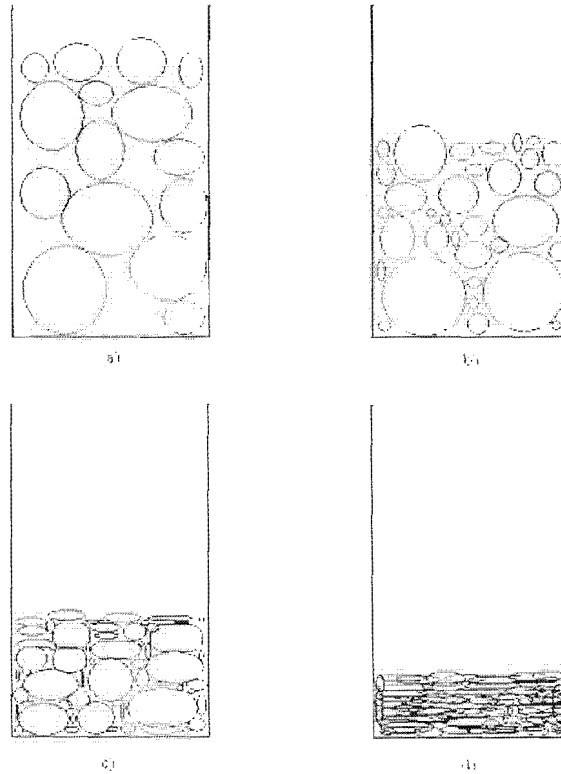


Figura 18. Etapas de la consolidación de los sólidos. CARSTENSEN, 1998.

Con esta ecuación también es posible calcular la constante de velocidad de consolidación.

De acuerdo a la ecuación, un valor alto de la constante indica que las partículas del polvo se reordenan rápidamente, llenando los espacios interparticulares, además de indicar que el polvo presenta un alto valor de densidad compactada. MENDOZA, 2002.

DENSIDADES.

Un parámetro micromerítico extremadamente importante es la densidad de los sólidos. La densidad se define como la masa de un cuerpo por unidad de volumen, sus unidades pueden ser: g/cm^3 o g/mL . La densidad es dependiente del tipo de átomos presentes en la molécula, del arreglo de los átomos en la molécula y del arreglo de las moléculas en las partículas del sólido. En consecuencia, la densidad de un sólido está relacionada con el grado de cristalinidad que presenta. BRITAIN, 1995; BYRN, 1999; SCHULTZ, 2000; USP 27/NF 22, 2004; WELLS, 1988.

Se ha reportado en la literatura cuatro tipos distintos de densidad: densidad aparente, densidad compactada, densidad de partícula y densidad verdadera. La diferencia entre cada una es atribuida al volumen considerado para el cálculo. Como se muestra en la figura 19, a) para la densidad aparente, el volumen medido incluye el volumen de los poros de las partículas y el espacio interparticular; b) en el caso de la densidad compactada la muestra es sometida a un número determinado de golpes disminuyendo el espacio interparticular y por lo tanto el volumen es menor; c) para la densidad de partícula se excluye el espacio interparticular pero se incluye el volumen de los poros y finalmente d) en la densidad verdadera únicamente se mide el volumen de la partícula. Cabe mencionar que esta es una propiedad intrínseca de la muestra y es determinada por el tipo de celda unitaria y el hábito cristalino. BRITAIN, 1995; MENDOZA, 2002.

Para los fines de este trabajo sólo se describirá la densidad aparente y la densidad consolidada, ya que son las de mayor importancia en los procesos farmacéuticos.

1.5.6.2 DENSIDAD APARENTE.

La densidad aparente o de bulto se refiere a la masa de un sólido dividido por el volumen que ocupa éste, incluyendo el volumen de los espacios interparticulares e intraparticulares. ^{BRITTAIN, 1995; GENNARO, 2003; WELLS, 1988.}

$$\delta_{ap} = m/v_i$$

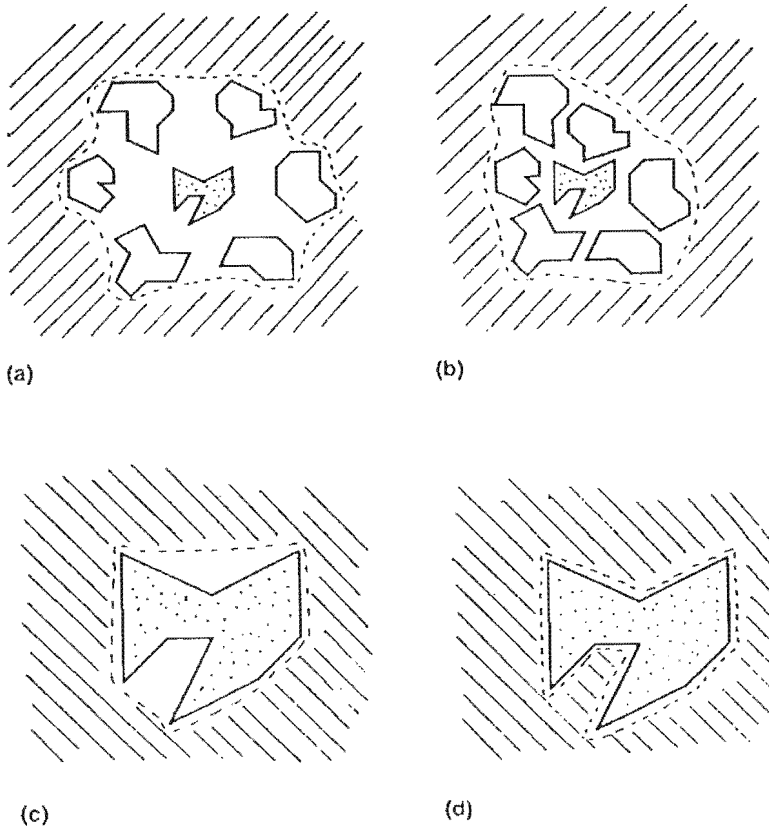


Figura 19. Los cuatro diferentes tipos de densidades. ^{BRITTAIN, 1995.}

La densidad aparente o de bulto de un material depende de diversos factores como tamaño de partícula, forma y cohesión de las partículas. Las partículas grandes presentan mayor cantidad de espacios vacíos, provocando una menor densidad con respecto a partículas más pequeñas. BRITTAİN, 1995; WELLS, 1988.

1.5.6.3 DENSIDAD COMPACTADA.

La densidad consolidada o compactada se obtiene al dividir la masa del material entre el volumen ocupado por ésta, después de someterla a un número controlado de golpes con la finalidad de desplazar el aire interparticular provocando una disminución del volumen. BRITTAİN, 1995.

$$\delta_{\text{cons}} = m/v_f$$

Así, la repetida tensión mecánica causa que el polvo se apriete dentro de un volumen más pequeño, de esta manera, la densidad compactada siempre será mayor que la densidad aparente.

1.5.6.4 POROSIDAD.

El análisis de porosidad de las partículas es de utilidad para estudios de área superficial específica, esta información es particularmente útil en la evaluación de materiales usados en procesos de compresión directa. ALVAREZ, 1997; AMADOR, 1995; MENDOZA, 2002.

El análisis de la porosidad ha sido estudiado ampliamente en los sólidos farmacéuticos, desde las materias primas hasta producto terminado, por ejemplo en los gránulos contenidos en una cápsula. La estructura de un poro en un sólido influye en aspectos como desintegración y disolución de un principio activo. En base a esto, se ha realizado una clasificación considerando al tamaño del poro. BRITTAİN, 1995.

Tabla 4. Clasificación de los poros con respecto a su tamaño. BRITTAİN, 1995.

CLASIFICACIÓN	TAMAÑO DEL PORO Å (amstrongs)
Macroporo	>1000
Mesoporo	15-1000
Microporo	<15

La porosidad de una muestra es la medida de los espacios vacíos y puede ser calculada mediante diversas técnicas como densidad, adsorción de gas y porosimetría con mercurio. BRITTAİN, 1995; WELLS, 1988.

Con las técnicas de adsorción de gas y porosimetría de mercurio es posible obtener información acerca de la estructura del poro (radio del poro y volumen del poro). BRITTAİN, 1995.

La porosidad total es una combinación del volumen de los espacios entre las partículas (volumen vacío) y los poros dentro de las partículas. Un método para calcular la porosidad es a partir del volumen de bulto (V_b) y el volumen de partícula (V_p): BRITTAİN, 1995.

$$\varepsilon = 1 - (V_p/V_b)$$

También puede ser calculada utilizando los valores de densidad aparente o de bulto (ρ_{ap}) y densidad consolidada o compactada (ρ_{cons}): BRITTAİN, 1995; WELLS, 1988.

$$\varepsilon = 1 - (\rho_{ap}/\rho_{cons})$$

El valor de la porosidad puede ser multiplicado por 100 para obtener el porcentaje de porosidad del material. BRITTAİN, 1995.

$$\% \varepsilon = [1 - (\rho_{ap}/\rho_{cons})] 100$$

El efecto de la porosidad involucra a polvos farmacéuticos, granulados y comprimidos. Los polvos farmacéuticos contienen diferentes tamaños de poros y cuando se les aplica una fuerza de compresión dan como resultado una distribución heterogénea de los poros en la tableta. Por otra parte, al incrementar la fuerza de compresión disminuye la porosidad de las tabletas. De esta forma, la distribución del tamaño de poro influye en la penetración de líquido al interior de la tableta, alterando de forma importante el tiempo de desintegración y la velocidad de disolución. ^{BRITTAİN, 1995.}

1.5.6.5 ÍNDICE DE CARR.

En años recientes el índice de compresibilidad de Carr se ha convertido en un método popular, ya que es sencillo y rápido, y ayuda a predecir las características de flujo de un polvo. ^{BRITTAİN, 1995; CARR, 1965; WELLS, 1988.}

Carr propuso este índice como una medida indirecta de la densidad aparente, tamaño, forma, contenido de humedad y cohesividad de los materiales, ya que todas estas propiedades pueden influir en el I.C. ^{CARR, 1965; WELLS, 1988.}

El I.C. es calculado por la siguiente ecuación: ^{BRITTAİN, 1995.}

$$I.C. = [(Volumen\ inicial - Volumen\ final) / Volumen\ inicial] 100$$

En donde los volúmenes del polvo son medidos en un cilindro graduado antes y después de someterlo a los asentamientos. ^{BRITTAİN, 1995; CARR, 1965; WELLS, 1988.}

El I.C. también puede ser calculado utilizando las densidades aparente y consolidada. ^{CARR, 1965.}

$$I.C. = [(p_{cons} - p_{ap}) / p_{cons}] 100$$

Como se observa, el I.C. es reportado en porcentaje y según el porcentaje que se obtenga son las características de flujo que presenta el sólido (tabla 5). AMADOR, 1995; CARR, 1965; MENDOZA, 2002; WELLS, 1988. El valor de I.C. es inversamente proporcional a la velocidad de flujo. Por lo tanto, un material con un I.C. demasiado alto presenta un flujo escaso, ocasionando por ejemplo un bloqueo de la tolva de alimentación de la tableteadora. BRITTAİN, 1995; WELLS, 1988.

1.5.6.6 ÍNDICE DE HAUSNER.

Un índice similar al I.C. ha sido definido por Hausner. Es un parámetro empleado para evaluar la fricción y el flujo interparticular; y en consecuencia las propiedades de reordenamiento de los materiales. En un principio fue propuesto para caracterizar las propiedades de flujo y fricción de polvos metálicos. Sin embargo, actualmente es muy útil en la caracterización de polvos en general. BRITTAİN, 1995; MENDOZA, 2002; WELLS, 1988.

Tabla 5. Interpretación del flujo de los polvos con respecto a su valor de Índice de Cart. CARR, 1965; WELLS, 1988.

VALOR DE I.C.	INTERPRETACIÓN (FLUJO)
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Regular
23-35	Pobre
33-38	Muy Pobre
>40	Sumamente Pobre

El I.H. se obtiene por medio de la relación de la densidad consolidada entre la densidad aparente. ALVAREZ, 1997; AMADOR, 1995; WELLS, 1988.

$$I.H. = \rho_{\text{cons}} / \rho_{\text{ap}}$$

El valor obtenido es adimensional, la relación de los valores de I.H. con la propiedad de flujo se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 6. Interpretación del flujo de los polvos con respecto a su valor de Índice de Hausner. MENDOZA, 2002; WELLS, 1988.

VALOR DE LH.	INTERPRETACIÓN (FLUJO)
>1.25	Flujo pobre
1.25	Regular
1.18-1.19	Bueno
1.14	Muy Bueno
1.09-1.1	Excelente

A altos valores de L.H. existe una alta cohesión interparticular, provocando un flujo deficiente. WELLS, 1988.

1.5.7 DETERMINACIÓN DEL AGUA.

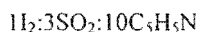
A pesar de que el agua es un compuesto simple, su determinación en los sólidos es de particular interés en la industria farmacéutica. La determinación del contenido de humedad se realiza como análisis rutinario de materias primas; y es un parámetro importante en la caracterización. BRITTAJN, 1995; CONNORS, 1981.

El agua contenida en los sólidos se clasifica en agua libre (no enlazada) y en agua enlazada; el agua libre es la humedad absorbida en la superficie del sólido; y el agua enlazada es el agua de cristalización (agua de hidratación). Por esta razón, el agua libre es considerada como una impureza, en tanto que el agua enlazada forma parte de la estructura del cristal. CONNORS, 1981.

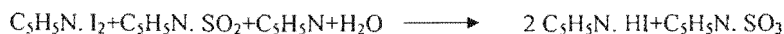
Se ha analizado el efecto del contenido de agua en diversas propiedades de los sólidos y por lo tanto, en los procesos de preformulación, formulación y producción de medicamentos. Por ejemplo, se ha reportado que el proceso de desintegración de los comprimidos es influenciado por la cantidad de humedad presente en la superficie de éstos. Por otro lado, un porcentaje de humedad por arriba del 4% favorece el apelmazamiento de los sólidos, debido a que se forman micropuentes líquidos entre las partículas, provocando deficiencia en las propiedades de flujo. MENDOZA, 2002.

1.5.7.1 MÉTODO DE KARL-FISHER.

En 1935, Karl Fisher describió un método volumétrico específico para la determinación del agua tanto libre como enlazada. ^{CONNORS, 1981.} Este método utiliza un reactivo que consiste en una solución de yodo, dióxido de azufre y piridina en metanol, en una relación molar aproximada de:



La determinación volumétrica del agua por el método de Karl Fisher ocurre en dos pasos:



La primera reacción es reversible, y la piridina desplaza la reacción hacia la derecha combinándose con el HI producido. Cabe mencionar que la fuerza del reactivo es controlada por la cantidad de yodo. ^{CONNORS, 1981.}

La fuerza observada (que se expresa en miligramos de agua por cada mililitro de reactivo) es siempre menor que la teórica, debido al consumo del yodo en las reacciones que se llevan a cabo entre los componentes del reactivo. Por lo general, la fuerza de los reactivos de Karl-Fisher comerciales va de 3-6mg de agua por cada mL de reactivo. ^{CONNORS, 1981.}

El punto final de la valoración se puede localizar de diferentes formas. El reactivo de Karl-Fisher contiene yodo, el cual le otorga un color marrón-rojizo. El reactivo consumido es amarillo canario, de esta manera, es posible detectar el punto final de forma visual. Antes del punto final la solución es amarilla y después del punto final, el primer exceso de reactivo confiere el característico color rojizo a la solución. ^{CONNORS, 1981; GENNARO, 2003.}

Otra forma de detectar el punto final de la valoración es utilizando técnicas electrométricas, proporcionando mayor sensibilidad y precisión que la detección visual. En este tipo de técnicas se emplean dos electrodos de platino, a los cuales se aplica un potencial hasta que un galvanómetro registra cero con los electrodos inmersos en la solución. Cuando se alcanza el punto final, el primer exceso de yodo causa un flujo de corriente produciendo una deflexión de la aguja del galvanómetro. CONNORS, 1981; GENNARO, 2003.

Actualmente, la valoración electrométrica se usa de forma habitual, lo que ha provocado que se diseñen aparatos cada vez más sofisticados que terminan automáticamente la valoración; equipos digitales dan de forma directa el % de humedad que contiene la muestra. CONNORS, 1981; GENNARO, 2003.

1.5.7.2 MÉTODO DE TERMOBALANZA.

La determinación del contenido de humedad en varias sustancias implica varios tipos de técnicas analíticas. Estas técnicas incluyen la desecación en un desecador o en un horno precalentado, ya sea en condiciones atmosféricas ordinarias o a vacío a una presión reducida. Una herramienta muy útil para determinaciones rutinarias la constituye la balanza de humedad, en la cual el platillo que contiene la muestra es calentado de modo directo mediante una lámpara de infrarrojo evitando la extracción de la muestra de la balanza. Esta técnica arroja resultados tan precisos como la valoración de Karl-Fisher. GENNARO, 2003.

1.5.8 DISOLUCIÓN INTRÍNSECA.

La evaluación de la velocidad de disolución intrínseca es una herramienta fundamental en la caracterización de fármacos y excipientes. Este parámetro se analiza con la condición de un área de superficie constante. 27/NF 22, 2004.

La velocidad de disolución y en consecuencia la biodisponibilidad, son influenciadas por las propiedades del estado sólido (cristalinidad, amorfismo, polimorfismo, hidratación,

solvatación, tamaño de partícula y área de superficie de las partículas. CARSTENSEN, 1998; ENDO, 2003; LIEBENBERG, 1999; 27/NF 22. 2004.

Por esta razón, la evaluación de la velocidad de disolución de los fármacos es muy importante en el desarrollo, formulación y control de calidad de las formas farmacéuticas sólidas y semisólidas. Esta propiedad de los sólidos farmacéuticos puede ser evaluada experimentalmente, con modelos teóricos y algunas veces puede predecirse a partir de las propiedades fisicoquímicas del sistema. Como se mencionó anteriormente, esta prueba se realiza en una etapa muy temprana del desarrollo, formando parte de la caracterización. BRITTAİN, 1995; SCHULTZ, 2000.

El proceso de disolución es descrito por la ecuación de Noyes-Witney. SCHULTZ, 2000.

$$dC/dt = SD (C_s - C_t)/h$$

En donde dC/dt es la velocidad de disolución expresada como el cambio de la concentración en función del tiempo. S es el área de la superficie del sólido y D es el coeficiente de difusión. La expresión $(C_s - C_t)$ indica la diferencia entre la concentración de una solución saturada, es decir, la solubilidad del fármaco, C_s , y la concentración en el seno de la solución a un determinado tiempo, C_t . SCHULTZ, 2000.

De acuerdo a la figura 20, existe una región de un determinado espesor, h , que rodea la partícula en proceso de disolución en donde predomina una solución saturada. Por lo tanto, se presenta un gradiente de concentración alrededor de la partícula. De esta forma, la concentración se vuelve más diluida conforme aumenta la distancia entre la partícula y el seno de la solución. SCHULTZ, 2000.

De acuerdo a la ecuación de Noyes-Witney la velocidad de disolución es directamente proporcional al área de superficie y a la diferencia de concentración entre C_s y C_t . Considerando lo anterior, se han deducido varias formas de alterar el proceso de disolución de un fármaco. Por ejemplo, un decremento de tamaño de partícula resultará teóricamente

en un área de superficie mayor, aumentando la velocidad de disolución. BRITTAIN, 1995; SCHULTZ, 2000.

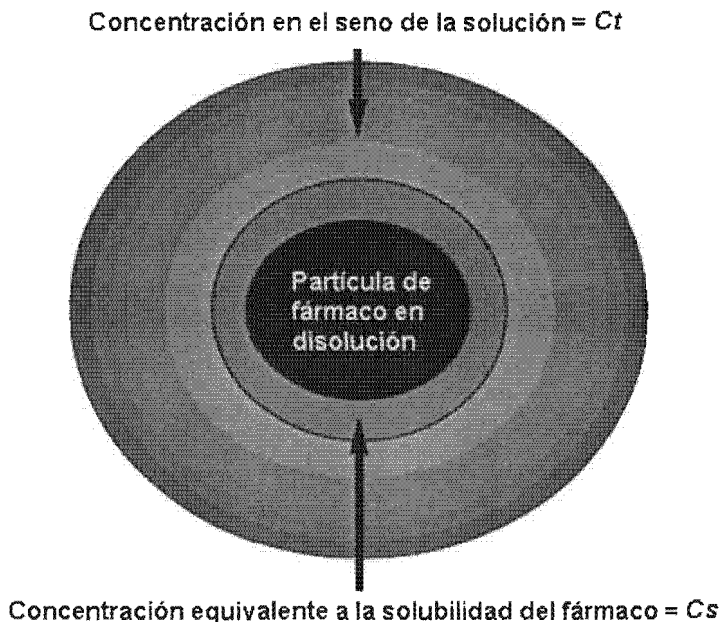


Figura 20. Proceso de disolución de una partícula. SCHULTZ, 2000.

Generalmente la reducción de tamaño de partícula se realiza mediante molienda, y en algunas ocasiones el tamaño de partícula es controlado durante la cristalización de la síntesis química. Sin embargo, se debe tener el cuidado suficiente, ya que la reducción del tamaño de partícula puede resultar contraproducente. La reducción del tamaño por medios mecánicos puede producir una acumulación de carga electrostática en la superficie del cristal (triboelectrificación). Este exceso de energía libre a su vez es reducido por medio de la aglomeración de las partículas, disminuyendo el área de superficie y por lo tanto, la velocidad de disolución. BRITTAIN, 1999; CARSTENSEN, 1998; SCHULTZ, 2000.

El proceso de molienda también puede producir cambios en la estructura del cristal, resultando por ejemplo, un polimorfo indeseable, estos cambios pueden llevar a diferencias

significativas en la biodisponibilidad y estabilidad del producto farmacéutico. BRITTAİN, 1995, 1999; SCHULTZ, 2000.

De hecho, una de las principales aplicaciones de la disolución intrínseca, es el análisis de las diferentes formas polimórficas de un determinado fármaco, con la finalidad de elegir el polimorfo más adecuado de acuerdo al tipo de formulación que se desea. Por ejemplo, si un fármaco es inestable en fluidos gástricos, el polimorfo que cuenta con una disolución rápida puede presentar una degradación más rápida y por lo tanto, presentará una reducción de la biodisponibilidad. BRITTAİN, 1995; SCHULTZ, 2000.

