

 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

INFORME DE INVESTIGACIÓN

EVALUACIÓN DE LOS PARAMETROS DE FORMULACIÓN
APLICANDO EL DISEÑO DE EXPERIMENTOS PARA EL DESARROLLO DE UNA
LACA CON ACTIVIDAD ANTIMICÓTICA

INFORME
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

NOMBRE DEL ALUMNO
HERNÁNDEZ GARCÍA ERNESTINA





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

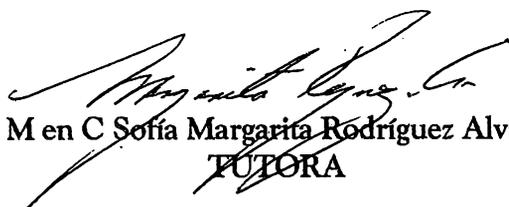
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INFORME DE INVESTIGACIÓN

EVALUACIÓN DE LOS PARAMETROS DE FORMULACIÓN APLICANDO EL DISEÑO DE EXPERIMENTOS PARA EL DESARROLLO DE UNA LACA CON ACTIVIDAD ANTIMICÓTICA


M en C Sofia Margarita Rodriguez Alvarado
TUTORA


QFB Ernestina Hernandez Garcia
SUSTENTANTE
UNAM

Objetivos Planteados:

- Desarrollar una Forma Farmacéutica en Laca, que contenga dos principios activos, un agente antimicótico y un agente queratolítico y sea útil para el tratamiento de la onicomiosis.
- Aplicar el Diseño Experimentos (Modelo Simplex) para determinar las condiciones óptimas de la formulación (proporción de disolventes del vehículo) y determinar a su vez, los factores que impactan en el desarrollo de una forma farmacéutica en laca.
- Establecer los criterios para la selección de la mejor formulación; que servirán de base para las especificaciones del producto terminado.

Justificación

Las dermatofitosis o comúnmente llamadas tiñas, son un conjunto de micosis superficiales que afectan la piel y sus anexos (uñas y pelos); son causadas por un grupo de hongos parásitos de la queratina denominados **DERMATOFITOS**, y que excepcionalmente invaden tejidos profundos.

Los hongos o dermatofitosis en los pies son muy frecuentes en climas húmedos, lo cual genera las condiciones óptimas para que estos microorganismos puedan parasitar la piel de las personas que no secan adecuadamente sus pies después del baño o usan zapatos cerrados o tenis constantemente (provocando el aumento de la humedad).

Estos padecimientos se complican cuando dichos hongos alcanzan y colonizan las uñas (onicomiosis), porque los tratamientos son mas prolongados. Para favorecer la recuperación se sugiere que se mantengan los pies secos, bien ventilados, realizar cambio frecuente de calcetines y el uso de talcos que controlen la humedad y evitar así la presencia o el incremento de la infección, todas estas recomendaciones deben complementarse con un tratamiento para la eliminación del hongo.

La tiña de las uñas (onicomiosis), es una micosis muy frecuente en nuestro país, ya que ocupa el segundo lugar entre todas las dermatofitosis después de la tiña de los pies.

Entre los productos farmacéuticos tópicos, usados para el tratamiento de estas enfermedades, podemos mencionar los polvos en aerosol, cremas, geles o talcos que contienen un agente antimicótico (Ketoconazol, Ácido Undecilénico, Tolnaftato, Miconazol, etc.).

El inconveniente que presentan estos productos, es que al aplicarse, siempre se requiere del uso de un calzado ventilado, para permitir que el producto tenga contacto con la piel o uñas lesionadas; de esta manera se presente el efecto terapéutico y el tratamiento sea eficaz. De lo contrario, si se usan calcetines y zapatos cerrados los tratamientos suelen ser más prolongado y costosos.