Es evidente que una forma metaestable de un fármaco a menudo presenta una mayor biodisponibilidad que la forma estable. Sin embargo, es arriesgado fabricar un medicamento con un fármaco metaestable, ya que la interconversión a su forma estable la mayoría de las veces es impredecible. ENDO, 2003; LIEBENBERG, 1999; SNIDER, 2004.

La velocidad de disolución intrínseca puede ser evaluada por dos métodos distintos. El método de disco giratorio se evalúa mediante un comprimido de área conocida, este método emplea una matriz especial llamada aparato de Wood (figura 21). CARSTENSEN, 1998; USP 27/NF 22, 2004; VIEGAS, 2001.



Figura 21. Aparato de Wood o aparato de disco giratorio.

Teóricamente este método elimina al área de superficie y a la porosidad como variables del proceso. El material se comprime dentro del aparato de Wood y se sumerge dentro del vaso de disolución con el medio apropiado. Se monitorea el cambio de la concentración del fármaco en el medio de disolución en función del tiempo, obteniendo de esta forma la velocidad de disolución intrínseca. Esta propiedad es característica de cada sólido en un solvente determinado y bajo ciertas condiciones experimentales (temperatura, velocidad de disolución, etc.). CARSTENSEN, 1998; SCHULTZ, 2000; USP 27/NF 22, 2004; VIEGAS, 2001; WELLS, 1988.

Sin embargo, se han reportado varios inconvenientes del método de disco giratorio, por ejemplo, es inválido asumir que una superficie se mantiene lisa constantemente en la interfase sólido/líquido; el grado de corrosión del disco también debe ser considerado al analizar sustancias muy corrosivas como hidroclocloruros o hidrobromuros; y por su puesto la influencia de la compresión en el estado sólido del material. SCHULTZ, 2000; VIEGAS, 2001.

El otro método es conocido como método de partícula. Consiste en agregar una cantidad conocida de material en un vaso con medio de disolución y por lo general se emplea el aparato USP No. 2 (paletas) para mantener un mezclado constante. Igualmente, se monitorea la concentración de soluto disuelto como una función del tiempo. No obstante, este método también tiene sus limitaciones, los resultados deben corregirse con factores relacionados al área de superficie, distribución del tamaño de partícula y porosidad de las partículas. SCHULTZ, 2000; VIEGAS, 2001; WELLS, 1988.

El creciente mercado de los medicamentos, en particular el de los genéricos intercambiables, ha influenciado en que se diseñen equipos cada vez más sofisticados, en donde el uso de la fibra óptica elimina el traslado de las muestras del disolutor al espectrofotómetro para la cuantificación, es decir, se realiza *in situ* en el vaso de disolución, monitoreando de forma real el cambio de la concentración de la solución en función del tiempo. www.hansonresearch.com

Como es bien sabido, la caracterización de sólidos ha tomado gran importancia debido a que la mayor parte de los problemas que pueden ocurrir en el desarrollo de una formulación

y en el proceso de producción pueden solucionarse determinando las propiedades físicas y químicas de cada uno de los componentes involucrados en la fabricación de una forma farmacéutica.



Figura. 22. Estación de disolución con sistema de fibra óptica. www.hansonresearch.com

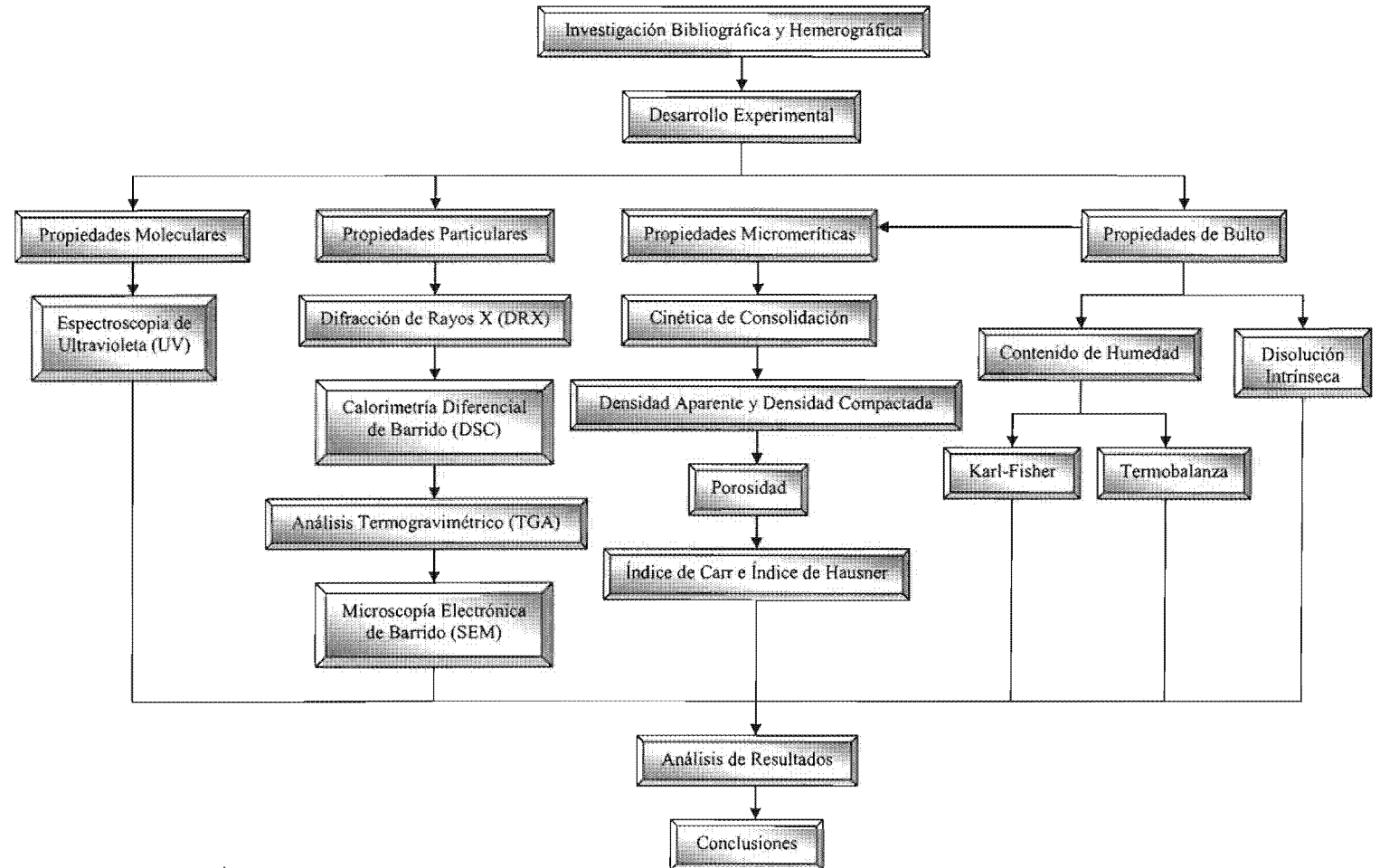
El desarrollo de un nuevo medicamento que cumpla con todos los requisitos exigidos por las entidades reguladoras (F.D.A. y S.S.A. en el caso de México) no es sencillo, la probabilidad de que una nueva molécula resulte en un producto farmacéutico es muy baja, ya que existen muchos factores que afectan este proceso.

Es por ello que los laboratorios farmacéuticos, y en particular los productores de medicamentos genéricos, no deben basarse únicamente en copiar y reproducir fielmente las formulaciones de otras compañías, sin considerar las propiedades del estado sólido de cada uno de los componentes de dichas formulaciones. Ya que existen diversos proveedores de materias primas en el mercado farmacéutico que abastecen “teóricamente” los mismos compuestos.

CAPÍTULO II

DESARROLLO EXPERIMENTAL

CUADRO METODOLÓGICO.



2.1 MATERIAL, EQUIPO, INSTRUMENTOS Y REACTIVOS.

MATERIAL

- 1 agitador de vidrio
- 2 celdas de cuarzo para espectrofotómetro UV de 10mm de longitud
- 1 espátula de acero inoxidable
- Filtros tipo acrodiscos
- Jeringas de 5mL
- Matraces volumétricos de 25, 50, 100, 250 y 1000mL
- Papel parafilm^{M.R.}
- 1 piceta con agua desionizada
- Pipetas volumétricas de 2, 4, 6, 8 y 10mL
- 1 pipeta graduada de 10mL
- 1 probeta de 10mL
- 6 vasos de precipitados sin graduación
- 2 vasos de precipitados de 250mL

EQUIPOS E INSTRUMENTOS

- Analizador halógeno de humedad Mettler Toledo^{M.R.} modelo HR73
- Balanza analítica Mettler Toledo^{M.R.} modelo AB204-S
- Balanza analítica Mettler Toledo^{M.R.} modelo AX105 Delta Range
- Bomba de recirculación Vankel^{M.R.} modelo VK750D
- Calorímetro TA Instruments^{M.R.} modelo 2960 SDT V3.0F
- Prensa hidráulica Carver press^{M.R.}
- Difractómetro de rayos X SIEMENS^{M.R.} modelo KRISTALLOFLEX D5000
- Disolutor Vankel^{M.R.} modelo VK7000
- Equipo de Computo DELL^{M.R.} modelo Optiplex GX110
- Espectrofotómetro UV-Visible Varian^{M.R.} modelo Cary 1E
- Impresora Mettler Toledo^{M.R.} modelo GA42

- Microscopio Electrónico de Barrido JEOL^{M.R.} modelo JSM-25 SII
- Potenciómetro Corning^{M.R.} modelo 7 con un electrodo de Calomel saturado
- Sistema de agua ultrapura Millipore^{M.R.} modelo MilliQplus
- Tap Density Vankel^{M.R.} modelo 50-1000
- Titulador Karl-Fisher Mettler Toledo^{M.R.} modelo DL38 con electrodo Mettler Toledo^{M.R.} modelo DM 143-5C

REACTIVOS

- Ácido Clorhídrico concentrado
- Dihidrato de Lisinopril
- Hidróxido de Sodio
- Metanol R.A. anhidro

2.2 MÉTODOS.

2.2.1 ESPECTROSCOPIA DE ULTRAVIOLETA (UV).

El análisis se realizó en un espectrofotómetro UV-Vis. Varian^{M.R.} modelo Cary 1E acoplado a un equipo de Computo DELL^{M.R.} modelo Optiplex GX110 ubicado en el LEM Farmacia de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM. Se pesó aproximadamente la cantidad de 20mg de LSP en un vaso de precipitados sin graduación utilizando una balanza analítica. El polvo se disolvió con una mínima cantidad de metanol R.A. (2mL) y la solución se diluyó con una solución de HCl 0.1N. La solución se colocó en un matraz volumétrico de 100mL, enjuagando el vaso tres veces con HCl 0.1N y vertiendo la solución de lavado en el matraz volumétrico. Se llevó al volumen de aforo con HCl 0.1N. De la solución anterior se tomaron 10mL con una pipeta volumétrica y se colocaron en un matraz volumétrico de 50mL llevando al volumen de aforo con HCl 0.1N, resultando una concentración final de 40µg/mL. De esta última solución se tomó una alícuota y se llevó a

leer al espectrofotómetro en una celda de cuarzo de 10mm de longitud a una longitud de onda de 200 a 400nm.

Este análisis se realizó por triplicado para cada uno de los lotes de LSP; y adicionalmente se analizó en medio alcalino (NaOH 0.1N) y en H₂O.

2.2.2 DIFRACCIÓN DE RAYOS X (DRX).

El análisis estructural por DRX de los distintos lotes de LSP se realizó en un difractómetro marca SIEMENS modelo KRISTALLOFLEX D5000, ubicado en el laboratorio de Física de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM. Las condiciones de operación fueron las siguientes: 20mA de corriente, 30Kvolts, en un rango de 2.5 a 70 2 θ y 0.04 grados angulares por 0.4 segundos, λ de 1.5406Ao y temperatura ambiente.

2.2.3 CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC).

La caracterización térmica para LSP se llevó a cabo en un instrumento modelo 2960 SDT V3.0F marca TA Instruments, ubicado en la nave 3000 del laboratorio experimental multidisciplinario (LEM) de Química de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM; bajo las siguientes condiciones: Se colocaron 3.15mg de polvo en una celda de aluminio y se tomó como referencia una celda de aluminio vacía colocando las dos celdas en el instrumento, con una tasa de calentamiento de 10°C/min en un intervalo de temperatura de 50 a 250°C y una constante de celda de 1.0000.

2.2.4 ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (TGA).

La caracterización por TGA se realizó en el instrumento para DSC a las siguientes condiciones: Se utilizaron 3.15mg de LSP en una celda de aluminio y se tomó como referencia una celda de aluminio vacía colocando las dos celdas en el instrumento, con una

tasa de calentamiento de 5°C/min en un intervalo de temperatura de 40 a 240°C y una constante de celda de 1.0000.

2.2.5 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM).

Ambos lotes de LSP se analizaron en un microscopio electrónico de barrido marca JEOL modelo JSM-25 SII ubicado en el Laboratorio de Microscopía Electrónica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM. Las muestras fueron recubiertas con un baño de oro y las microfotografías se tomaron a 45, 100, 200, 450, 1000 y 3000 aumentos (45X, 100X, 200X, 450X, 1K y 3K).

2.2.6 PROPIEDADES MICROMERÍTICAS.

2.2.6.1 CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN.

La cinética de consolidación es el seguimiento de la densidad en función de un número de golpes controlados, es útil para predecir el comportamiento del acomodo de los materiales durante el proceso de compresión. Esta prueba se realizó con una probeta de 10mL y el aparato Tap Density marca Vankel, ubicado en el LEM Farmacia de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM. Se pesó la probeta vacía en una balanza analítica, se colocó la cantidad necesaria de LSP para llenar completamente el volumen de la probeta de 10mL. Nuevamente se pesó la probeta en una balanza analítica, pero ahora con LSP, con la finalidad de obtener la cantidad de LSP utilizado por diferencia de pesos. Posteriormente se tapó el orificio de la probeta con un trozo de papel parafilm^{M.R} y se colocó en el aparato Tap Density. Se registró el volumen antes de realizar la prueba y posteriormente a 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 y 500 asentamientos. El procedimiento se realizó por triplicado con cada uno de los lotes de LSP. Se graficaron los resultados colocando en el eje Y el $\ln(\rho_f/\rho_n)$ en base a la ecuación de Kuno, y en el eje X el número de asentamientos para calcular la constante de reordenamiento.

2.2.6.2 DENSIDAD APARENTE (ρ_{ap}).

La densidad aparente se calculó utilizando el valor del volumen inicial de la cinética de consolidación y el peso de la muestra analizada. La ecuación utilizada es la siguiente:

$$\rho_{ap} = m/V_i$$

En donde:

m = es el peso de la muestra utilizada en la cinética de consolidación

V_i = es el volumen inicial de la cinética de consolidación

2.2.6.3 DENSIDAD COMPACTADA (ρ_{com}).

Este parámetro se obtuvo utilizando la siguiente ecuación:

$$\rho_{com} = m/V_f$$

m = es el peso de la muestra empleada en la cinética de consolidación.

V_f = es el volumen final posterior al proceso de cinética de consolidación.

2.2.6.4 POROSIDAD (ϵ).

La porosidad y el % de porosidad se obtuvieron a partir de los valores de ρ_{ap} y ρ_{cons} mediante las siguientes ecuaciones respectivamente:

$$\epsilon = 1 - (\rho_{ap}/\rho_{cons})$$

y

$$\% \epsilon = [1 - (\rho_{ap}/\rho_{cons})] 100$$

2.2.6.5 ÍNDICE DE CARR (I.C.).

El índice de Carr o índice de compactación se obtuvo a partir de la siguiente ecuación:

$$I.C.= [(pcons-pap)/pcons]100$$

2.2.6.6 ÍNDICE DE HAUSNER (I.H.).

Este parámetro se calculó como sigue:

$$I.H.= pcons/pap$$

2.2.7 DETERMINACIÓN DEL AGUA.

2.2.7.1 MÉTODO DE KARL-FISHER.

Esta prueba se realizó en un titulador Karl-Fisher Mettler Toledo^{M.R} modelo DL38 el cual cuenta con un electrodo Mettler Toledo^{M.R} modelo DM 143-5C y está acoplado a una impresora Mettler Toledo^{M.R.} modelo GA42; este equipo se encuentra en los laboratorios Alpharma S.A. de C.V. En primer lugar se realizó la valoración del metanol con el reactivo de Karl-Fisher; ya neutralizado se ingresó el método para obtener automáticamente el % de agua y se colocó la muestra para proseguir con su valoración, para finalmente obtener el resultado en forma impresa. El análisis se realizó por triplicado para cada lote.

2.2.7.2 MÉTODO DE TERMOBALANZA.

Este método se realizó en un analizador halógeno de humedad Mettler Toledo^{M.R.} modelo HR73 ubicado en el LEM Farmacia de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM. El análisis prosiguió de la siguiente forma: Ya encendido el equipo, se abrió el compartimiento de la muestra, se colocó el portamuestras vacío para tarar la balanza a cero y posteriormente se colocó la muestra de forma esparcida en el total de la superficie del

portamuestras, se inició el proceso de desecación mostrando en el display el avance del proceso hasta obtener el valor final que indicó el % de humedad que contiene la muestra. Esta prueba fue realizada por triplicado con cada uno de los lotes de LSP.

2.2.8 DISOLUCIÓN INTRÍNSECA.

Se comprimió la cantidad de 400mg de LSP en el aparato de Wood Vankel^{M.R.} o aparato de disco rotatorio a una presión de 1500psi durante un minuto en una prensa hidráulica Carver press^{M.R.}. Posteriormente se montó la matriz en un disolutor Vankel^{M.R.} modelo VK7000 que cuenta con una bomba de recirculación Vankel^{M.R.} modelo VK750D y está acoplado a un espectrofotómetro UV-Visible Varian^{M.R.} modelo Cary 1E y un equipo de computo DELL^{M.R.} modelo Optiplex GX110. Se utilizó como medio de disolución 900mL de HCl 0.1N desgasificado, a una temperatura de 37°C y a una velocidad de agitación de 100rpm. El área superficial expuesta de la tableta fue de 0.5cm². Se muestreó a un intervalo de 2 minutos, hasta llegar a un total de 10minutos. La prueba se realizó por triplicado con cada uno de los lotes de LSP.

Para la cuantificación de la cantidad disuelta de LSP se utilizó un método espectrofotométrico obteniendo la absorbancia de cada muestra a una longitud de onda de 206nm y empleando una curva de calibración (ver apéndice 2).

CAPÍTULO III

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Comparación de medias. Los resultados se analizaron en el software Statgraphics Plus^{MR} versión 4.0 mediante la comparación de medias, la prueba está diseñada para comparar dos muestras de datos y ejecutar varias pruebas para determinar si hay diferencias estadísticamente significativas entre las dos muestras.

Se realizó una prueba-t para comparar las medias de las dos muestras y se calcularon intervalos de confianza para cada media y para la diferencia entre las medias. La prueba-t también se utilizó para probar una hipótesis específica sobre la diferencia entre las medias de las dos muestras. En este caso, se probaron dos hipótesis, la hipótesis nula en donde la diferencia entre las dos medias es igual a 0.0 contra la hipótesis alterna en donde la diferencia no es igual a 0.0.

La comparación de medias se realizó asumiendo que las varianzas de las dos muestras son iguales, ya que no existe diferencia estadísticamente significativa entre las desviaciones estándar de las dos muestras a 95.0% de nivel de confianza (ver anexo 3).

3.1 ESPECTROSCOPIA DE ULTRAVIOLETA (UV).

En las figuras 23, 24 y 25 se presentan los espectros de absorción UV por triplicado para cada lote de LSP en medio ácido, neutro y alcalino respectivamente.

En la figura 23 se observa que en el rango de 200 a 230nm aproximadamente, el lote 1 presenta mayor absorbancia que el lote 2. Esta diferencia también es evidente en la tabla 7 y en la figura 26, en donde se muestran los valores de E^1_1 y los promedios para los dos lotes de LSP. Posteriormente, esto fue corroborado al realizar la comparación entre medias de los coeficientes de absorción molar específicos, en donde se demostró que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de las dos muestras; ya que el intervalo de confianza para la diferencia entre las medias no contiene el valor 0.0 (ver tabla 8). Igualmente, se obtuvo un valor de P calculado menor a 0.05 por lo que se rechaza la hipótesis nula.

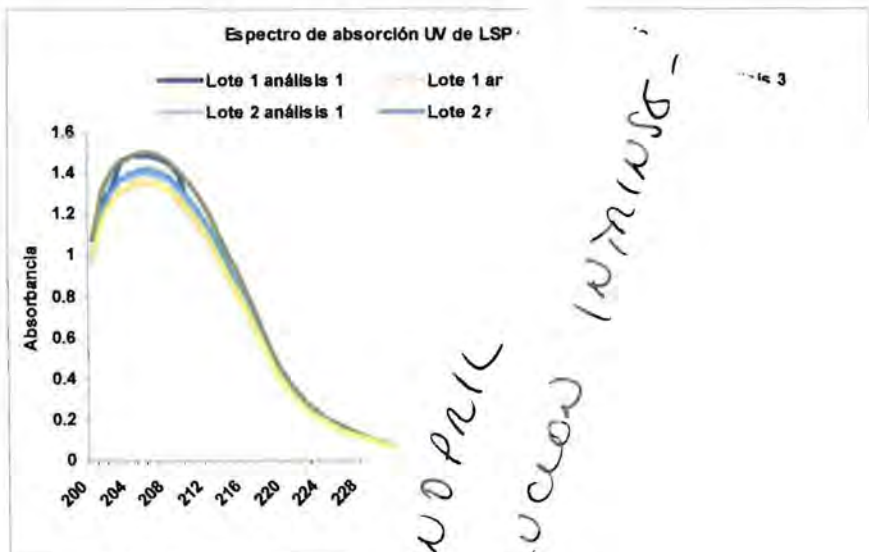


Figura 23. Espectro de absor

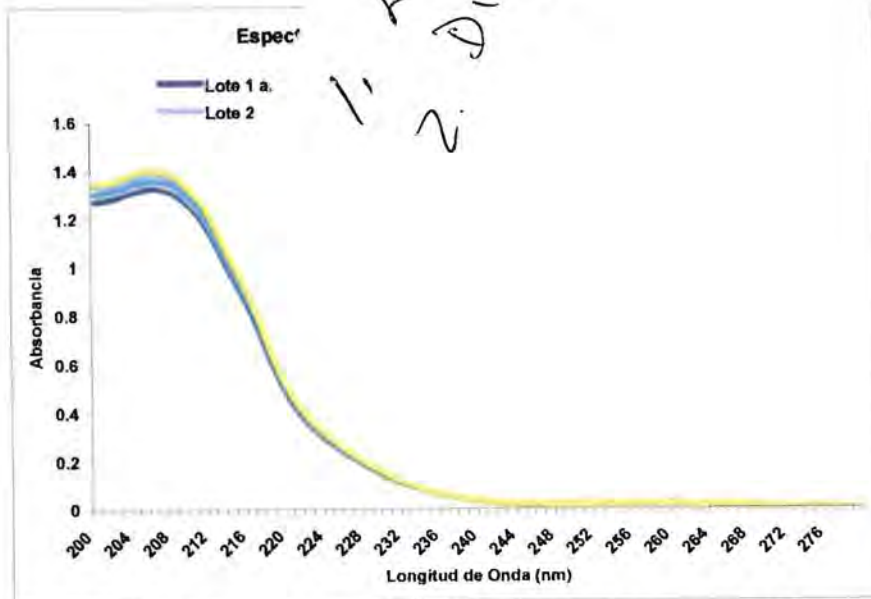


Figura 24. Espectro de absorción UV de Dihidrato de Lisinopril en H₂O.

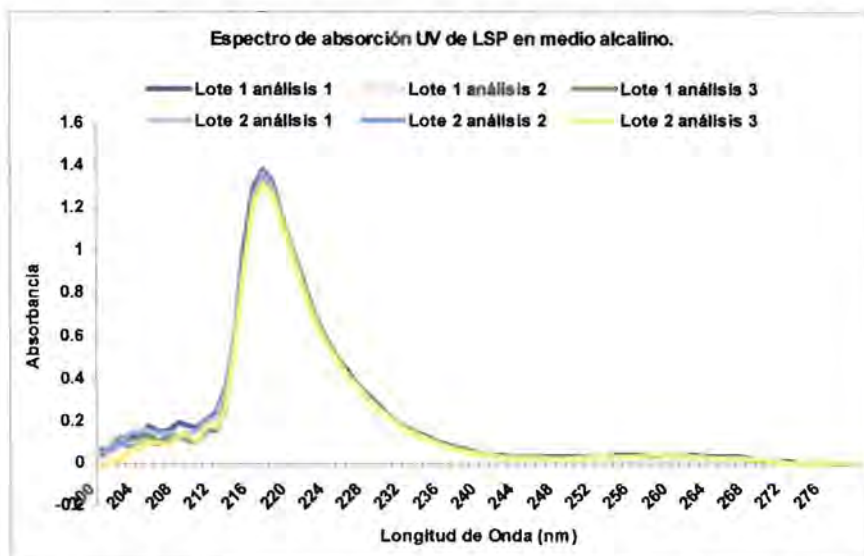


Figura 25. Espectro de absorción UV de Dihidrato de Lisinopril en NaOH 0.1N.

Tabla 7. Coeficientes de absorptividad molar específicos de Dihidrato de Lisinopril en HCl 0.1N.

	LOTE 1	LOTE 2
E^1_1	365.0493	344.3596
	355.6219	347.1814
ESPECIFICO	366.6829	338.7750
PRÓMEDIO	362.4514	343.4387
DESV. STD.	5.9706	4.2782
C.V. (%)	1.6473	1.2457

Tabla 8. Intervalos de confianza de los coeficientes de absorptividad molar específico de Dihidrato de Lisinopril en HCl 0.1N.

	LOTE 1	LOTE 2	DIFERENCIA ENTRE MEDIAS (VARIANZAS IGUALES)
INTERVALO DE CONFIANZA 95.0%	362.451 +/- 14.8319	343.439 +/- 10.6276	19.0127 +/- 11.7742
	[347.62,377.283]	[332.811,354.066]	[7.23851,30.7869]

Prueba t para comparar medias:

- Hipótesis nula: Lote 1 en HCl = Lote 2 en HCl
- Hipótesis Alt.: Lote 1 en HCl NE Lote 2 en HCl

Asumiendo varianzas iguales: $t = 4.48336$ P-value = 0.0109614

Es importante mencionar que aunque en medio ácido se presentó diferencia significativa entre las medias de ambos lotes, los valores de la respuesta analítica (absorbancia) son más significativos y por esta razón la disolución intrínseca se efectuó en medio ácido.

Comparación de Coef. de Abs. en HCl.

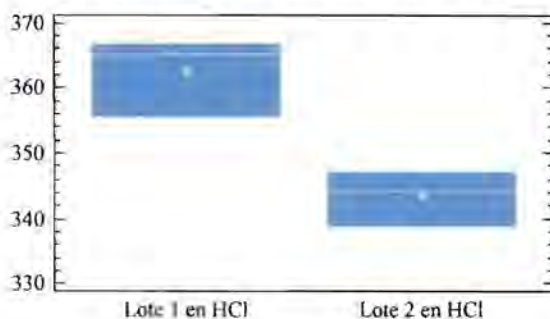


Figura 26. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de los coeficientes de absorción molar específico de Dihidrato de Lisinopril en HCl 0.1N.

En cuanto a la figura 24, se observa que los espectros de ambos lotes se encuentran muy cerca entre sí; igualmente la tabla 9 y en la figura 27 se muestran los valores de $E^{1\%}_{1\text{cm}}$, en donde se observa con mayor claridad la cercanía de los valores de ambos lotes. Por su parte, el resultado obtenido en el análisis de comparación de medias indica que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de las dos muestras, debido a que el intervalo de confianza para la diferencia entre las medias contiene el valor 0.0 (ver tabla 10). Así mismo, el valor de P calculado es mayor de 0.05 por lo que no se rechaza la hipótesis nula.

Tabla 9. Coeficientes de absortividad molar específicos de Dihidrato de Lisinopril en H_2O .

	LOTE 1	LOTE 2
E^1_1	332.2750	342.7970
	335.7711	339.2750
ESPECIFICO	342.5862	345.0739
PROMEDIO	336.8774	342.3820
DESV. STD.	5.2439	2.9216
C.V. (%)	1.5566	0.8533

Tabla 10. Intervalos de confianza de los coeficientes de absortividad molar específicos de Dihidrato de Lisinopril en H_2O .

	LOTE 1	LOTE 2	DIFERENCIA ENTRE MEDIAS (VARIANZAS IGUALES)
INTERVALO DE CONFIANZA 95.0%	336.877 +/- 13.0265 [323.851,349.904]	342.382 +/- 7.25776 [335.124,349.64]	-5.50453 +/- 9.62248 [-15.127,4.11795]

Prueba t para comparar medias:

- Hipótesis nula: Lote 1 en H_2O = Lote 2 en H_2O
- Hipótesis Alt.: Lote 1 en H_2O NE Lote 2 en H_2O

Asumiendo varianzas iguales: $t = -1.58827$ P-value = 0.187422

Por otra parte, en la figura 25 los espectros están prácticamente sobrepuestos, esto puede verificarse en la tabla 11 y en la figura 28, en donde se muestra que los valores de E^1_1 son muy cercanos entre sí, por lo tanto al realizar la comparación entre medias no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de ambas muestras, ya que el intervalo de confianza para la diferencia entre las medias incluye el valor 0.0; adicionalmente, debido a que el valor de P calculado es mayor a 0.05 no se rechaza la hipótesis nula.

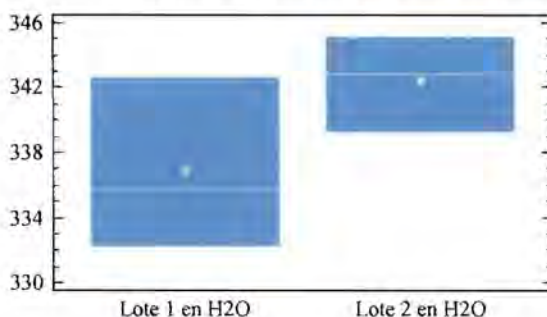
Comparación de Coef. de Abs. en H₂O.

Figura 27. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de los coeficientes de absorptividad molar específico de Dihidrato de Lisinopril en H₂O.

Tabla 11. Coeficientes de absorptividad molar específicos de Dihidrato de Lisinopril en NaOH 0.1N.

	LOTE 1	LOTE 2
E^1_1	340.8168	335.5172
	337.5743	332.8607
ESPECIFICO	335.2239	329.8500
PROMEDIO	337.8717	332.7426
DESV. STD.	2.8083	2.8354
C.V. (%)	0.8312	0.8521

Tabla 12. Intervalos de confianza de los coeficientes de absorptividad molar específicos de Dihidrato de Lisinopril en NaOH 0.1N.

	LOTE 1	LOTE 2	DIFERENCIA ENTRE MEDIAS (VARIANZAS IGUALES)
INTERVALO DE CONFIANZA 95.0%	337.872 +/- 6.97616	332.743 +/- 7.04363	5.12903 +/- 6.39714
	[330.896,344.848]	[325.699,339.786]	[-1.26811,11.5262]

Prueba t para comparar medias:

- ▼ Hipótesis nula: Lote 1 en NaOH = Lote 2 en NaOH
- ▼ Hipótesis Alt.: Lote 1 en NaOH NE Lote 2 en NaOH

Asumiendo varianzas iguales; $t = 2.22608$ P-value = 0.0900012

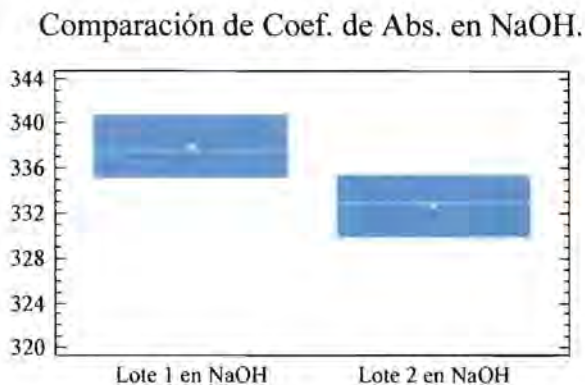


Figura 28. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de los coeficientes de absorción molar específico de Dihidrato de Lisinopril en NaOH 0.1N.

3.2 DIFRACCIÓN DE RAYOS X (DRX).

En las figuras 29 y 30 se presentan los difractogramas de los lotes 1 y 2 respectivamente. No existen diferencias significativas entre ambos difractogramas en cuanto a la forma de los picos, sin embargo se presentan pequeñas diferencias en la intensidad. No obstante, al confrontar los difractogramas con los reportados en la literatura (figuras 5 y 6) ^{FLOREY, 1992} correspondientes a las formas anhidra y monohidratada respectivamente, es posible asegurar que ambos lotes de LSP contienen a la forma dihidratada, ya que son fácilmente discernibles de las otras formas cristalinas.

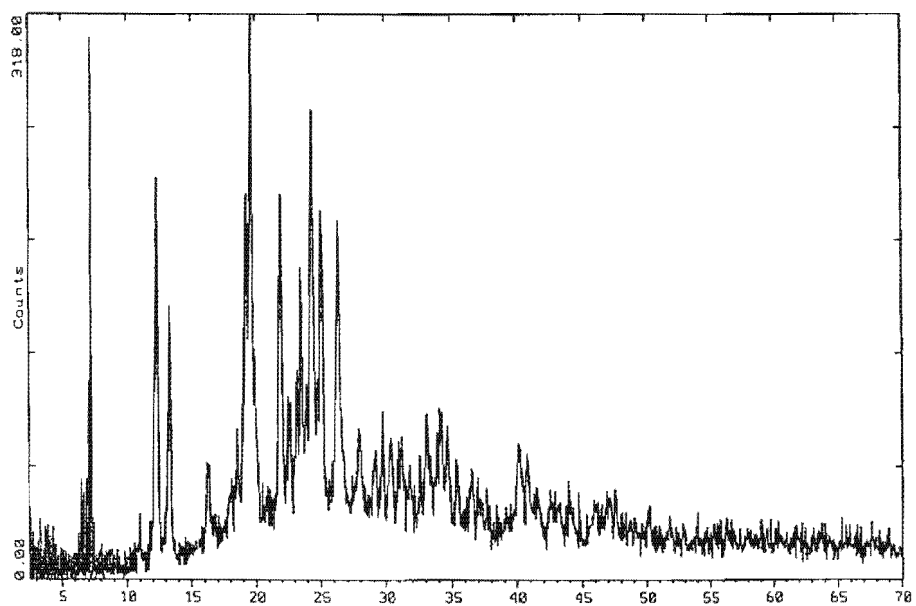


Figura 29. Difractograma de Dihidrato de Lisinopril (Lote 1).

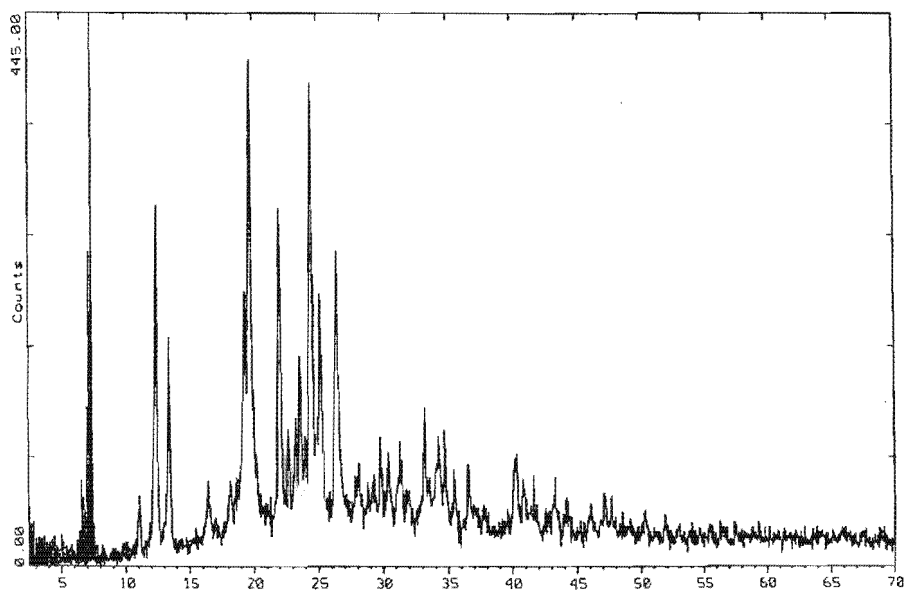


Figura 30. Difractograma de Dihidrato de Lisinopril (Lote 2).

3.3 CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC).

La figura 31 muestra los termogramas obtenidos por DSC. Los termogramas presentan tres endotermas. Las primeras dos endotermas corresponden a la pérdida de las dos moléculas de agua de hidratación, y la tercer endoterma corresponde a la fusión del LSP.

No obstante de que la tendencia de ambos termogramas es similar y que su contenido de humedad es similar (se discutirá más adelante); el lote 2 presenta endotermas más pronunciadas, esto es debido a que los cristales de este lote forman aglomerados, lo que retarda el flujo de calor y por ende los procesos térmicos.



Figura 31. Termogramas de Dihidrato de Lisinopril obtenidos por DSC.

3.4 ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (TGA).

En las figuras 32 y 33 se muestran los termogramas de LSP obtenidos por TGA y las derivadas de estos respectivamente. Similar a lo que ocurre en DSC, aquí la pérdida de peso se da primero en el lote 1 y posteriormente en el lote 2.

En las curvas de TGA se observan tres eventos endotérmicos, la primera indica la pérdida de agua libre, (ya que el LSP presenta propiedades higroscópicas provocando apelmazamiento de las partículas y por lo tanto problemas de flujo, como se muestra en las tablas 22 y 24) la segunda indica la pérdida de la primera mol de agua de hidratación y la tercera corresponde a la pérdida de la segunda mol de agua de hidratación. Esto se observa igualmente en las derivadas de los termogramas.



Figura 32. Termogramas de Dihidrato de Lisinopril obtenidos por TGA.



Figura 33. Derivada de los termogramas de Dihidrato de Lisinopril obtenidos por TGA.

3.5 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM).

Las microfotografías a aumentos pequeños evidencian la presencia de polvos polidispersos con aglomerados de partículas finas en ambos lotes, observándose cualitativamente que en el lote 1 predominan cristales de mayor tamaño. Las diferencias en tamaño puede estar asociada al proceso de síntesis y purificación del Lisinopril.

En los aumentos mayores, se observa en ambos casos el predominio de la forma acicular de los cristales y la conformación de estos con aglomerados de apilamientos de cristales más pequeños.



Figura 34. Microfotografía de Dihidrato de Lisinopril (Lote 1) a 45X.

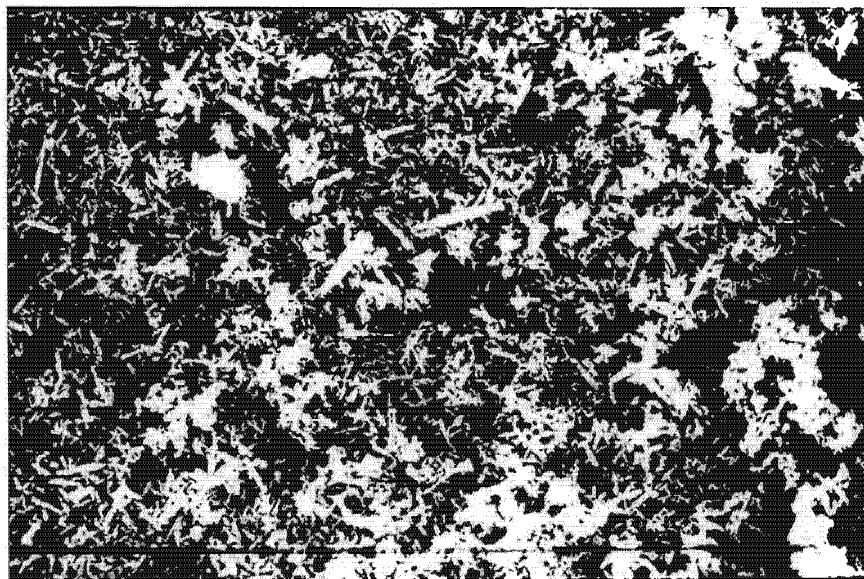


Figura 35. Microfotografía de Dihidrato de Lisinopril (Lote 2) a 45X.



Figura 36. Microfotografía de Dihidrato de Lisinopril (Lote 1) a 100X.

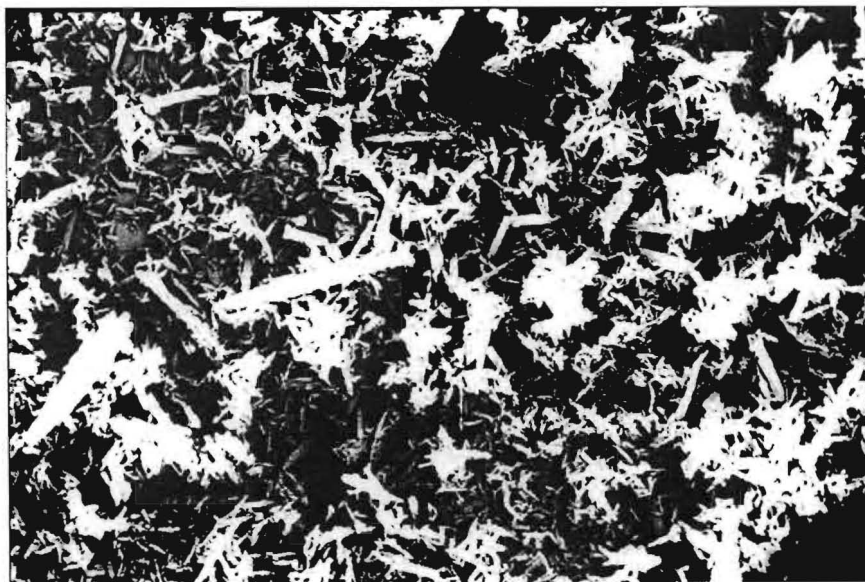


Figura 37. Microfotografía de Dihidrato de Lisinopril (Lote 2) a 100X.



Figura 38. Microfotografía de Dihidrato de Lisinopril (Lote 1) a 200X.



Figura 39. Microfotografía de Dihidrato de Lisinopril (Lote 2) a 200X.



Figura 40. Microfotografía de Dihidrato de Lisinopril (Lote 1) a 450X.



Figura 41. Microfotografía de Dihidrato de Lisinopril (Lote 2) a 450X.



Figura 42. Microfotografía de Dihidrato de Lisinopril (Lote 1) a 1000X ó 1K.



Figura 43. Microfotografía de Dihidrato de Lisinopril (Lote 2) a 1000X ó 1K.

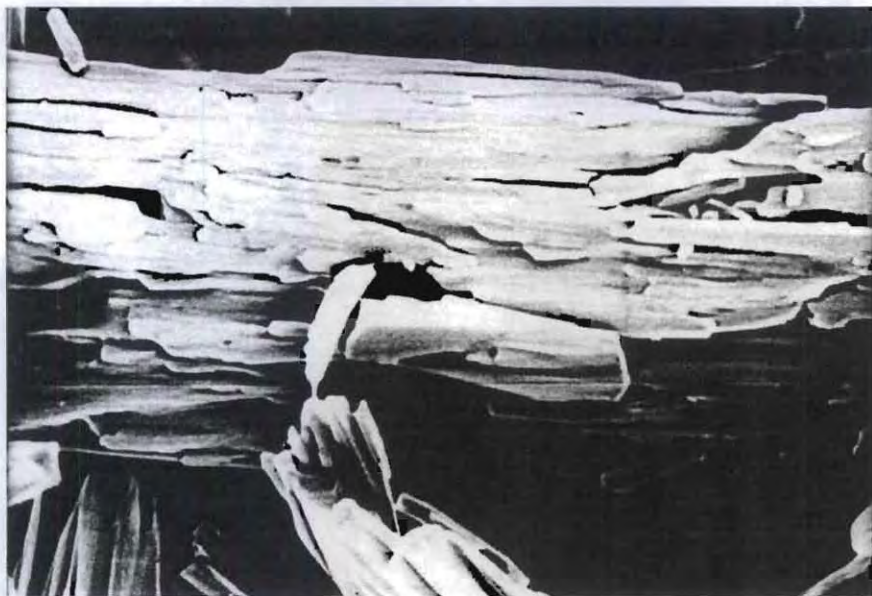


Figura 44. Microfotografía de Dihidrato de Lisinopril (Lote 1) a 3000X ó 3K.