El Ketoconazol es un derivado del Imidazol, que ejerce una acción antimicótica de amplio espectro en numerosas infecciones micóticas superficiales y sistémicas; del cual se tiene evidencia de su eficacia para el tratamiento de estas enfermedades. Un requisito para favorecer la disolución del Ketoconazol en el vehículo de la forma farmacéutica, es que se requiere un medio ácido, ya este principio activo presenta 2 valores de $pK_a = 2.94$ y 6.51 . Por su parte el Ácido Salicílico es un queratolítico que se emplea para tratar múltiples erupciones hiperqueratóticas y con descamación, como las que se observan con frecuencia en los casos de onicomiosis.

En el presente trabajo se desea desarrollar un producto farmacéutico en forma de laca para el tratamiento de la onicomicosis, que contenga Ketoconazol como agente antimicótico y Ácido Salicílico cuya función es que proporcionara el medio ácido para la dilución del Ketoconazol y favorezca su penetración a través del lecho ungueal por su actividad queratolítica. Este producto deberá cumplir también con los siguientes requisitos: sea estable, de bajo costo y no presente los inconvenientes señalados para los productos administrados por vía tópica y oral; es decir, debe permitir que el principio activo permanezca en contacto con la uña afectada, ejerza su efecto terapéutico y no presente efectos secundarios, como los derivados de la administración prolongada por vía oral de Ketoconazol (daño hepático).

Introducción

Uñas

Las uñas son placas corneas, translúcidas, localizadas en la superficie dorsal de las falanges distales; cumple una acción de protección y son auxiliares en la manipulación de objetos. Presentan dos bordes laterales, un límite distal, denominado borde libre y un borde posterior en el cual existe un segmento de una circunferencia de color opalino, que recibe el nombre de lúnula y que representa la parte visible de la matriz ungueal. Esta se encuentra recubierta parcialmente por un repliegue cutáneo, que recibe el nombre de cutícula (ver Fig.1).

En la matriz ungueal, las células epiteliales se multiplican y se queratinizan, desplazándose en forma continua hacia delante y reposando sobre el lecho ungueal el cual está formado por una porción modificada de la dermis. La parte más proximal de la matriz forma las placas superficiales de la placa ungueal, mientras que la porción distal da origen a las capas más profundas de la uña.

La uña al igual que el pelo, tiene una composición proteica. Su principal componente es un α queratina dura u "oniquia"; proteína rica en azufre (5% del peso molecular), cistina (12% del peso molecular) y arginina (8% del peso molecular).

La uña contiene de 7 a 8% de agua, comportándose como una membrana microporosa. Además tiene lípidos: ácidos grasos saturados e insaturados (ácido oleico), colesterol y fosfolípidos. Contiene: calcio (0.1 a 0.2% del peso molecular) y hierro (200 μ g/g en adultos).

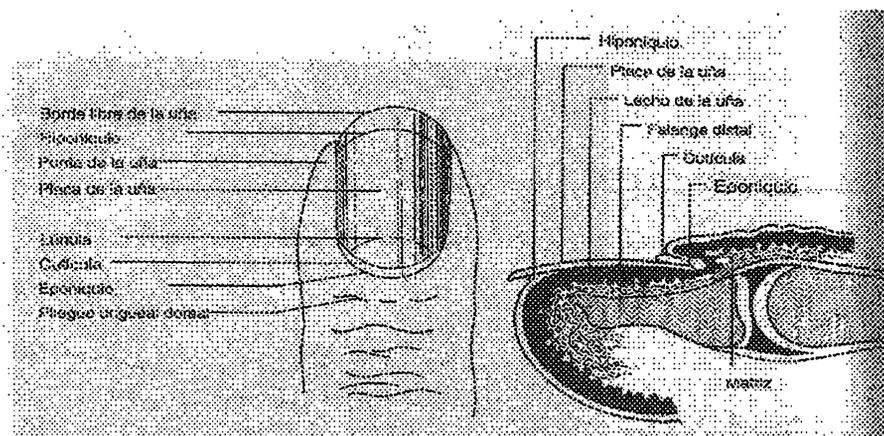


Fig.1 Izquierda. Principales características de la uña. Derecha. Corte longitudinal a través de la placa de la matriz de la uña.