Figura 45. Microfotografía de Dihidrato de Lisinopril (Lote 2) a 3000X ó 3K.

3.6 PROPIEDADES MICROMERÍTICAS.

3.6.1 CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN.

La cinética de consolidación es el estudio del reacomodo de las partículas, el cual es muy importante en la fabricación de un comprimido; si la velocidad a la que se arregla un polvo es demasiado lenta, existe la probabilidad de formar un espacio vacío ocasionando una producción deficiente de comprimidos con problemas potenciales en la calidad final del producto. JIMENEZ, 1997.

El comportamiento de los dos lotes de LSP en cuanto a su reacomodo de partículas se presenta en las figuras 46 y 47. En ambas figuras se observa que el lote 2 es el que se acomodó más rápidamente, el cual requirió de 130 asentamientos en promedio, de tal forma que presenta una constante de reordenamiento mayor que el lote 1, como se muestra en la tabla 13 y en la figura 48.

Por su parte, el análisis de comparación de medias demostró que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre las constantes de velocidad de consolidación de ambos lotes, ya que el intervalo de confianza para la diferencia entre las medias contiene el valor 0.0 (ver tabla 14) y adicionalmente, el valor de P calculado resultó mayor de 0.05, por lo que no se rechaza la hipótesis nula.

Tabla 13. Constantes de reordenamiento de Dihidrato de Lisinopril.

PROPIEDAD	LOTE 1	LOTE 2
CONSTANTE DE REORDENAMIENTO (n^{-1})	$2.1221 \cdot 10^{-3}$	$3.0476 \cdot 10^{-3}$
	$3.6605 \cdot 10^{-3}$	$3.1956 \cdot 10^{-3}$
	$2.2889 \cdot 10^{-3}$	$4.8047 \cdot 10^{-3}$
PROMEDIO (n^{-1})	$2.6905 \cdot 10^{-3}$	$3.6826 \cdot 10^{-3}$
DESV. STD.	$8.4417 \cdot 10^{-4}$	$9.7455 \cdot 10^{-4}$
C.V. (%)	31.3761	26.4634

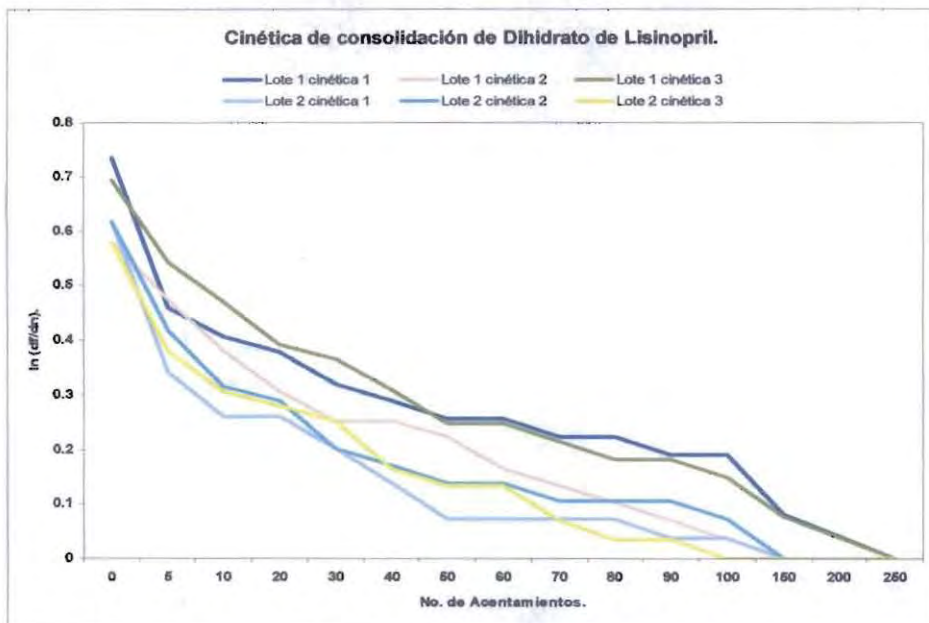


Figura 46. Curvas de Cinética de Consolidación de Dihidrato de Lisinopril.

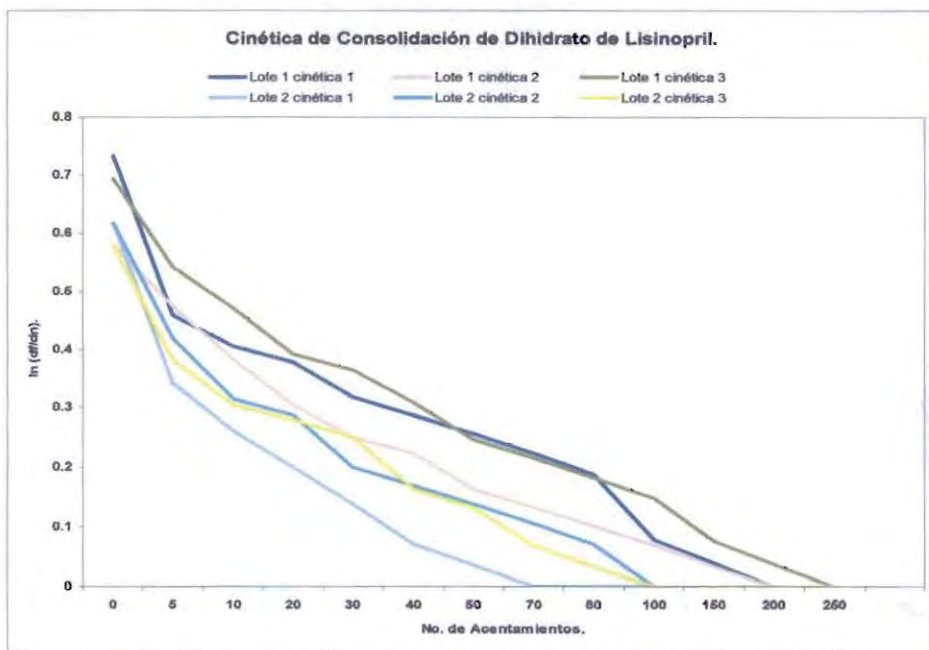


Figura 47. Curvas de Cinética de Consolidación de Dihidrato de Lisinopril.

Tabla 14. Intervalos de confianza de las constantes de reordenamiento de Dihidrato de Lisinopril.

	LOTE 1	LOTE 2	DIFERENCIA ENTRE MEDIAS (VARIANZAS IGUALES)
INTERVALO DE CONFIANZA 95.0%	0.0026905 +/- 0.00209705 [0.000593454,0.00478755]	0.00368263 +/- 0.00242092 [0.00126171,0.00610355]	-0.000992133 +/- 0.00206678 [-0.00305892,0.00107465]

Prueba t para comparar medias:

- Hipótesis nula: Lote 1 Cte. Cin. Cons. = Lote 2 Cte. Cin. Cons.
- Hipótesis Alt.: Lote 1 Cte. Cin. Cons. NE Lote 2 Cte. Cin. Cons.

Asumiendo varianzas iguales: $t = -1.3328$ P-value = 0.25344

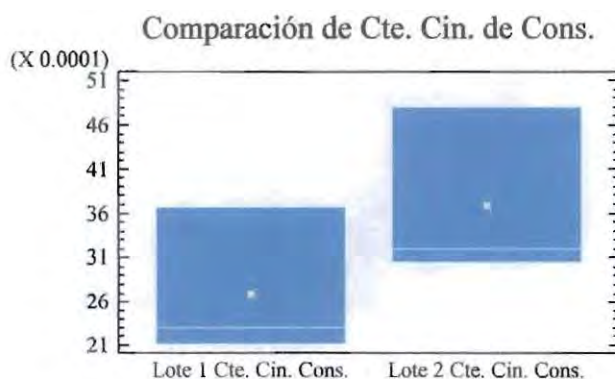


Figura 48. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de las constantes de Cinética de Consolidación de Dihidrato de Lisinopril.

3.6.2 DENSIDAD APARENTE.

La densidad aparente es el resultado del arreglo de forma natural de las partículas. En esta prueba ambos lotes de LSP presentaron resultados distintos, los cuales se muestran en la tabla 15 y en la figura 49. La diferencia en las densidades es debido a que la morfología de las partículas no permiten un acomodo uniforme, es decir, la forma acicular que presentan

los cristales impide la eliminación de espacios interparticulares provocando que una pequeña masa de polvo ocupe un volumen relativamente grande. Como es de esperarse el lote 2 presentó los valores más altos debido a su morfología de aglomerados irregulares de sus cristales. Así mismo, al efectuar la prueba estadística de comparación de medias se corroboró que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de densidad aparente de las dos muestras, ya que los intervalos de confianza de la diferencia entre medias no contienen el valor 0.0 (ver tabla 16). Por otra parte, el valor de P calculado es menor de 0.05 y por lo tanto se rechaza la hipótesis nula.

Tabla 15. Valores de densidad aparente de Dihidrato de Lisinopril.

PROPIEDAD	LOTE 1	LOTE 2
DENSIDAD APARENTE (g/mL)	0.17844 0.18091 0.17713	0.18798 0.18666 0.18356
PROMEDIO (g/mL)	0.17883	0.1861
DESV. STD.	1.9194×10^{-3}	2.2689×10^{-3}
C.V. (%)	1.0733	1.2194

Tabla 16. Intervalos de confianza de los valores de densidad aparente de Dihidrato de Lisinopril.

	LOTE 1	LOTE 2	DIFERENCIA ENTRE MEDIAS (VARIANZAS IGUALES)
INTERVALO DE CONFIANZA 95.0%	0.178827 +/- 0.00476814 [0.174059,0.183595]	0.186067 +/- 0.00563638 [0.18043,0.191703]	-0.00724 +/- 0.00476396 [-0.012004,-0.00247604]

Prueba t para comparar medias:

- Hipótesis nula: Lote 1 Dap = Lote 2 Dap
- Hipótesis Alt.: Lote1 Dap NE Lote 2 Dap

Asumiendo varianzas iguales: $t = -4.2195$ P-value = 0.0134829

Comparación de Densidad Aparente.

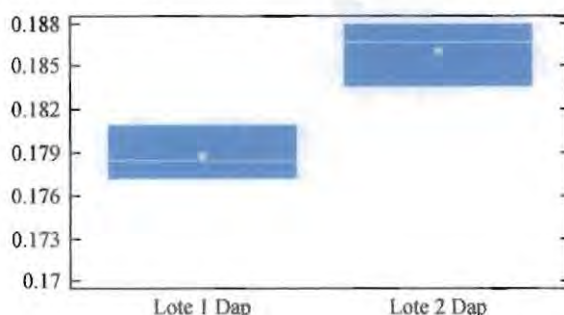


Figura 49. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de las densidades aparentes de Dihidrato de Lisinopril.

3.6.3 DENSIDAD COMPACTADA.

Contrariamente a la densidad aparente, la densidad compactada es el resultado del arreglo de las partículas bajo la influencia de una fuerza externa. En este caso los promedios de los resultados de ambos lotes son más parecidos entre sí (ver tabla 17 y figura 50), debido a que las partículas sufrieron un reacomodo provocado por una fuerza externa, lo que ocasionó que se ocuparan los espacios interparticulares vacíos provocando un aumento en la densidad.

En este caso, el intervalo de confianza para la diferencia entre las medias contiene el valor 0.0 (ver tabla 18), lo que indica que no existe una diferencia estadísticamente significativa, apoyado con el resultado del valor de P calculado que es mayor a 0.05, lo que indica que no se rechaza la hipótesis nula.

Tabla 17. Valores de densidad compactada de Dihidrato de Lisinopril.

PROPIEDAD	LOTE 1	LOTE 2
DENSIDAD	0.37175	0.34811
COMPACTADADA	0.32305	0.34566
(g/mL)	0.35426	0.32778
PROMEDIO (g/mL)	0.34969	0.3405
DESV. STD.	0.0247	0.0111
C.V. (%)	7.0548	3.2592

Tabla 18. Intervalos de confianza de los valores de densidad compactada de Dihidrato de Lisinopril.

	LOTE 1	LOTE 2	DIFERENCIA ENTRE MEDIAS (VARIANZAS IGUALES)
INTERVALO DE CONFIANZA 95.0%	0.349687 +/- 0.0612837 [0.288403,0.41097]	0.340517 +/- 0.0275692 [0.312947,0.368086]	0.00917 +/- 0.043363 [-0.034193,0.052533]

Prueba t para comparar medias:

- ❖ Hipótesis nula: Lote 1 Dcons = Lote 2 Dcons
- ❖ Hipótesis Alt.: Lote 1 Dcons NE Lote 2 Dcons

Asumiendo varianzas iguales: $t = 0.587139$ P-value = 0.588652

Comparación de Densidad Compactada.

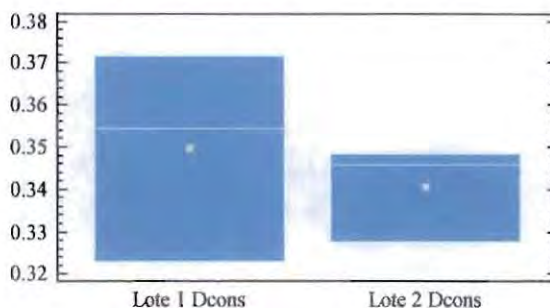


Figura 50. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de las densidades compactadas de Dihidrato de Lisinopril.

3.6.4 POROSIDAD.

La evaluación de la porosidad es un parámetro muy importante en la caracterización de los sólidos farmacéuticos, ya que influye en el proceso de fabricación, en la evaluación de la desintegración y la disolución.

En el caso particular del LSP, presenta una porosidad elevada (ver tabla 19, figuras 51 y 52). Estos resultados son coherentes de acuerdo al análisis en SEM, en donde se aprecia un alto grado de porosidad en las partículas.

Por su parte, el análisis estadístico demuestra que no existe una diferencia estadísticamente significativa, ya que los intervalos de confianza de las diferencias entre las medias tanto de porosidad como de % de porosidad incluyen el valor 0.0 (ver tablas 20 y 21), aunado a esto, los valores de P calculados son mayores a 0.05, por lo que no se rechazan las hipótesis nulas.

Tabla 19. Valores de porosidad y % de porosidad de Dihidrato de Lisinopril.

PROPIEDAD	LOTE 1	LOTE 2
POROSIDAD	0.52	0.46
	0.44	0.46
	0.50	0.44
PROMEDIO	0.49	0.45
DESV. STD.	0.0416	0.0115
C.V. (%)	8.5548	2.5466
% POROSIDAD	52	46
	44	46
	50	44
PROMEDIO (%)	49	45
DESV. STD.	4.1633	1.1544
C.V. (%)	8.5548	2.5466

Tabla 20. Intervalos de confianza de los valores de porosidad de Dihidrato de Lisinopril.

	LOTE 1	LOTE 2	DIFERENCIA ENTRE MEDIAS (VARIANZAS IGUALES)
INTERVALO DE CONFIANZA 95.0%	0.486667 +/- 0.103423 [0.383244,0.59009]	0.453333 +/- 0.0286844 [0.424649,0.482018]	0.0333333 +/- 0.0692569 [-0.0359236,0.10259]

Prueba t para comparar medias:

- Hipótesis nula: Lote 1 Poros = Lote 2 Poros
- Hipótesis Alt.: Lote 1 Poros NE ϵ Lote 2 Poros

Asumiendo varianzas iguales: $t = 1.33631$ P-value = 0.252401

Comparación de Porosidad.

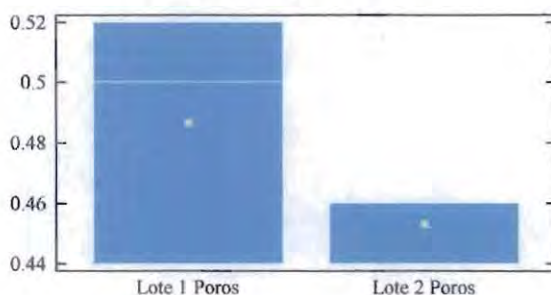


Figura 51. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de las porosidades de Dihidrato de Lisinopril.

Tabla 21. Intervalos de confianza de los valores de porcentaje de porosidad de Dihidrato de Lisinopril.

	LOTE 1	LOTE 2	DIFERENCIA ENTRE MEDIAS (VARIANZAS IGUALES)
INTERVALO DE CONFIANZA 95.0%	48.6667 +/- 10.3423 [38.3244,59.009]	45.3333 +/- 2.86844 [42.4649,48.2018]	3.33333 +/- 6.92569 [-3.59236,10.259]

Prueba t para comparar medias:

- ↘ Hipótesis nula: Lote 1 %Poros = Lote 2 %Poros
- ↘ Hipótesis Alt.: Lote 1 %Poros NE Lote 2 %Poros

Asumiendo varianzas iguales: $t = 1.33631$ $P\text{-value} = 0.252401$

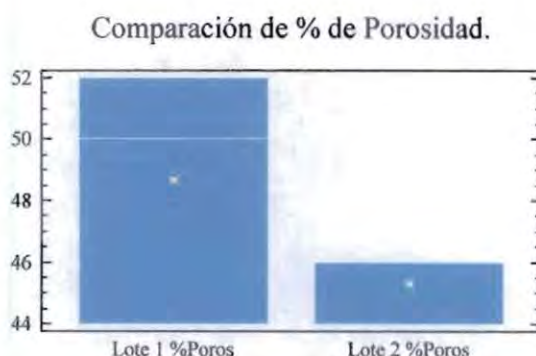


Figura S2. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de los porcentajes de porosidad de Dihidrato de Lisinopril.

3.6.5 ÍNDICE DE CARR.

El análisis estadístico realizado para este parámetro no evidencia diferencias estadísticamente significativas para ambos lotes. De acuerdo a los criterios señalados en la tabla 5, los valores obtenidos corresponden a materiales con un comportamiento de flujo sumamente pobre asociado a la morfología acicular y al tamaño de las partículas que desfavorecen la fluidez del material.

Tabla 22. Valores de índice de Carr de Dihidrato de Lisinopril.

PROPIEDAD	LOTE 1	LOTE 2
ÍNDICE DE CARR (%)	52	46
	44	46
	50	44
PROMEDIO (%)	49	45
DESV. STD.	4.1633	1.1544
C.V. (%)	8.5548	2.5466

Tabla 23. Intervalos de confianza de los valores de índice de Carr de Dihidrato de Lisinopril.

	LOTE 1	LOTE 2	DIFERENCIA ENTRE MEDIAS (VARIANZAS IGUALES)
INTERVALO DE CONFIANZA 95.0%	48.6667 +/- 10.3423 [38.3244,59.009]	45.3333 +/- 2.86844 [42.4649,48.2018]	3.33333 +/- 6.92569 [-3.59236,10.259]

Prueba t para comparar medias:

- ↘ Hipótesis nula: Lote 1 ICarr = Lote 2 ICarr
- ↘ Hipótesis Alt.: Lote 1 ICarr NE Lote 2 ICarr

Asumiendo varianzas iguales: $t = 1.33631$ $P\text{-value} = 0.252401$

Comparación de Índice de Carr.

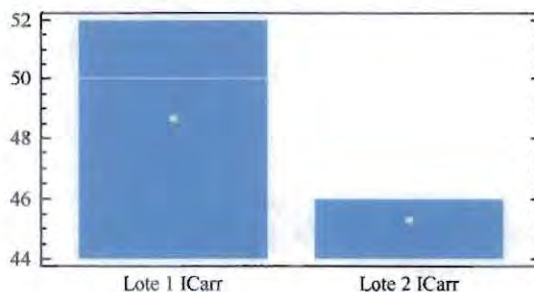


Figura 53. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de los índices de Carr de Dihidrato de Lisinopril.

3.6.6 ÍNDICE DE HAUSNER.

De forma similar a lo que ocurrió con el I.C. se presentó con el I.H., no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa, pero los valores obtenidos son muy altos (ver tabla 24 y figura 54), lo que indica que el flujo de ambos lotes de LSP es pobre de acuerdo a los datos mostrados en la tabla 6.

Tabla 24. Valores de índice de Hausner de Dihidrato de Lisinopril.

PROPIEDAD	LOTE 1	LOTE 2
ÍNDICE DE HAUSNER	2.0833	1.8518
	1.7857	1.8518
	2.0000	1.7857
PROMEDIO	1.9563	1.8298
DESV. STD.	0.1535	0.0382
C.V. (%)	7.8481	2.0869

Tabla 25. Intervalos de confianza de los valores de índice de Hausner de Dihidrato de Lisinopril.

	LOTE 1	LOTE 2	DIFERENCIA ENTRE MEDIAS (VARIANZAS IGUALES)
INTERVALO DE CONFIANZA 95.0%	1.95633 +/- 0.38139 [1.57494,2.33772]	1.82977 +/- 0.0948018 [1.73496,1.92457]	0.126567 +/- 0.253596 [-0.127029,0.380163]

Prueba t para comparar medias:

- Hipótesis nula: Lote 1 I_{Hausner} = Lote 2 I_{Hausner}
- Hipótesis Alt.: Lote 1 I_{Hausner} NE Lote 2 I_{Hausner}

Asumiendo varianzas iguales: $t = 1.38569$ P-value = 0.238093

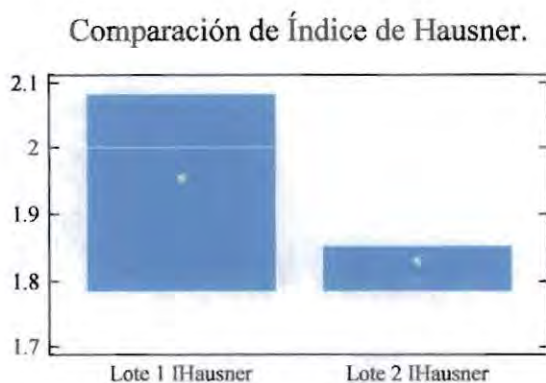


Figura 54. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de los índices de Hausner de Dihidrato de Lisinopril.

3.7 DETERMINACIÓN DEL AGUA.

La cuantificación del contenido de agua es una prueba de gran interés en la caracterización de las materias primas en la industria farmacéutica, ya que esta propiedad influye en aspectos muy importantes, tales como velocidad de flujo y la estabilidad de las materias primas.

En este caso, los dos lotes de LSP se analizaron tanto por el método de Karl-Fisher como por medio de una termobalanza. Por el método de Karl-Fisher se obtuvieron resultados de alrededor de 9.5% de agua, ya que cuantifica tanto el agua libre como el agua enlazada. Esto es lógico, ya que los porcentajes obtenidos son cercanos al porcentaje del peso molecular ocupado por las moléculas de agua de hidratación (36g/mol), considerando que ambos lotes están constituidos por Dihidrato de LSP como se discutió en el análisis térmico (DSC y TGA).

Por otra parte, con la termobalanza se obtuvieron resultados de alrededor de un 5.5 a 6.5%, ya que por esta técnica únicamente es posible cuantificar el agua libre (ver tablas 26, 28, figuras 55 y 56).

Sin embargo, tanto para el método de Karl-Fisher como por medio de la termobalanza no existe diferencia estadísticamente significativa entre lotes, ya que los intervalos de confianza para la diferencia entre medias contienen el valor 0.0 (ver tablas 27 y 29). Igualmente, dado que el valor de P calculado es mayor de 0.05 no se rechazan las hipótesis nulas.

3.7.1 MÉTODO DE KARL-FISHER.

Tabla 26. Porcentajes de agua de Dihidrato de Lisinopril obtenidos por el método de Karl-Fisher.

CONTENIDO DE AGUA	LOTE 1	LOTE 2
MÉTODO DE KARL-FISHER (%)	9.6245	9.4761
	9.4521	9.5492
	9.4105	9.3408
PROMEDIO (%)	9.4957	9.4554
DESV. STD.	0.113489	0.105755
C.V. (%)	1.195	1.118

Tabla 27. Intervalos de confianza de los porcentajes de agua de Dihidrato de Lisinopril obtenidos por el método de Karl-Fisher.

	LOTE 1	LOTE 2	DIFERENCIA ENTRE MEDIAS (VARIANZAS IGUALES)
INTERVALO DE CONFIANZA 95.0%	9.4957 +/- 0.281867 [9.21383,9.77757]	9.45537 +/- 0.262662 [9.1927,9.71803]	0.0403333 +/- 0.248617 [-0.208283,0.28895]

Prueba t para comparar medias:

- ▼ Hipótesis nula: Lote 1 K_F = Lote 2 K_F
- ▼ Hipótesis Alt.: Lote 1 K_F NE Lote 2 K_F

Asumiendo varianzas iguales: $t = 0.450427$ P-value = 0.675737

Comparación del % de Humedad por Karl-Fisher.

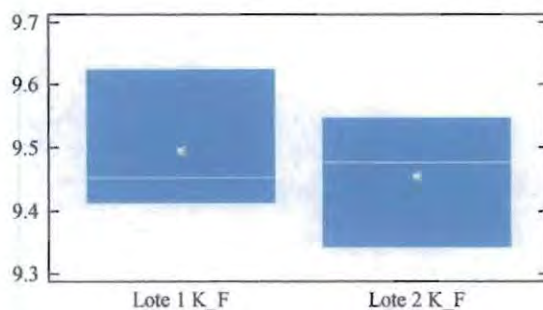


Figura 55. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de los porcentajes de agua de Dihidrato de Lisinopril por el método de Karl-Fisher.

3.7.2 MÉTODO DE TERMOBALANZA.

Tabla 28. Porcentajes de humedad de Dihidrato de Lisinopril obtenidos por medio de la termobalanza.

CONTENIDO DE HUMEDAD	LOTE 1	LOTE 2
MÉTODO DE TERMOBALANZA (%)	5.55 5.56 6.10	6.19 6.55 6.20
PROMEDIO (%)	5.7366	6.3133
DES. STD.	0.3147	0.2050
C.V. (%)	5.4857	3.2474

Tabla 29. Intervalos de confianza de los porcentajes de humedad de Dihidrato de Lisinopril obtenidos por medio de la termobalanza.

	LOTE 1	LOTE 2	DIFERENCIA ENTRE MEDIAS (VARIANZAS IGUALES)
INTERVALO DE CONFIANZA 95.0%	5.73667 +/- 0.781747 [4.95492,6.51841]	6.31333 +/- 0.509299 [5.80403,6.82263]	-0.576667 +/- 0.602063 [-1.17873,0.0253964]

Prueba t para comparar medias:

- ✦ Hipótesis nula: Lote 1 Tbza = Lote 2 Tbza
- ✦ Hipótesis Alt.: Lote 1 Tbza NE Lote 2 Tbza

Asumiendo varianzas iguales: $t = -2.65934$ P-value = 0.0564287

Comparación del % de Humedad por Termobalanza.

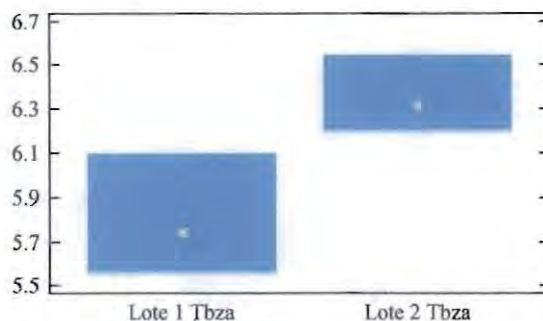


Figura 56. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de los porcentajes de humedad de Dihidrato de Lisinopril obtenidos por medio de la termobalanza.

3.8 DISOLUCIÓN INTRÍNSECA.

La disolución intrínseca es quizás la prueba más importante en cuanto a la caracterización de un sólido farmacéutico, ya que en ella se ven reflejados los resultados obtenidos en los análisis de las propiedades del estado sólido discutidas anteriormente.

En la figura 58 se presentan las curvas de disolución intrínseca de ambos lotes de LSP. Al inicio de la prueba el lote 2 presentó una cantidad disuelta mayor que el lote 1, sin embargo conforme avanzó la disolución se invirtió este suceso, siendo ahora el lote 1 el que presentó una cantidad disuelta mayor y por lo tanto una constante de velocidad de disolución intrínseca más alta (ver tabla 30 y figura 59).

Esta diferencia es causada por la morfología de las partículas, debido a que los cristales del lote 2 forman aglomerados provocando que el área superficial sea menor; ya que como se mencionó en el capítulo II en el apartado 2.5.8, es inválido considerar que una superficie se mantiene lisa de forma constante en la interfase sólido/líquido.

Por otra parte, es importante mencionar que prevalecieron condiciones “sink” en el proceso de disolución, es decir, la cantidad disuelta es menor al 15% de su valor de solubilidad de acuerdo a la tabla 3 considerando que se trata de un medio acuoso y no un medio orgánico. Las constantes de velocidad de disolución intrínseca de ambos lotes de LSP son mayores a $1.0\text{mg}/\text{min}/\text{cm}^2$ por lo cual se puede considerar que no presentarán problemas con la velocidad de disolución, y la biodisponibilidad no será dependiente de este parámetro.

Otro aspecto importante, es que con los resultados arrojados por el análisis estadístico, se corroboró que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de ambos lotes, ya que el intervalo de confianza de la diferencia entre las medias no contiene el valor 0.0 (ver tabla 31). Así mismo, el valor de P calculado fue menor de 0.05, por lo que se rechaza la hipótesis nula.

Tabla 30. Constantes de velocidad de disolución intrínseca de Dihidrato de Lisinopril.

DISOLUCIÓN INTRÍNSECA	LOTE 1	LOTE 2
CONSTANTE DE VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN INTRÍNSECA ($\text{mg}/\text{min}/\text{cm}^2$)	15.7203 15.6195 15.5619	14.8698 14.5449 14.6358
PROMEDIO ($\text{mg}/\text{min}/\text{cm}^2$)	15.6339	14.6835
DESV. STD.	0.0802	0.1676
C.V. (%)	0.5128	1.1415

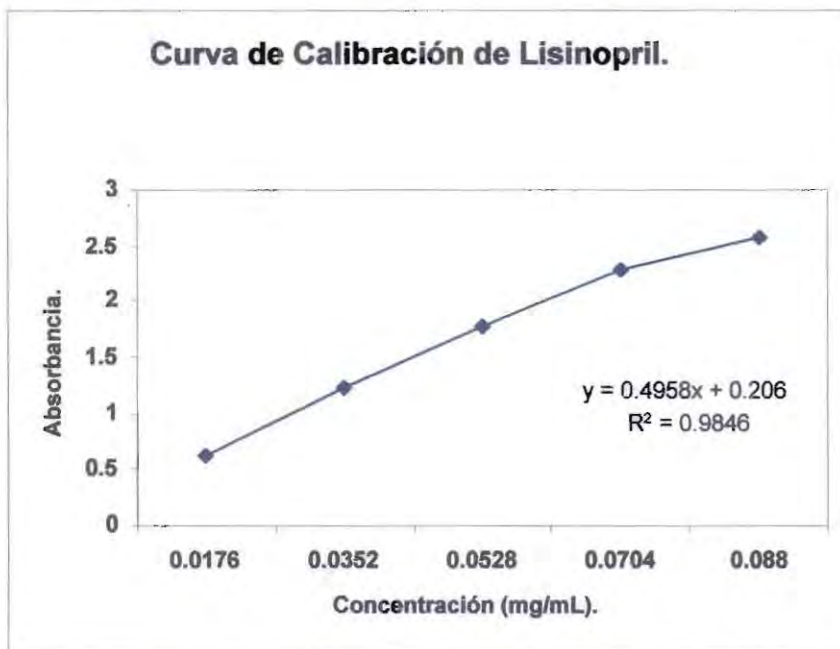


Figura 57. Curva de Calibración de Dihidrato de Lisinopril.

Tabla 31. Intervalos de confianza de las constantes de velocidad de disolución intrínseca de Dihidrato de Lisinopril.

	LOTE 1	LOTE 2	DIFERENCIA ENTRE MEDIAS (VARIANZAS IGUALES)
INTERVALO DE CONFIANZA 95.0%	15.6339 +/- 0.199168 [15.4347,15.8331]	14.6835 +/- 0.416391 [14.2671,15.0999]	0.9504 +/- 0.297848 [0.652552,1.24825]

Prueba t para comparar medias:

- ✦ Hipótesis nula: Lote 1 Cte. Vel. Dis. Int. = Lote 2 Cte. Vel. Dis. Int.
- ✦ Hipótesis Alt.: Lote1 Cte. Vel. Dis. Int. NE Lote 2 Cte. Vel. Dis. Int.

Asumiendo varianzas iguales: $t = 8.85936$ $P\text{-value} = 0.000896436$

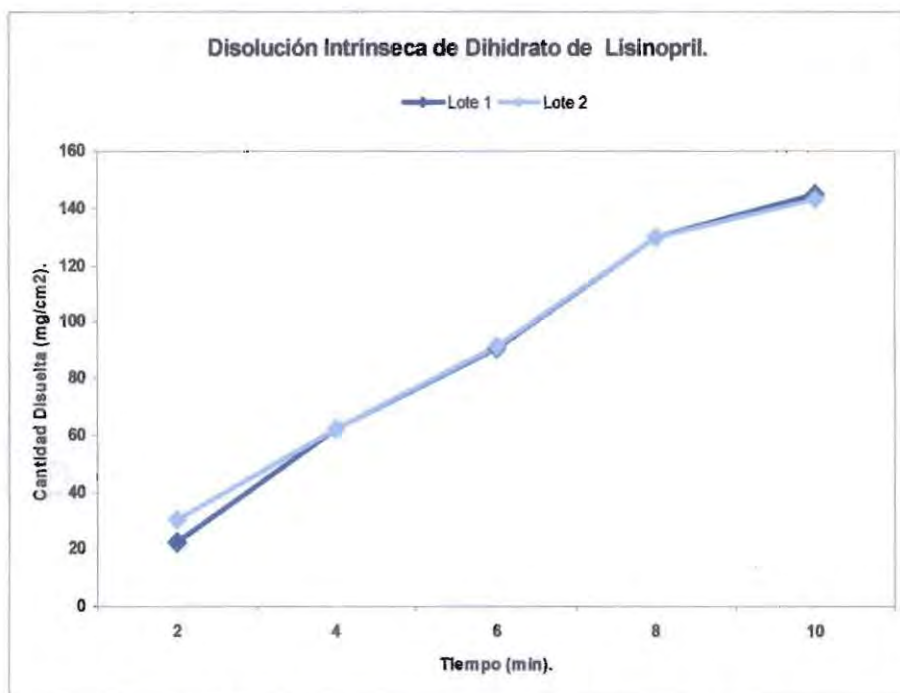


Figura 58. Curvas de Disolución Intrínseca de Dihidrato de Lisinopril.

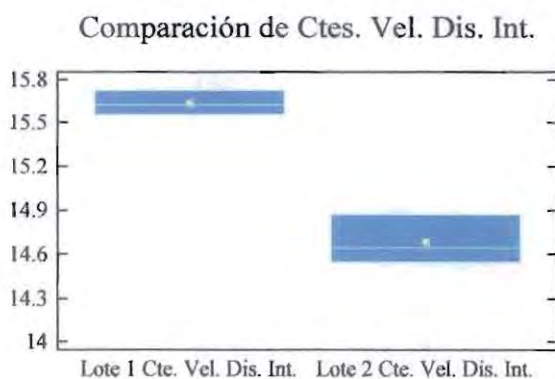


Figura 59. Gráfico de cajas y bigotes para la comparación de las constantes de Velocidad de Disolución Intrínseca de Dihidrato de Lisinopril.

CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES

Se determinaron las características del estado sólido de Lisinopril para dos lotes distintos de un mismo proveedor a través de espectroscopia UV, difracción de rayos X, calorimetría diferencial de barrido, análisis termogravimétrico, microscopía electrónica de barrido, propiedades micromeríticas, determinación del agua y disolución intrínseca. Llegando a las siguientes conclusiones:

Los resultados obtenidos a través de espectroscopia UV presentaron diferencias significativas en medio ácido siendo el lote 2 el que presentó una menor pureza.

El estudio mediante DRX presentó en ambos casos difractogramas característicos de compuestos altamente cristalinos con un patrón de difracción correspondiente al dihidrato de Lisinopril.

Esta aseveración fue reforzada con los termogramas obtenidos tanto por DSC como por TGA, los cuales presentan el comportamiento típico de una molécula dihidratada.

La morfología de los cristales en ambos lotes está constituida por cristales de forma acicular (agujas). Sin embargo, presentan un arreglo distinto, ya que los cristales del lote 2 forman aglomerados irregulares, mientras que los cristales del lote 1 no forman estos aglomerados, lo que probablemente influyó en el desempeño de la disolución intrínseca.

En cuanto a sus propiedades micromeríticas, ambos lotes no presentaron diferencia significativa en las constantes de velocidad de reordenamiento de las partículas. En contraste, el diferente arreglo de los cristales en las partículas de polvo, influyó en los valores de densidad aparente, provocando una diferencia estadísticamente significativa entre ambos lotes. No obstante, el resto de las propiedades micromeríticas (ρ_{cons} , ϵ , $\% \epsilon$, I.C. e I.H.) no presentaron diferencias significativas. Ambos lotes de LSP presentaron una porosidad muy alta, así como un flujo muy pobre de acuerdo a los valores obtenidos de I.C. e I.H.

El contenido de agua obtenido por el método de Karl-Fisher fue de 9.50 % para el lote 1 y de 9.46 % para el lote 2. Mientras que el porcentaje de humedad obtenido por la termobalanza fue de 5.74% para el lote 1 y 6.31% para el lote 2.

La velocidad de disolución intrínseca en ambos lotes de LSP, presentaron diferencias estadísticamente significativas, entre las constantes de velocidad de disolución intrínseca, esto probablemente asociado a la distribución de tamaños y de aglomerados de las partículas para cada uno de los lotes. Los valores de la constante de velocidad de disolución intrínseca obtenidos son de 15.6339 mg/min/cm² para el lote 1 y 14.6835 mg/min/cm² para el lote 2. A pesar de las diferencias estadísticamente significativas, los valores obtenidos son superiores a 1.0mg/min/cm², por lo cual la biodisponibilidad del fármaco potencialmente no estará influenciada por la disolución.

Aunque las materias primas provienen del mismo proveedor presentaron algunas variaciones en cuanto a las propiedades del estado sólido. Por esta razón es evidente la importancia de la caracterización de las materias primas como parte de la preformulación en el desarrollo de medicamentos, tanto para productos innovadores como productos genéricos, ya que pequeñas variaciones en el estado sólido pueden provocar alteraciones en el proceso de fabricación, en la disolución y por lo tanto en la biodisponibilidad del fármaco dentro del organismo.

REFERENCIAS

1. ALVAREZ, G. Desarrollo y Validación de Procesos Farmacéuticos: Caracterización Física y Funcional de la Celulosa Microcristalina Silicificada en Compresión Directa. Tesis de Licenciatura. FESC. UNAM. 2003.
2. ALVAREZ, M. Caracterización Reológica y Funcional de Excipientes para Compresión Directa. Tesis de Licenciatura. FESC. UNAM. 1997.
3. AMADOR, E. Caracterización Física y Mecánica de Lactosas para Compresión Directa. Tesis de Licenciatura. FESC. UNAM. 1995.
4. AULTON, M. Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2ed. Edit. Elsevier. España, 2004. pp: 114, 142, 154.
5. AVENDAÑO, C. Introducción a la Química Farmacéutica. 2ed. Edit. McGraw-Hill Interamericana. España, 2001. pp: 288-291.
6. BOUABDALLAH, S. TRABELSI, H. BOUZOUIA, K. SABBAH, S. Reversed-Phase Liquid Chromatography of Lisinopril Conformers. *J. Biochem. Biophys. Methods*. 54, (2002) 391-405.
7. BRITTAİN, H. Pharmaceutical Applications of X-ray Powder Diffraction. *Pharmaceutical Physics*. 24, (2001) 142-150.
8. BRITTAİN, H. BOGDANOWICH, S. BGAY, D. VINCENTIS, J. LEWEN, G. NEWMAN, A. Physical Characterization of Pharmaceutical Solids. *Pharmaceutical Research*. 8, (1991) 963-973.
9. BRITTAİN, H. Physical Characterization of Pharmaceutical Solids. Edit. Marcel Dekker. E.U.A. 1995. pp: 2-32, 37-56, 140-152, 188-218, 235-248, 264-278, 293-297, 302-307, 350-368.

10. BRITTAIN, H. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Edit. Marcel Dekker. E.U.A. 1999. pp: 75-89, 184-219, 228-256, 316-325.
11. BRITTAIN, H. Using Single Crystal X-ray Powder Diffraction to Study Polymorphism and Solvatomorphism. *Pharmaceutical Physics*. 24, (2000) 116-125.
12. BYRN, S. Solid-State Chemistry of Drugs. 2ed. Edit. Academic Press. E.U.A. 1999. pp: 3-58.
13. CARR, R. Evaluating Flow Properties of Solids. *Chemical Engineering*. 18, (1965) 163-168.
14. CARSTENSEN, J. Pharmaceutical Preformulation. Edit. Technomic Publishing Co. E.U.A. 1998. pp: 1-8, 11-12, 129-132, 135, 149-151, 185-191.
15. CONNORS, K. Curso de Análisis Farmacéutico. 2ed. Edit. Reverté. España, 1981. pp: 520-522.
16. DELGADO, A. Introducción a la Química Terapéutica. 2ed. Edit. Diaz de Santos. España, 2003. pp: 411-417.
17. ENDO, T. IWATA, M. NOGASE, H. SHIRO, M. UEDA, H. Polymorphism of Glimpiride: Crystallographic Study, Thermal Transitions Behavior and Dissolution Study. *S.T.P. Pharma Sciences*. 13, (2003) 281-286.
18. FLOREY, K. Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients. Vol. 21. Edit. Academic Press Inc. E.U.A. 1992. pp: 233-276.
19. GENNARO, A. Remington Farmacia. 20ed. Edit. Médica Panamericana. Argentina 2003. pp: 121-122, 200-203, 558, 720-721, 723-724, 757-759, 764-775, 825-826.

20. HARRIS, D. Análisis Químico Cuantitativo. 2ed. Edit. Reverté. España, 2001. pp: 97-101.
21. HILFIKER, R. BLATTER, F. RAUMER, M. Relevance of Solid-State Properties for Pharmaceutical Products. *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*. (2006) 1-19.
22. JIMENEZ, T. Caracterización Física, Química y Reológica de la Sulfametazina Sódica: Comparación de tres proveedores en México. Tesis de Licenciatura. FESC. UNAM. 1997.
23. LAW, D. Determination of water content in pharmaceutical hydrates by differential scanning calorimetry. *International Journal of Pharmaceutics*. 82, (1992) 117-127.
24. LEDNICER, D. The organic chemistry of drug synthesis. Vol. 4. Edit. John Wiley and Sons. E.U.A. 1990. pp: 83.
25. LIAN, Y. Thermo chemistry and conformational polymorphism of a hexamorphic crystal system. *Journal American Chemistry Society*. 122, (2000) 585-591.
26. LIEBENBERG, W. VILLIERS, M. The effect of polymorphism on powder compaction and dissolution properties of chemically equivalent oxytetracycline hydrochloride powders. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 25, (1999) 1027-1033.
27. MENDOZA, S. Manual Básico para la Caracterización de Sólidos Farmacéuticos. Tesis de Licenciatura. FESC. UNAM. 2002.
28. PHARMACEUTICAL CONGRESS OF THE AMERICAS. Short Course. Importance of Solid-State Behavior in the Development of Pharmaceutical Dosage Forms. 2001.

29. PLM. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 52ed. Edit. Thomson PLM. México, 2006.
30. ROCCO, W. Solid-State Characterization of Zanolone. *International Journal of Pharmaceutics*. 122, (1995) 17-25.
31. SCHULTZ, T. Preformulation. *FMC Corporation*. (2000) 1-28.
32. SHEKUNOV, B. Crystallization Processes in Pharmaceutical Technology and Drug Delivery Design. *Journal of Crystal Growth*. 211; (2000) 122-136.
33. SILVERMAN, R. The organic of drug design and drug action. Edit. Academic Press. E.U.A. 1992. pp: 162-174.
34. SKOOG, D. Principios de Análisis Instrumental. 5ed. Edit. McGraw-Hill Interamericana. España, 2001. pp: 297-316, 353-376, 593-596, 864-867, 870-874.
35. SNIDER, D. ADDICKS, W. OWENS, W. Polymorphism in Generic Drug Product Development. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 56, (2004) 391-395.
36. TIWARY, A. Modification of crystal habit and its role in dosage form performance. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 27, (2001) 699-709.
37. UEDA, Y. MANABE, H. KITAMURA, M. MASUOKA, H. Molecular Recognition and Crystallization Behavior of Lisinopril Ester. *Crystal Engineering*. 4, (2001) 329-341.
38. UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. The United States Pharmacopeia. USP 27/NF 22. E.U.A. 2004. pp: 1096-1098, 2200-2201, 2303-2304, 2394-2396, 2401-2402, 2512-2513, 2602-2605.

39. VIEGAS, T. Measurement of intrinsic drug dissolution rates using two types of apparatus. *Pharmaceutical Technology*. 25, (2001) 44-53.
40. VILLIERS, M. Correlation between physico-chemical properties and cohesive behavior of Furosemide crystal modifications. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 21, (1995) 1975-1988.
41. VONBEHREN, V. Caracterización física de los excipientes en la práctica. *Pharmaceutical Technology*. Abr-Jun, (1997) 22-24.
42. WELLS, J. *Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances*. Edit. John Wiley and Sons. E.U.A. 1988. pp: 13-20, 80-83, 86-91, 103-112, 192-195, 209-210.
43. YORK, P. Crystal engineering and particle design for the power compaction process. *Pharmaceutical Technology*. 18, (1992) 677-721.

PAGINAS WEB:

44. www.cosmos.com.mx
45. www.elsevier.com
46. www.fda.gov
47. www.hansonresearch.com
48. www.mosbysdrugconsult.com
49. www.pharmcast.com/patents/Yr2002/October2002/100102/6458769_Amorphous100102.htm

ANEXOS

ANEXO 1. Preparación de Soluciones de Ácido Clorhídrico 0.1N e Hidróxido de Sodio 0.1N. USP 27/NF 22. 2004.

Solución de Ácido Clorhídrico 0.1N.

1. Se colocaron aproximadamente 500mL de agua desionizada en un matraz volumétrico de 1000mL.
2. En el matraz anterior se adicionaron 8.5mL de ácido clorhídrico concentrado empleando una pipeta graduada de 10mL.
3. Se llevó a la marca de aforo con agua desionizada.
4. Se midió el valor de pH utilizando un potenciómetro habilitado con un electrodo de calomel saturado obteniendo un valor de 1.5.

Solución de Hidróxido de Sodio 0.1N.

1. Se pesó la cantidad de 4g de hidróxido de sodio en un vaso de precipitados de 250mL.
2. Se disolvió con aproximadamente 50mL de agua desionizada libre de CO₂.
3. La solución resultante se colocó en un matraz volumétrico de 1000mL y se realizó un enjuague del vaso de precipitados con agua desionizada libre de CO₂ colocando la solución de enjuague en el matraz volumétrico.
4. Se llevó a la marca de aforo con agua desionizada libre de CO₂.
5. Se midió el valor de pH utilizando un potenciómetro habilitado con un electrodo de calomel saturado obteniendo un valor de 11.5.

ANEXO 2. Preparación de la Curva De Calibración de Lisinopril. HARRIS, 2001.

1. Se pesó la cantidad exacta de 55mg de Dihidrato de Lisinopril empleando una balanza analítica.
2. El polvo se colocó en un matraz volumétrico de 250mL, y se disolvió con una cantidad suficiente (10mL aproximadamente) de HCl 0.1N.
3. Posteriormente se llevó a la marca de aforo con HCl 0.1N (Soln. Stock)

- De la solución Stock se tomaron los volúmenes: 2, 4, 6, 8 y 10mL con pipetas volumétricas correspondientes y se colocaron en matraces volumétricos de 25mL debidamente etiquetados.
- Se llevó a la marca de aforo con HCl 0.1N cada matraz de 25mL.
- De las soluciones anteriores se tomó una alicuta y se llevó a leer en un espectrofotómetro UV-Vis a una longitud de onda de 206nm.

Nota: La curva de calibración se realizó por triplicado.

ANEXO 3. Resultados estadísticos arrojados por el software Statgraphics Plus^{MR} versión 4.0.

Two-Sample Comparison - Lote 1 en HCl & Lote 2 en HCl

Analysis Summary

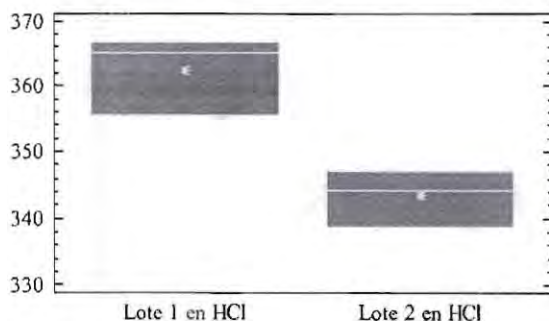
Sample 1: Lote 1 en HCl
Sample 2: Lote 2 en HCl

Sample 1: 3 values ranging from 355.622 to 366.683
Sample 2: 3 values ranging from 338.775 to 347.181

The StatAdvisor

This procedure is designed to compare two samples of data. It will calculate various statistics and graphs for each sample, and it will run several tests to determine whether there are statistically significant differences between the two samples.

Comparación de Coef. de Abs. en HCl.



Summary Statistics

	Lote 1 en HCl	Lote 2 en HCl
Count	3	3
Average	362.451	343.439
Variance	35.6484	18.303
Standard deviation	5.97063	4.2782
Minimum	355.622	338.775
Maximum	366.683	347.181
Range	11.061	8.4064
Std. skewness	-1.12241	-0.65322
Std. kurtosis		
Coeff. of variation	1.64729%	1.24569%

The StatAdvisor

This table shows summary statistics for the two samples of data. Other tabular options within this analysis can be used to test whether differences between the statistics from the two samples are statistically significant. Of particular interest here are the standardized skewness and standardized kurtosis, which can be used to determine whether the samples come from normal distributions. Values of these statistics outside the range of -2 to +2 indicate significant departures from normality, which would tend to invalidate the tests which compare the standard deviations. In this case, both standardized skewness values are within the range expected. To calculate the standardized kurtosis, press the alternate mouse button and select Pane Options.

Comparison of Means

95.0% confidence interval for mean of Lote 1 en HCl: 362.451 +/- 14.8319 [347.62,377.283]
 95.0% confidence interval for mean of Lote 2 en HCl: 343.439 +/- 10.6276 [332.811,354.066]
 95.0% confidence interval for the difference between the means
 assuming equal variances: 19.0127 +/- 11.7742 [7.23851,30.7869]

t test to compare means

Null hypothesis: mean1 = mean2
 Alt. hypothesis: mean1 NE mean2
 assuming equal variances: t = 4.48336 P-value = 0.0109614

The StatAdvisor

This option runs a t-test to compare the means of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each mean and for the difference between the means. Of particular interest is the confidence interval for the difference between the means, which extends from 7.23851 to 30.7869. Since the interval does not contain the value 0.0, there is a statistically significant difference between the means of the two samples at the 95.0% confidence level.

A t-test may also be used to test a specific hypothesis about the difference between the means of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine whether the difference between the two means equals 0.0 versus the alternative hypothesis that the difference does not equal 0.0. Since the computed P-value is less than 0.05, we can reject the null hypothesis in favor of the alternative.

NOTE: these results assume that the variances of the two samples are equal. In this case, that assumption appears to be reasonable based on the results of an F-test to compare the standard deviations. You can see the results of that test by selecting Comparison of Standard Deviations from the Tabular Options menu.

Comparison of Standard Deviations

	Lote 1 en HCl	Lote 2 en HCl
Standard deviation	5.97063	4.2782
Variance	35.6484	18.303

DF

2

2

Ratio of Variances = 1.94768

95.0% Confidence Intervals

Standard deviation of Lote 1 en HCl: [3.10866,37.5238]

Standard deviation of Lote 2 en HCl: [2.22748,26.8873]

Ratio of Variances: [0.0499406,75.9596]

F-test to Compare Standard Deviations

Null hypothesis: $\sigma_1 = \sigma_2$ Alt. hypothesis: $\sigma_1 \neq \sigma_2$

F = 1.94768 P-value = 0.678499

The StatAdvisor

This option runs an F-test to compare the variances of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each standard deviation and for the ratio of the variances. Of particular interest is the confidence interval for the ratio of the variances, which extends from 0.0499406 to 75.9596. Since the interval contains the value 1.0, there is not a statistically significant difference between the standard deviations of the two samples at the 95.0% confidence level.

An F-test may also be used to test a specific hypothesis about the standard deviations of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine whether the ratio of the standard deviations equals 1.0 versus the alternative hypothesis that the ratio does not equal 1.0. Since the computed P-value is not less than 0.05, we cannot reject the null hypothesis.

IMPORTANT NOTE: the F-tests and confidence intervals shown here depend on the samples having come from normal distributions. To test this assumption, select Summary Statistics from the list of Tabular Options and check the standardized skewness and standardized kurtosis values.

Two-Sample Comparison - Lote 1 en H2O & Lote 2 en H2O

Analysis Summary

Sample 1: Lote 1 en H2O

Sample 2: Lote 2 en H2O

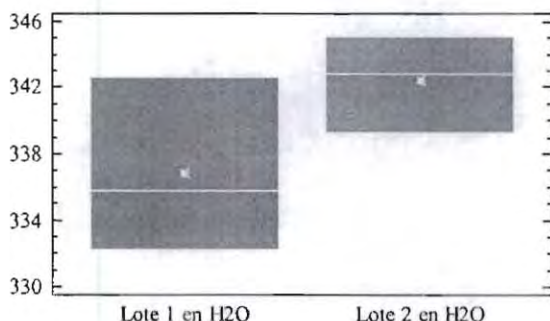
Sample 1: 3 values ranging from 332.275 to 342.586

Sample 2: 3 values ranging from 339.275 to 345.074

The StatAdvisor

This procedure is designed to compare two samples of data. It will calculate various statistics and graphs for each sample, and it will run several tests to determine whether there are statistically significant differences between the two samples.

Comparación de Coef. de Abs. en H2O.



Summary Statistics

	Lote 1 en H2O	Lote 2 en H2O
Count	3	3
Average	336.877	342.382
Variance	27.4982	8.536
Standard deviation	5.24387	2.92164
Minimum	332.275	339.275
Maximum	342.586	345.074
Range	10.3112	5.7989
Std. skewness	0.641442	-0.442894
Std. kurtosis		
Coeff. of variation	1.55661%	0.853329%

The StatAdvisor

This table shows summary statistics for the two samples of data. Other tabular options within this analysis can be used to test whether differences between the statistics from the two samples are statistically significant. Of particular interest here are the standardized skewness and standardized kurtosis, which can be used to determine whether the samples come from normal distributions. Values of these statistics outside the range of -2 to +2 indicate significant departures from normality, which would tend to invalidate the tests which compare the standard deviations. In this case, both standardized skewness values are within the range expected. To calculate the standardized kurtosis, press the alternate mouse button and select Pane Options.

Comparison of Means

95.0% confidence interval for mean of Lote 1 en H2O: 336.877 +/- 13.0265 [323.851,349.904]
 95.0% confidence interval for mean of Lote 2 en H2O: 342.382 +/- 7.25776 [335.124,349.64]
 95.0% confidence interval for the difference between the means
 assuming equal variances: -5.50453 +/- 9.62248 [-15.127,4.11795]

t test to compare means

Null hypothesis: mean1 = mean2
 Alt. hypothesis: mean1 NE mean2
 assuming equal variances: t = -1.58827 P-value = 0.187422

The StatAdvisor

 This option runs a t-test to compare the means of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each mean and for the difference between the means. Of particular interest is the confidence interval for the difference between the means, which extends from -15.127 to 4.11795. Since the interval contains the value 0.0, there is not a statistically significant difference between the means of the two samples at the 95.0% confidence level.

A t-test may also be used to test a specific hypothesis about the difference between the means of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine whether the difference between the two means equals 0.0 versus the alternative hypothesis that the difference does not equal 0.0. Since the computed P-value is not less than 0.05, we cannot reject the null hypothesis.

NOTE: these results assume that the variances of the two samples are equal. In this case, that assumption appears to be reasonable based on the results of an F-test to compare the standard deviations. You can see the results of that test by selecting Comparison of Standard Deviations from the Tabular Options menu.

Comparison of Standard Deviations

	Lote 1 en H2O	Lote 2 en H2O
Standard deviation	5.24387	2.92164
Variance	27.4982	8.536
Df	2	2

Ratio of Variances = 3.22144

95.0% Confidence Intervals

Standard deviation of Lote 1 en H2O: [2.73027, 32.9563]

Standard deviation of Lote 2 en H2O: [1.52118, 18.3618]

Ratio of Variances: [0.082601, 125.636]

F-test to Compare Standard Deviations

Null hypothesis: $\sigma_1 = \sigma_2$

Alt. hypothesis: $\sigma_1 \neq \sigma_2$

F = 3.22144 P-value = 0.473772

The StatAdvisor

 This option runs an F-test to compare the variances of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each standard deviation and for the ratio of the variances. Of particular interest is the confidence interval for the ratio of the variances, which extends from 0.082601 to 125.636. Since the interval contains the value 1.0, there is not a statistically significant difference between the standard deviations of the two samples at the 95.0% confidence level.

An F-test may also be used to test a specific hypothesis about the standard deviations of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine whether the ratio of the standard deviations equals 1.0 versus the alternative hypothesis that the ratio does not equal 1.0. Since the computed P-value is not less than 0.05, we cannot reject the null hypothesis.

IMPORTANT NOTE: the F-tests and confidence intervals shown here depend on the samples having come from normal distributions. To test this assumption, select Summary Statistics from the list of Tabular Options and check the standardized skewness and standardized kurtosis values.

Two-Sample Comparison - Lote 1 en NaOH & Lote 2 en NaOH

Sample 1: Lote 1 en NaOH

Sample 2: Lote 2 en NaOH

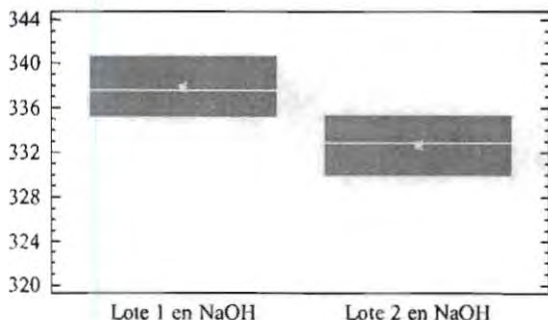
Sample 1: 3 values ranging from 335.224 to 340.817

Sample 2: 3 values ranging from 329.85 to 335.517

The StatAdvisor

This procedure is designed to compare two samples of data. It will calculate various statistics and graphs for each sample, and it will run several tests to determine whether there are statistically significant differences between the two samples.

Comparación de Coef. de Abs. en NaOH.



Summary Statistics

	Lot 1 en NaOH	Lot 2 en NaOH
Count	3	3
Average	337.872	332.743
Variance	7.88645	8.03974
Standard deviation	2.80828	2.83544
Minimum	335.224	329.85
Maximum	340.817	335.517
Range	5.5929	5.6672
Std. skewness	0.333159	-0.132267
Std. kurtosis		
Coeff. of variation	0.831169%	0.852143%

The StatAdvisor

This table shows summary statistics for the two samples of data. Other tabular options within this analysis can be used to test whether differences between the statistics from the two samples are statistically significant. Of particular interest here are the standardized skewness and standardized kurtosis, which can be used to determine whether the samples come from normal distributions. Values of these statistics outside the range of -2 to +2 indicate significant departures from normality, which would tend to invalidate the tests which compare the standard deviations. In this case, both standardized skewness values are within the range expected. To calculate the standardized kurtosis, press the alternate mouse button and select Pane Options.

Comparison of Means

95.0% confidence interval for mean of Lot 1 en NaOH: 337.872 +/- 6.97616
[330.896, 344.848]

95.0% confidence interval for mean of Lote 2 en NaOH. 332 743 +/- 7.04363
[325.699,339.786]

95.0% confidence interval for the difference between the means
assuming equal variances: 5.12903 +/- 6.39714 [-1.26811,11.5262]

t test to compare means

Null hypothesis: mean1 = mean2

Alt. hypothesis: mean1 NE mean2

assuming equal variances: t = 2.22608 P-value = 0.0900012

The StatAdvisor

This option runs a t-test to compare the means of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each mean and for the difference between the means. Of particular interest is the confidence interval for the difference between the means, which extends from -1.26811 to 11.5262. Since the interval contains the value 0.0, there is not a statistically significant difference between the means of the two samples at the 95.0% confidence level.

A t-test may also be used to test a specific hypothesis about the difference between the means of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine whether the difference between the two means equals 0.0 versus the alternative hypothesis that the difference does not equal 0.0. Since the computed P-value is not less than 0.05, we cannot reject the null hypothesis.

NOTE: these results assume that the variances of the two samples are equal. In this case, that assumption appears to be reasonable based on the results of an F-test to compare the standard deviations. You can see the results of that test by selecting Comparison of Standard Deviations from the Tabular Options menu.

Comparison of Standard Deviations

	Lote 1 en NaOH	Lote 2 en NaOH
Standard deviation	2.80828	2.83544
Variance	7.88645	8.03974
Df	2	2

Ratio of Variances = 0.980933

95.0% Confidence Intervals

Standard deviation of Lote 1 en NaOH: [1.46216,17.6493]

Standard deviation of Lote 2 en NaOH: [1.4763,17.82]

Ratio of Variances: [0.0251521,38.2564]

F-test to Compare Standard Deviations

Null hypothesis: sigma1 = sigma2

Alt. hypothesis: sigma1 NE sigma2

F = 0.980933 P-value = 0.990375

The StatAdvisor

This option runs an F-test to compare the variances of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each standard deviation and for the ratio of the variances. Of particular interest is the confidence interval for the ratio of the variances, which extends from 0.0251521 to 38.2564. Since the interval contains the value 1.0, there is not a statistically significant difference between the standard deviations of the two samples at the 95.0% confidence level.

An F-test may also be used to test a specific hypothesis about the standard deviations of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine whether the ratio of the standard deviations equals 1.0 versus the alternative hypothesis that the ratio does not equal 1.0. Since the computed P-value is not less than 0.05, we cannot reject the null hypothesis.

IMPORTANT NOTE: the F-tests and confidence intervals shown here depend on the samples having come from normal distributions. To test this assumption, select Summary Statistics from the list of Tabular Options and check the standardized skewness and standardized kurtosis values.

Two-Sample Comparison - Lote 1 Cte. Cin. Cons. & Lote 2 Cte. Cin. Cons.

Analysis Summary

Sample 1: Lote 1 Cte. Cin. Cons.

Sample 2: Lote 2 Cte. Cin. Cons.

Sample 1: 3 values ranging from 0.0021221 to 0.0036605

Sample 2: 3 values ranging from 0.0030476 to 0.0048047

The StatAdvisor

This procedure is designed to compare two samples of data. It will calculate various statistics and graphs for each sample, and it will run several tests to determine whether there are statistically significant differences between the two samples.

Comparación de Cte. Cin. de Cons.



Summary Statistics

Sample 1: Lote 1 Cte. Cin. Cons.

Sample 2: Lote 2 Cte. Cin. Cons.

	Sample 1	Sample 2
Count	3	3
Average	0.0026905	0.00368263
Variance	7.12631E-7	9.49751E-7
Standard deviation	0.000844174	0.000974552
Minimum	0.0021221	0.0030476
Maximum	0.0036605	0.0048047
Range	0.0015384	0.0017571
Std. skewness	1.17117	1.19304
Std. kurtosis		
Coeff. of variation	31.3761%	26.4634%

The StatAdvisor

This table shows summary statistics for the two samples of data. Other tabular options within this analysis can be used to test whether differences between the statistics from the two samples are statistically significant. Of particular interest here are the standardized skewness and standardized kurtosis, which can be used to determine whether the samples come from normal distributions. Values of these statistics outside the range of -2 to +2 indicate significant departures from normality, which would tend to invalidate the tests which compare the standard deviations. In this case, both standardized skewness values are within the range expected. To calculate the standardized kurtosis, press the alternate mouse button and select Pane Options.

Comparison of Means

95.0% confidence interval for mean of Lote 1 Cte. Cin. Cons.: 0.0026905 +/- 0.00209705
 [0.000593454,0.00478755]
 95.0% confidence interval for mean of Lote 2 Cte. Cin. Cons.: 0.00368263 +/- 0.00242092
 [0.00126171,0.00610355]
 95.0% confidence interval for the difference between the means
 assuming equal variances: -0.000992133 +/- 0.00206678 [-0.00305892,0.00107465]

t test to compare means

Null hypothesis: mean1 = mean2
 Alt. hypothesis: mean1 NE mean2
 assuming equal variances: t = -1.3328 P-value = 0.253447

The StatAdvisor

This option runs a t-test to compare the means of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each mean and for the difference between the means. Of particular interest is the confidence interval for the difference between the means, which extends from -0.00305892 to 0.00107465. Since the interval contains the value 0.0, there is not a statistically significant difference between the means of the two samples at the 95.0% confidence level.

A t-test may also be used to test a specific hypothesis about the difference between the means of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine whether the difference between the two means equals 0.0 versus the alternative hypothesis that the difference does not equal 0.0. Since the computed P-value is not less than 0.05, we cannot reject the null hypothesis.

NOTE: these results assume that the variances of the two samples are equal. In this case, that assumption appears to be reasonable based on the results of an F-test to compare the standard deviations. You can see the results of that test by selecting Comparison of Standard Deviations from the Tabular Options menu.

Comparison of Standard Deviations

Sample 1: Lote 1 Cte. Cin. Cons.
 Sample 2: Lote 2 Cte. Cin. Cons.

	Sample 1	Sample 2
Standard deviation	0.000844174	0.000974552
Variance	7.12631E-7	9.49751E-7
DF	2	2

Ratio of Variances = 0.750334

95.0% Confidence Intervals

Standard deviation of Lote 1 Cte. Cin. Cons.: [0.000439526,0.00530541]
 Standard deviation of Lote 2 Cte. Cin. Cons.: [0.000507408,0.0061248]
 Ratio of Variances: [0.0192393,29.263]

F-test to Compare Standard Deviations

Null hypothesis: $\sigma_1 = \sigma_2$
 Alt. hypothesis: $\sigma_1 \neq \sigma_2$
 F = 0.750334 P-value = 0.857361

The StatAdvisor

 This option runs an F-test to compare the variances of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each standard deviation and for the ratio of the variances. Of particular interest is the confidence interval for the ratio of the variances, which extends from 0.0192393 to 29.263. Since the interval contains the value 1.0, there is not a statistically significant difference between the standard deviations of the two samples at the 95.0% confidence level.

An F-test may also be used to test a specific hypothesis about the standard deviations of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine whether the ratio of the standard deviations equals 1.0 versus the alternative hypothesis that the ratio does not equal 1.0. Since the computed P-value is not less than 0.05, we cannot reject the null hypothesis.

IMPORTANT NOTE: the F-tests and confidence intervals shown here depend on the samples having come from normal distributions. To test this assumption, select Summary Statistics from the list of Tabular Options and check the standardized skewness and standardized kurtosis values.

Analysis Summary Two-Sample Comparison - Lote 1 Dap & Lote 2 Dap

Analysis Summary

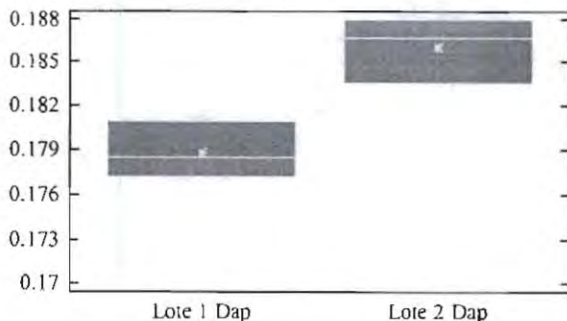
Sample 1: Lote 1 Dap
 Sample 2: Lote 2 Dap

Sample 1: 3 values ranging from 0.17713 to 0.18091
 Sample 2: 3 values ranging from 0.18356 to 0.18798

The StatAdvisor

 This procedure is designed to compare two samples of data. It will calculate various statistics and graphs for each sample, and it will run several tests to determine whether there are statistically significant differences between the two samples.

Comparación de Densidad Aparente.



Summary Statistics

	Lote 1 Dap	Lote 2 Dap
Count	3	3
Average	0.178827	0.186067
Variance	0.0000368423	0.00000514813
Standard deviation	0.00191944	0.00226895
Minimum	0.17713	0.18356
Maximum	0.18091	0.18798
Range	0.00378	0.00442
Std. skewness	0.614991	-0.775191
Std. kurtosis		
Coeff. of variation	1.07335%	1.21943%

The StatAdvisor

This table shows summary statistics for the two samples of data. Other tabular options within this analysis can be used to test whether differences between the statistics from the two samples are statistically significant. Of particular interest here are the standardized skewness and standardized kurtosis, which can be used to determine whether the samples come from normal distributions. Values of these statistics outside the range of -2 to +2 indicate significant departures from normality, which would tend to invalidate the tests which compare the standard deviations. In this case, both standardized skewness values are within the range expected. To calculate the standardized kurtosis, press the alternate mouse button and select Pane Options.

Comparison of Means

95.0% confidence interval for mean of Lote 1 Dap: 0.178827 +/- 0.00476814
[0.174059, 0.183595]
95.0% confidence interval for mean of Lote 2 Dap: 0.186067 +/- 0.00563638
[0.18043, 0.191703]
95.0% confidence interval for the difference between the means
assuming equal variances: -0.00724 +/- 0.00476396 [-0.012004, -0.00247604]

t test to compare means

Null hypothesis: mean1 = mean2
Alt. hypothesis: mean1 NE mean2
assuming equal variances: t = -4.2195 P-value = 0.0134829

The StatAdvisor

This option runs a t-test to compare the means of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each mean and for the difference between the means. Of particular interest is the confidence interval for the difference between the means, which extends from -0.012004 to -0.00247604. Since the interval does not contain the value 0.0, there is a statistically significant difference between the means of the two samples at the 95.0% confidence level.

A t-test may also be used to test a specific hypothesis about the difference between the means of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine whether the difference between the two means equals 0.0 versus the alternative hypothesis that the difference does not equal 0.0. Since the computed P-value is less than 0.05, we can reject the null hypothesis in favor of the alternative.

NOTE: these results assume that the variances of the two samples are equal. In this case, that assumption appears to be reasonable based on the results of an F-test to compare the standard deviations. You can see the results of that test by selecting Comparison of Standard Deviations from the Tabular Options menu.

Comparison of Standard Deviations

	Lote 1 Dap	Lote 2 Dap
--	------------	------------

```
-----
Standard deviation  0.00191944      0.00226895
Variance           0.00000368423     0.00000514813
DF                 2                2
```

Ratio of Variances = 0.715645

95.0% Confidence Intervals

Standard deviation of Lote 1 Dap: [0.00099937,0.0120631]
 Standard deviation of Lote 2 Dap: [0.00118135,0.0142597]
 Ratio of Variances: [0.0183499,27.9101]

F-test to Compare Standard Deviations

Null hypothesis: sigma1 = sigma2
 Alt. hypothesis: sigma1 NE sigma2
 F = 0.715645 P-value = 0.834257

The StatAdvisor

 This option runs an F-test to compare the variances of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each standard deviation and for the ratio of the variances. Of particular interest is the confidence interval for the ratio of the variances, which extends from 0.0183499 to 27.9101. Since the interval contains the value 1.0, there is not a statistically significant difference between the standard deviations of the two samples at the 95.0% confidence level.

An F-test may also be used to test a specific hypothesis about the standard deviations of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine whether the ratio of the standard deviations equals 1.0 versus the alternative hypothesis that the ratio does not equal 1.0. Since the computed P-value is not less than 0.05, we cannot reject the null hypothesis.

IMPORTANT NOTE: the F-tests and confidence intervals shown here depend on the samples having come from normal distributions. To test this assumption, select Summary Statistics from the list of Tabular Options and check the standardized skewness and standardized kurtosis values.

Two-Sample Comparison - Lote 1 Dcons & Lote 2 Dcons

Analysis Summary

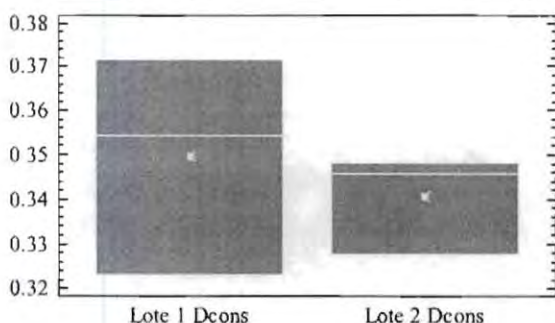
Sample 1: Lote 1 Dcons
 Sample 2: Lote 2 Dcons

Sample 1: 3 values ranging from 0.32305 to 0.37175
 Sample 2: 3 values ranging from 0.32778 to 0.34811

The StatAdvisor

 This procedure is designed to compare two samples of data. It will calculate various statistics and graphs for each sample, and it will run several tests to determine whether there are statistically significant differences between the two samples.

Comparación de Densidad Compactada.



Summary Statistics

	Lote 1 Dcons	Lote 2 Dcons
Count	3	3
Average	0.349687	0.340517
Variance	0.000608609	0.000123168
Standard deviation	0.02467	0.0110981
Minimum	0.32305	0.32778
Maximum	0.37175	0.34811
Range	0.0487	0.02033
Std. skewness	-0.569605	-1.15794
Std. kurtosis		
Coeff. of variation	7.05489%	3.25919%

The StatAdvisor

This table shows summary statistics for the two samples of data. Other tabular options within this analysis can be used to test whether differences between the statistics from the two samples are statistically significant. Of particular interest here are the standardized skewness and standardized kurtosis, which can be used to determine whether the samples come from normal distributions. Values of these statistics outside the range of -2 to +2 indicate significant departures from normality, which would tend to invalidate the tests which compare the standard deviations. In this case, both standardized skewness values are within the range expected. To calculate the standardized kurtosis, press the alternate mouse button and select Pane Options.

Comparison of Means

95.0% confidence interval for mean of Lote 1 Dcons: 0.349687 +/- 0.0612837
[0.288403, 0.41097]
95.0% confidence interval for mean of Lote 2 Dcons: 0.340517 +/- 0.0275692
[0.312947, 0.368086]
95.0% confidence interval for the difference between the means
assuming equal variances: 0.00917 +/- 0.043363 [-0.034193, 0.052533]

t test to compare means

Null hypothesis: mean1 = mean2
Alt. hypothesis: mean1 NE mean2
assuming equal variances: t = 0.587139 P-value = 0.588652

The StatAdvisor

This option runs a t-test to compare the means of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each mean and for the difference between the means. Of particular interest is the confidence interval for the difference between the means, which extends from -0.034193 to 0.052533. Since the interval contains the value 0.0, there is not a statistically significant difference between the means of the two samples at the 95.0% confidence level.

A t-test may also be used to test a specific hypothesis about the difference between the means of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine whether the difference between the two means equals 0.0 versus the alternative hypothesis that the difference does not equal 0.0. Since the computed P-value is not less than 0.05, we cannot reject the null hypothesis.

NOTE: these results assume that the variances of the two samples are equal. In this case, that assumption appears to be reasonable based on the results of an F-test to compare the standard deviations. You can see the results of that test by selecting Comparison of Standard Deviations from the Tabular Options menu.

Comparison of Standard Deviations

	Lote 1 Dcons	Lote 2 Dcons
Standard deviation	0.02467	0.0110981
Variance	0.000608609	0.000123168
Df	2	2

Ratio of Variances = 4.94131

95.0% Confidence Intervals

Standard deviation of Lote 1 Dcons: [0.0128446, 0.155044]

Standard deviation of Lote 2 Dcons: [0.00577831, 0.0697486]

Ratio of Variances: [0.1267, 192.711]

F-test to Compare Standard Deviations

Null hypothesis: $\sigma_1 = \sigma_2$

Alt. hypothesis: $\sigma_1 \neq \sigma_2$

F = 4.94131 P-value = 0.336626

The StatAdvisor

This option runs an F-test to compare the variances of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each standard deviation and for the ratio of the variances. Of particular interest is the confidence interval for the ratio of the variances, which extends from 0.1267 to 192.711. Since the interval contains the value 1.0, there is not a statistically significant difference between the standard deviations of the two samples at the 95.0% confidence level.

An F-test may also be used to test a specific hypothesis about the standard deviations of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine whether the ratio of the standard deviations equals 1.0 versus the alternative hypothesis that the ratio does not equal 1.0. Since the computed P-value is not less than 0.05, we cannot reject the null hypothesis.

IMPORTANT NOTE: the F-tests and confidence intervals shown here depend on the samples having come from normal distributions. To test this assumption, select Summary Statistics from the list of Tabular Options and check the standardized skewness and standardized kurtosis values.

Two-Sample Comparison - Lote 1 Poros & Lote 2 Poros

Analysis Summary

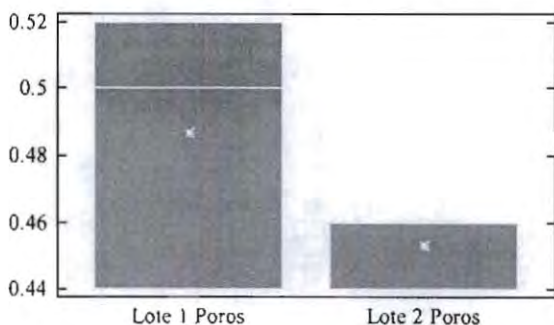
Sample 1: Lote 1 Poros
 Sample 2: Lote 2 Poros

Sample 1: 3 values ranging from 0.44 to 0.52
 Sample 2: 3 values ranging from 0.44 to 0.46

The StatAdvisor

 This procedure is designed to compare two samples of data. It will calculate various statistics and graphs for each sample, and it will run several tests to determine whether there are statistically significant differences between the two samples.

Comparación de Porosidad.



Summary Statistics

	Lote 1 Poros	Lote 2 Poros
Count	3	3
Average	0.486667	0.453333
Variance	0.00173333	0.000133333
Standard deviation	0.0416333	0.011547
Minimum	0.44	0.44
Maximum	0.52	0.46
Range	0.08	0.02
Stnd. skewness	-0.914531	-1.22474
Stnd. kurtosis		
Coeff. of variation	8.55479%	2.54713%

The StatAdvisor

 This table shows summary statistics for the two samples of data. Other tabular options within this analysis can be used to test whether differences between the statistics from the two samples are statistically significant. Of particular interest here are the standardized skewness and standardized kurtosis, which can be used to determine whether the samples come from normal distributions. Values of these statistics outside the range of -2 to +2 indicate significant departures from normality, which would tend to invalidate the tests which compare the standard deviations. In this case, both standardized skewness values are within the range expected. To calculate the standardized kurtosis, press the alternate mouse button and select Pane Options.

Comparison of Means

95.0% confidence interval for mean of Lote 1 Poros: 0.486667 +/- 0.103423
 [0.383244, 0.59009]
 95.0% confidence interval for mean of Lote 2 Poros: 0.453333 +/- 0.0286844
 [0.424649, 0.482018]
 95.0% confidence interval for the difference between the means
 assuming equal variances: 0.033333 +/- 0.0692569 [-0.0359236, 0.10259]

t test to compare means

Null hypothesis: mean1 = mean2

Alt. hypothesis: mean1 NE mean2

assuming equal variances: t = 1.33631 P-value = 0.252401

The StatAdvisor

 This option runs a t-test to compare the means of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each mean and for the difference between the means. Of particular interest is the confidence interval for the difference between the means, which extends from -0.0359236 to 0.10259. Since the interval contains the value 0.0, there is not a statistically significant difference between the means of the two samples at the 95.0% confidence level.

A t-test may also be used to test a specific hypothesis about the difference between the means of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine whether the difference between the two means equals 0.0 versus the alternative hypothesis that the difference does not equal 0.0. Since the computed P-value is not less than 0.05, we cannot reject the null hypothesis.

NOTE: these results assume that the variances of the two samples are equal. In this case, that assumption appears to be reasonable based on the results of an F-test to compare the standard deviations. You can see the results of that test by selecting Comparison of Standard Deviations from the Tabular Options menu.

Comparison of Standard Deviations

	Lote 1 Poros	Lote 2 Poros
Standard deviation	0.0416333	0.011547
Variance	0.00173333	0.000133333
Df	2	2

Ratio of Variances = 13.0

95.0% Confidence Intervals

Standard deviation of Lote 1 Poros: [0.0216767, 0.261654]

Standard deviation of Lote 2 Poros: [0.00601204, 0.0725699]

Ratio of Variances: [0.333333, 507.0]

F-test to Compare Standard Deviations

Null hypothesis: sigma1 = sigma2

Alt. hypothesis: sigma1 NE sigma2

F = 13.0 P-value = 0.142857

The StatAdvisor

 This option runs an F-test to compare the variances of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each standard deviation and for the ratio of the variances. Of particular interest is the confidence interval for the ratio of the variances, which extends from 0.333333 to 507.0. Since the interval contains the value 1.0, there is not a statistically significant difference between the standard deviations of the two samples at the 95.0% confidence level.

An F-test may also be used to test a specific hypothesis about the standard deviations of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine

whether the ratio of the standard deviations equals 1.0 versus the alternative hypothesis that the ratio does not equal 1.0. Since the computed P-value is not less than 0.05, we cannot reject the null hypothesis.

IMPORTANT NOTE: the F-tests and confidence intervals shown here depend on the samples having come from normal distributions. To test this assumption, select Summary Statistics from the list of Tabular Options and check the standardized skewness and standardized kurtosis values.

Two-Sample Comparison - Lote 1 %Poros & Lote 2 %Poros

Analysis Summary

Sample 1: Lote 1 %Poros

Sample 2: Lote 2 %Poros

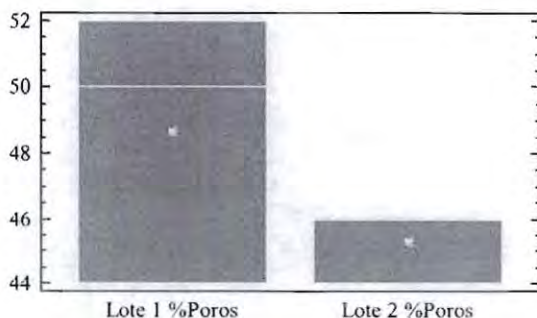
Sample 1: 3 values ranging from 44.0 to 52.0

Sample 2: 3 values ranging from 44.0 to 46.0

The StatAdvisor

This procedure is designed to compare two samples of data. It will calculate various statistics and graphs for each sample, and it will run several tests to determine whether there are statistically significant differences between the two samples.

Comparación de % de Porosidad.



Summary Statistics

	Lote 1 %Poros	Lote 2 %Poros
Count	3	3
Average	48.6667	45.3333
Variance	17.3333	1.33333
Standard deviation	4.16333	1.1547
Minimum	44.0	44.0
Maximum	52.0	46.0
Range	8.0	2.0
Std. skewness	-0.914531	-1.22474
Std. kurtosis		
Coeff. of variation	8.55479%	2.54713%

The StatAdvisor

 This table shows summary statistics for the two samples of data. Other tabular options within this analysis can be used to test whether differences between the statistics from the two samples are statistically significant. Of particular interest here are the standardized skewness and standardized kurtosis, which can be used to determine whether the samples come from normal distributions. Values of these statistics outside the range of -2 to +2 indicate significant departures from normality, which would tend to invalidate the tests which compare the standard deviations. In this case, both standardized skewness values are within the range expected. To calculate the standardized kurtosis, press the alternate mouse button and select Pane Options.

Comparison of Means

 95.0% confidence interval for mean of Lote 1 %Poros: 48.6667 +/- 10.3423 [38.3244,59.009]
 95.0% confidence interval for mean of Lote 2 %Poros: 45.3333 +/- 2.86844 [42.4649,48.2018]
 95.0% confidence interval for the difference between the means
 assuming equal variances: 3.33333 +/- 6.92569 [-3.59236,10.259]

t test to compare means

Null hypothesis: mean1 = mean2
 Alt. hypothesis: mean1 NE mean2
 assuming equal variances: t = 1.33631 P-value = 0.252401

The StatAdvisor

 This option runs a t-test to compare the means of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each mean and for the difference between the means. Of particular interest is the confidence interval for the difference between the means, which extends from -3.59236 to 10.259. Since the interval contains the value 0.0, there is not a statistically significant difference between the means of the two samples at the 95.0% confidence level.

A t-test may also be used to test a specific hypothesis about the difference between the means of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine whether the difference between the two means equals 0.0 versus the alternative hypothesis that the difference does not equal 0.0. Since the computed P-value is not less than 0.05, we cannot reject the null hypothesis.

NOTE: these results assume that the variances of the two samples are equal. In this case, that assumption appears to be reasonable based on the results of an F-test to compare the standard deviations. You can see the results of that test by selecting Comparison of Standard Deviations from the Tabular Options menu.

Comparison of Standard Deviations

	Lote 1 %Poros	Lote 2 %Poros
Standard deviation	4.16333	1.1547
Variance	17.3333	1.33333
Df	2	2

Ratio of Variances = 13.0

95.0% Confidence Intervals

Standard deviation of Lote 1 %Poros: [2.16767,26.1654]
 Standard deviation of Lote 2 %Poros: [0.601204,7.25699]
 Ratio of Variances: [0.333333,507.0]

F-test to Compare Standard Deviations

Null hypothesis: sigma1 = sigma2
 Alt. hypothesis: sigma1 NE sigma2
 F = 13.0 P-value = 0.142857

The StatAdvisor

This option runs an F-test to compare the variances of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each standard deviation and for the ratio of the variances. Of particular interest is the confidence interval for the ratio of the variances, which extends from 0.333333 to 507.0. Since the interval contains the value 1.0, there is not a statistically significant difference between the standard deviations of the two samples at the 95.0% confidence level.

An F-test may also be used to test a specific hypothesis about the standard deviations of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine whether the ratio of the standard deviations equals 1.0 versus the alternative hypothesis that the ratio does not equal 1.0. Since the computed P-value is not less than 0.05, we cannot reject the null hypothesis.

IMPORTANT NOTE: the F-tests and confidence intervals shown here depend on the samples having come from normal distributions. To test this assumption, select Summary Statistics from the list of Tabular Options and check the standardized skewness and standardized kurtosis values.

Two-Sample Comparison - Lote 1 ICarr & Lote 2 ICarr

Analysis Summary

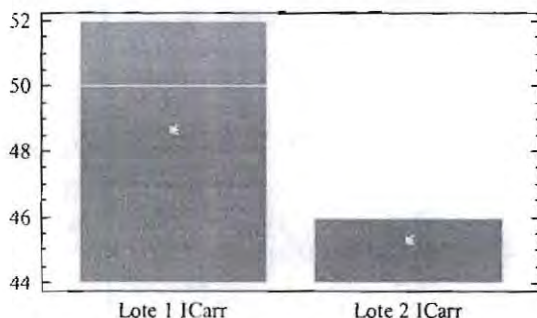
Sample 1: Lote 1 ICarr
Sample 2: Lote 2 ICarr

Sample 1: 3 values ranging from 44.0 to 52.0
Sample 2: 3 values ranging from 44.0 to 46.0

The StatAdvisor

This procedure is designed to compare two samples of data. It will calculate various statistics and graphs for each sample, and it will run several tests to determine whether there are statistically significant differences between the two samples.

Comparación de Índice de Carr.



Summary Statistics

Lote 1 ICarr Lote 2 ICarr

Count	3	3
Average	48.6667	45.3333
Variance	17.3333	1.33333
Standard deviation	4.16333	1.1547
Minimum	44.0	44.0
Maximum	52.0	46.0
Range	8.0	2.0
Std. skewness	-0.914531	-1.22474
Std. kurtosis		
Coeff. of variation	8.55479%	2.54713%

The StatAdvisor

This table shows summary statistics for the two samples of data. Other tabular options within this analysis can be used to test whether differences between the statistics from the two samples are statistically significant. Of particular interest here are the standardized skewness and standardized kurtosis, which can be used to determine whether the samples come from normal distributions. Values of these statistics outside the range of -2 to +2 indicate significant departures from normality, which would tend to invalidate the tests which compare the standard deviations. In this case, both standardized skewness values are within the range expected. To calculate the standardized kurtosis, press the alternate mouse button and select Pane Options.

Comparison of Means

95.0% confidence interval for mean of Lote 1 ICarr: 48.6667 +/- 10.3423 [38.3244, 59.009]
 95.0% confidence interval for mean of Lote 2 ICarr: 45.3333 +/- 2.86844 [42.4649, 48.2018]
 95.0% confidence interval for the difference between the means
 assuming equal variances: 3.33333 +/- 6.92569 [-3.59236, 10.259]

t test to compare means

Null hypothesis: mean1 = mean2
 Alt. hypothesis: mean1 NE mean2
 assuming equal variances: t = 1.33631 P-value = 0.252401

The StatAdvisor

This option runs a t-test to compare the means of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each mean and for the difference between the means. Of particular interest is the confidence interval for the difference between the means, which extends from -3.59236 to 10.259. Since the interval contains the value 0.0, there is not a statistically significant difference between the means of the two samples at the 95.0% confidence level.

A t-test may also be used to test a specific hypothesis about the difference between the means of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine whether the difference between the two means equals 0.0 versus the alternative hypothesis that the difference does not equal 0.0. Since the computed P-value is not less than 0.05, we cannot reject the null hypothesis.

NOTE: these results assume that the variances of the two samples are equal. In this case, that assumption appears to be reasonable based on the results of an F-test to compare the standard deviations. You can see the results of that test by selecting Comparison of Standard Deviations from the Tabular Options menu.

Comparison of Standard Deviations

	Lote 1 ICarr	Lote 2 ICarr
Standard deviation	4.16333	1.1547
Variance	17.3333	1.33333
Df	2	2

Ratio of Variances = 13.0

95.0% Confidence Intervals

Standard deviation of Lote 1 ICarr: [2.16767,26.1654]
Standard deviation of Lote 2 ICarr: [0.601204,7.25699]
Ratio of Variances: [0.333333,507.0]

F-test to Compare Standard Deviations

Null hypothesis: $\sigma_1 = \sigma_2$
Alt. hypothesis: $\sigma_1 \neq \sigma_2$
F = 13.0 P-value = 0.142857

The StatAdvisor

This option runs an F-test to compare the variances of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each standard deviation and for the ratio of the variances. Of particular interest is the confidence interval for the ratio of the variances, which extends from 0.333333 to 507.0. Since the interval contains the value 1.0, there is not a statistically significant difference between the standard deviations of the two samples at the 95.0% confidence level.

An F-test may also be used to test a specific hypothesis about the standard deviations of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine whether the ratio of the standard deviations equals 1.0 versus the alternative hypothesis that the ratio does not equal 1.0. Since the computed P-value is not less than 0.05, we cannot reject the null hypothesis.

IMPORTANT NOTE: the F-tests and confidence intervals shown here depend on the samples having come from normal distributions. To test this assumption, select Summary Statistics from the list of Tabular Options and check the standardized skewness and standardized kurtosis values.

Two-Sample Comparison - Lote 1 IHausner & Lote 2 IHausner

Analysis Summary

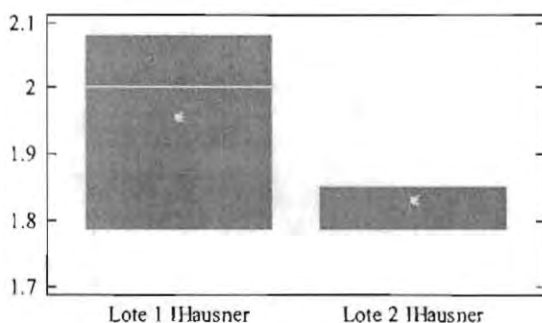
Sample 1: Lote 1 IHausner
Sample 2: Lote 2 IHausner

Sample 1: 3 values ranging from 1.7857 to 2.0833
Sample 2: 3 values ranging from 1.7857 to 1.8518

The StatAdvisor

This procedure is designed to compare two samples of data. It will calculate various statistics and graphs for each sample, and it will run several tests to determine whether there are statistically significant differences between the two samples.

Comparación de Índice de Hausner.



Summary Statistics

	Lote 1 I Hausner	Lote 2 I Hausner
Count	3	3
Average	1.95633	1.82977
Variance	0.0235715	0.0014564
Standard deviation	0.15353	0.0381629
Minimum	1.7857	1.7857
Maximum	2.0833	1.8518
Range	0.2976	0.0661
Std. skewness	-0.831801	-1.22474
Std. kurtosis		
Coeff. of variation	7.84786%	2.08567%

The StatAdvisor

This table shows summary statistics for the two samples of data. Other tabular options within this analysis can be used to test whether differences between the statistics from the two samples are statistically significant. Of particular interest here are the standardized skewness and standardized kurtosis, which can be used to determine whether the samples come from normal distributions. Values of these statistics outside the range of -2 to +2 indicate significant departures from normality, which would tend to invalidate the tests which compare the standard deviations. In this case, both standardized skewness values are within the range expected. To calculate the standardized kurtosis, press the alternate mouse button and select Pane Options.

Comparison of Means

95.0% confidence interval for mean of Lote 1 I Hausner: 1.95633 +/- 0.38139
[1.57494, 2.33772]
95.0% confidence interval for mean of Lote 2 I Hausner: 1.82977 +/- 0.0948018
[1.73496, 1.92457]
95.0% confidence interval for the difference between the means
assuming equal variances: 0.126567 +/- 0.253596 [-0.127029, 0.380163]

t test to compare means

Null hypothesis: mean1 = mean2
Alt. hypothesis: mean1 NE mean2
assuming equal variances: t = 1.38569 P-value = 0.238093

The StatAdvisor

This option runs a t-test to compare the means of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each mean and for the difference between the means. Of particular interest is the confidence interval for the difference between the means, which extends from -0.127029 to 0.380163. Since the interval contains the value 0.0, there is not a statistically significant difference between the means of the two samples at the 95.0% confidence level.

A t-test may also be used to test a specific hypothesis about the difference between the means of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine whether the difference between the two means equals 0.0 versus the alternative hypothesis that the difference does not equal 0.0. Since the computed P-value is not less than 0.05, we cannot reject the null hypothesis.

NOTE: these results assume that the variances of the two samples are equal. In this case, that assumption appears to be reasonable based on the results of an F-test to compare the standard deviations. You can see the results of that test by selecting Comparison of Standard Deviations from the Tabular Options menu.

Comparison of Standard Deviations

	Lote 1 IHauser	Lote 2 IHauser
Standard deviation	0.15353	0.0381629
Variance	0.0235715	0.0014564
Df	2	2

Ratio of Variances = 16.1847

95.0% Confidence Intervals

Standard deviation of Lote 1 IHauser: [0.0799368, 0.964897]

Standard deviation of Lote 2 IHauser: [0.0198698, 0.239843]

Ratio of Variances: [0.414994, 631.205]

F-test to Compare Standard Deviations

Null hypothesis: $\sigma_1 = \sigma_2$

Alt. hypothesis: $\sigma_1 \neq \sigma_2$

F = 16.1847 P-value = 0.116382

The StatAdvisor

This option runs an F-test to compare the variances of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each standard deviation and for the ratio of the variances. Of particular interest is the confidence interval for the ratio of the variances, which extends from 0.414994 to 631.205. Since the interval contains the value 1.0, there is not a statistically significant difference between the standard deviations of the two samples at the 95.0% confidence level.

An F-test may also be used to test a specific hypothesis about the standard deviations of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine whether the ratio of the standard deviations equals 1.0 versus the alternative hypothesis that the ratio does not equal 1.0. Since the computed P-value is not less than 0.05, we cannot reject the null hypothesis.

IMPORTANT NOTE: the F-tests and confidence intervals shown here depend on the samples having come from normal distributions. To test this assumption, select Summary Statistics from the list of Tabular Options and check the standardized skewness and standardized kurtosis values.

Two-Sample Comparison - Lote 1 K_F & Lote 2 K_F

Analysis Summary

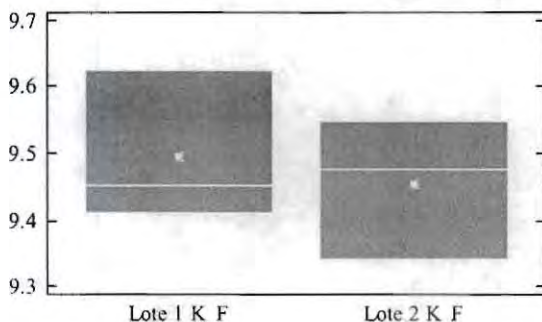
Sample 1: Lote 1 K_F
 Sample 2: Lote 2 K_F

Sample 1: 3 values ranging from 9.4105 to 9.6245
 Sample 2: 3 values ranging from 9.3408 to 9.5492

The StatAdvisor

 This procedure is designed to compare two samples of data. It will calculate various statistics and graphs for each sample, and it will run several tests to determine whether there are statistically significant differences between the two samples.

Comparación del % de Humedad por Karl-Fisher.



Summary Statistics

	Lote 1 K_F	Lote 2 K_F
Count	3	3
Average	9.4957	9.45537
Variance	0.0128747	0.01118
Standard deviation	0.113467	0.105736
Minimum	9.4105	9.3408
Maximum	9.6245	9.5492
Range	0.214	0.2084
Std. skewness	1.04216	-0.599952
Std. kurtosis		
Coeff. of variation	1.19493%	1.11826%

The StatAdvisor

 This table shows summary statistics for the two samples of data. Other tabular options within this analysis can be used to test whether differences between the statistics from the two samples are statistically significant. Of particular interest here are the standardized skewness and standardized kurtosis, which can be used to determine whether the samples come from normal distributions. Values of these statistics outside the range of -2 to +2 indicate significant departures from normality, which would tend to invalidate the tests which compare the standard deviations. In this case, both standardized skewness values are within the range expected. To calculate the standardized kurtosis, press the alternate mouse button and select Pane Options.

Comparison of Means

95.0% confidence interval for mean of Lote 1 K_F: 9.4957 +/- 0.281867 [9.21383, 9.77757]
 95.0% confidence interval for mean of Lote 2 K_F: 9.45537 +/- 0.262662 [9.1927, 9.71803]
 95.0% confidence interval for the difference between the means
 assuming equal variances: 0.0403333 +/- 0.248617 [-0.208283, 0.28895]

t test to compare means

Null hypothesis: mean1 = mean2
 Alt. hypothesis: mean1 NE mean2
 assuming equal variances: t = 0.450427 P-value = 0.675737

The StatAdvisor

This option runs a t-test to compare the means of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each mean and for the difference between the means. Of particular interest is the confidence interval for the difference between the means, which extends from -0.208283 to 0.28895. Since the interval contains the value 0.0, there is not a statistically significant difference between the means of the two samples at the 95.0% confidence level.

A t-test may also be used to test a specific hypothesis about the difference between the means of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine whether the difference between the two means equals 0.0 versus the alternative hypothesis that the difference does not equal 0.0. Since the computed P-value is not less than 0.05, we cannot reject the null hypothesis.

NOTE: these results assume that the variances of the two samples are equal. In this case, that assumption appears to be reasonable based on the results of an F-test to compare the standard deviations. You can see the results of that test by selecting Comparison of Standard Deviations from the Tabular Options menu.

Comparison of Standard Deviations

	Lote 1 K_F	Lote 2 K_F
Standard deviation	0.113467	0.105736
Variance	0.0128747	0.01118
Df	2	2

Ratio of Variances = 1.15158

95.0% Confidence Intervals

Standard deviation of Lote 1 K_F: [0.0590774, 0.713109]
 Standard deviation of Lote 2 K_F: [0.0550522, 0.664521]
 Ratio of Variances: [0.0295277, 44.9116]

F-test to Compare Standard Deviations

Null hypothesis: sigma1 = sigma2
 Alt. hypothesis: sigma1 NE sigma2
 F = 1.15158 P-value = 0.929549

The StatAdvisor

This option runs an F-test to compare the variances of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each standard deviation and for the ratio of the variances. Of particular interest is the confidence interval for the ratio of the variances, which extends from 0.0295277 to 44.9116. Since the interval contains the value 1.0, there is not a statistically significant difference between the standard deviations of the two samples at the 95.0% confidence level.

An F-test may also be used to test a specific hypothesis about the standard deviations of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine whether the ratio of the standard deviations equals 1.0 versus the

alternative hypothesis that the ratio does not equal 1.0. Since the computed P-value is not less than 0.05, we cannot reject the null hypothesis.

IMPORTANT NOTE: the F-tests and confidence intervals shown here depend on the samples having come from normal distributions. To test this assumption, select Summary Statistics from the list of Tabular Options and check the standardized skewness and standardized kurtosis values.

Two-Sample Comparison - Lote 1 Tbza & Lote 2 Tbza

Analysis Summary

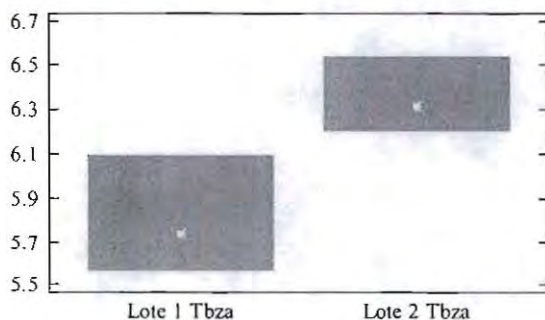
Sample 1: Lote 1 Tbza
Sample 2: Lote 2 Tbza

Sample 1: 3 values ranging from 5.55 to 6.1
Sample 2: 3 values ranging from 6.19 to 6.55

The StatAdvisor

This procedure is designed to compare two samples of data. It will calculate various statistics and graphs for each sample, and it will run several tests to determine whether there are statistically significant differences between the two samples.

Comparación del % de Humedad por Termobalanza.



Summary Statistics

	Lote 1 Tbza	Lote 2 Tbza
Count	3	3
Average	5.73667	6.31333
Variance	0.0990333	0.0420333
Standard deviation	0.314696	0.20502
Minimum	5.55	6.19
Maximum	6.1	6.55
Range	0.55	0.36
Std. skewness	1.22335	1.22147
Std. kurtosis		
Coeff. of variation	5.48569%	3.24742%

The StatAdvisor

This table shows summary statistics for the two samples of data. Other tabular options within this analysis can be used to test whether differences between the statistics from the two samples are statistically significant. Of particular interest here are the standardized skewness and standardized kurtosis, which can be used to determine whether the samples come from normal distributions. Values of these statistics outside the range of -2 to +2 indicate significant departures from normality, which would tend to invalidate the tests which compare the standard deviations. In this case, both standardized skewness values are within the range expected. To calculate the standardized kurtosis, press the alternate mouse button and select Pane Options.

Comparison of Means

95.0% confidence interval for mean of Lote 1 Tbza: 5.73667 +/- 0.781747 [4.95492,6.51841]
 95.0% confidence interval for mean of Lote 2 Tbza: 6.31333 +/- 0.509299 [5.80403,6.82263]
 95.0% confidence interval for the difference between the means
 assuming equal variances: -0.576667 +/- 0.602063 [-1.17873,0.0253964]

t test to compare means

Null hypothesis: mean1 = mean2
 Alt. hypothesis: mean1 NE mean2
 assuming equal variances: t = -2.65934 P-value = 0.0564287

The StatAdvisor

This option runs a t-test to compare the means of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each mean and for the difference between the means. Of particular interest is the confidence interval for the difference between the means, which extends from -1.17873 to 0.0253964. Since the interval contains the value 0.0, there is not a statistically significant difference between the means of the two samples at the 95.0% confidence level.

A t-test may also be used to test a specific hypothesis about the difference between the means of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine whether the difference between the two means equals 0.0 versus the alternative hypothesis that the difference does not equal 0.0. Since the computed P-value is not less than 0.05, we cannot reject the null hypothesis.

NOTE: these results assume that the variances of the two samples are equal. In this case, that assumption appears to be reasonable based on the results of an F-test to compare the standard deviations. You can see the results of that test by selecting Comparison of Standard Deviations from the Tabular Options menu.

Comparison of Standard Deviations

	Lote 1 Tbza	Lote 2 Tbza
Standard deviation	0.314696	0.20502
Variance	0.0990333	0.0420333
Df	2	2

Ratio of Variances = 2.35607

95.0% Confidence Intervals

Standard deviation of Lote 1 Tbza: [0.163849,1.97778]
 Standard deviation of Lote 2 Tbza: [0.106746,1.2885]
 Ratio of Variances: [0.060412,91.8866]

F-test to Compare Standard Deviations

Null hypothesis: sigma1 = sigma2
 Alt. hypothesis: sigma1 NE sigma2
 F = 2.35607 P-value = 0.595936

The StatAdvisor

This option runs an F-test to compare the variances of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each standard deviation and for the ratio of the variances. Of particular interest is the confidence interval for the ratio of the variances, which extends from 0.060412 to 91.8866. Since the interval contains the value 1.0, there is not a statistically significant difference between the standard deviations of the two samples at the 95.0% confidence level.

An F-test may also be used to test a specific hypothesis about the standard deviations of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine whether the ratio of the standard deviations equals 1.0 versus the alternative hypothesis that the ratio does not equal 1.0. Since the computed P-value is not less than 0.05, we cannot reject the null hypothesis.

IMPORTANT NOTE: the F-tests and confidence intervals shown here depend on the samples having come from normal distributions. To test this assumption, select Summary Statistics from the list of Tabular Options and check the standardized skewness and standardized kurtosis values.

Two-Sample Comparison - Lote 1 Cte. Vel. Dis. Int. & Lote 2 Cte. Vel. Dis. Int.

Analysis Summary

Sample 1: Lote 1 Cte. Vel. Dis. Int.

Sample 2: Lote 2 Cte. Vel. Dis. Int.

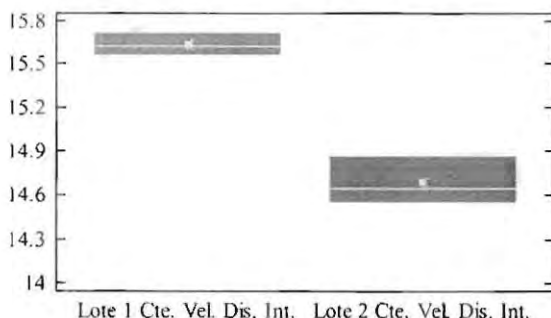
Sample 1: 3 values ranging from 15.5619 to 15.7203

Sample 2: 3 values ranging from 14.5449 to 14.8698

The StatAdvisor

This procedure is designed to compare two samples of data. It will calculate various statistics and graphs for each sample, and it will run several tests to determine whether there are statistically significant differences between the two samples.

Comparación de Ctes. Vel. Dis. Int.



Summary Statistics

Sample 1: Lote 1 Cte. Vel. Dis. Int.

Sample 2: Lote 2 Cte. Vel. Dis. Int.

	Sample 1	Sample 2
Count	3	3
Average	15.6339	14.6835
Variance	0.00642816	0.0280965
Standard deviation	0.0801758	0.16762
Minimum	15.5619	14.5449
Maximum	15.7203	14.8698
Range	0.1584	0.3249
Std. skewness	0.553065	0.832174
Std. kurtosis		

The StatAdvisor

This table shows summary statistics for the two samples of data. Other tabular options within this analysis can be used to test whether differences between the statistics from the two samples are statistically significant. Of particular interest here are the standardized skewness and standardized kurtosis, which can be used to determine whether the samples come from normal distributions. Values of these statistics outside the range of -2 to +2 indicate significant departures from normality, which would tend to invalidate the tests which compare the standard deviations. In this case, both standardized skewness values are within the range expected. To calculate the standardized kurtosis, press the alternate mouse button and select Pane Options.

Comparison of Means

95.0% confidence interval for mean of Lote 1 Cte. Vel. Dis. Int.: 15.6339 +/- 0.199168
[15.4347, 15.8331]
95.0% confidence interval for mean of Lote 2 Cte. Vel. Dis. Int.: 14.6835 +/- 0.416391
[14.2671, 15.0999]
95.0% confidence interval for the difference between the means
assuming equal variances: 0.9504 +/- 0.297848 [0.652552, 1.24825]

t test to compare means

Null hypothesis: mean1 = mean2
Alt. hypothesis: mean1 NE mean2
assuming equal variances: t = 8.85936 P-value = 0.000896436

The StatAdvisor

This option runs a t-test to compare the means of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each mean and for the difference between the means. Of particular interest is the confidence interval for the difference between the means, which extends from 0.652552 to 1.24825. Since the interval does not contain the value 0.0, there is a statistically significant difference between the means of the two samples at the 95.0% confidence level.

A t-test may also be used to test a specific hypothesis about the difference between the means of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine whether the difference between the two means equals 0.0 versus the alternative hypothesis that the difference does not equal 0.0. Since the computed P-value is less than 0.05, we can reject the null hypothesis in favor of the alternative.

NOTE: these results assume that the variances of the two samples are equal. In this case, that assumption appears to be reasonable based on the results of an F-test to compare the standard deviations. You can see the results of that test by selecting Comparison of Standard Deviations from the Tabular Options menu.

Comparison of Standard Deviations

Sample 1: Lote 1 Cte. Vel. Dis. Int.
Sample 2: Lote 2 Cte. Vel. Dis. Int.

	Sample 1	Sample 2
Standard deviation	0.0801758	0.16762
Variance	0.00642816	0.0280965
Df	2	2

Ratio of Variances = 0.228789

95.0% Confidence Intervals

Standard deviation of Lote 1 Cte. Vel. Dis. Int.: [0.0417442,0.503884]

Standard deviation of Lote 2 Cte. Vel. Dis. Int.: [0.0872727,1.05345]

Ratio of Variances: [0.00586638,8.92277]

F-test to Compare Standard Deviations

Null hypothesis: $\sigma_1 = \sigma_2$

Alt. hypothesis: $\sigma_1 \neq \sigma_2$

F = 0.228789 P-value = 0.372381

The StatAdvisor

This option runs an F-test to compare the variances of the two samples. It also constructs confidence intervals or bounds for each standard deviation and for the ratio of the variances. Of particular interest is the confidence interval for the ratio of the variances, which extends from 0.00586638 to 8.92277. Since the interval contains the value 1.0, there is not a statistically significant difference between the standard deviations of the two samples at the 95.0% confidence level.

An F-test may also be used to test a specific hypothesis about the standard deviations of the populations from which the two samples come. In this case, the test has been constructed to determine whether the ratio of the standard deviations equals 1.0 versus the alternative hypothesis that the ratio does not equal 1.0. Since the computed P-value is not less than 0.05, we cannot reject the null hypothesis.

IMPORTANT NOTE: the F-tests and confidence intervals shown here depend on the samples having come from normal distributions. To test this assumption, select Summary Statistics from the list of Tabular Options and check the standardized skewness and standardized kurtosis values.