Dermatofitosis

La tiña es un padecimiento común en México, se encuentra entre la 10 dermatosis más frecuentes de la consulta dermatológica general, y en áreas tropicales de nuestro país, llega a ocupar uno de los 3 primeros lugares estadísticos. Es importante el reconocimiento de ellos para evitar los focos de diseminación, esto cobra mayor importancia en ciertos grupos o sectores, como deportistas, soldados, escolares, etc., que pueden propagar la enfermedad por el uso en común de baños, o por fomites como toallas, etc.

Frecuencia en México				
Tiña de:	1952 (%)	1979 (%)	1991 (%)	2000 (%)
Cabeza	53.7	3.8	2.6	1.8
cuerpo	19.6	19.3	16.4	14.5
pies	17.5	48.0	51.3	53.0
ingle	0.00	12.6	6.4	5.6
uñas	9.2	16.0	23.1	25.1

Tiña de las uñas o *Tinea unguium*

Es una dermatofitosis que afecta las uñas de los pies y manos, es causada generalmente por especies del género *Trichophyton* entre los más aislados encontramos *T. rubrum* (85%), *T. mentagrophytes* (10%) y excepcionalmente por especies de *Microsporium* y *Epidermophyton*, como por ejemplo *M. gypseum* y *M. canis*.

Aspectos epidemiológicos

Son padecimientos ubicuos, que se inician casi siempre por auto inoculación a partir de tiñas crónicas de los pies, manos e ingles; de manera que las esporas o filamentos se depositan entre el borde de las uñas, e inician la digestión de la queratina entre la base de la uña y la uña misma, avanzando con dirección hacia la matriz ungueal, hasta que las uñas se vuelven opacas, amarillentas, quebradizas, polvosas y se pierde la consistencia del borde.

Es importante citar que el paciente libera gran cantidad de polvo de uñas, que se encuentra parasitado con esporas, lo que genera un foco de diseminación ya que se depositan con gran facilidad en zapatos, calcetines, y el suelo de baños y piscinas, donde las esporas pueden mantenerse viables por mucho tiempo.

Son propias de los adultos y raramente se observa en niños, en estos últimos se genera cuando tienen la costumbre de usar constantemente zapatos cerrados y/o de plástico. Es importante que el número de reportes de onicomicosis en niños cada vez es más frecuente, incluso en niños menores de tres años. La tiña de las uñas se presenta en cualquier sexo, y es ligeramente predominante el masculino sobre el femenino en relación 2:1.

Los factores predisponentes de más importancia son:

- La existencia de una tiña previa.
- El uso de zapatos cerrados y de plástico.

La tiña de las uñas es un padecimiento frecuente, afecta en mayor proporción las uñas de los pies (90%), y las manos (10%); contrario a lo que sucede en la candidosis.

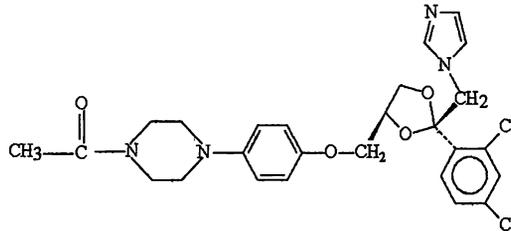
Tratamiento

Una vez que se presenta la infección, ésta debe ser atendida. Existen en el mercado bastantes productos antimicóticos para el tratamiento de la dermatofitosis y onicomicosis; pero

para mejorar la eficacia, se requiere de la terapia conjunta tanto por vía oral como tópica (efecto local).

El tratamiento más eficaz contra la onicomicosis es a base de un producto que permita tener mayor contacto del principio activo en la zona afectada. El Ketoconazol es una sustancia que ha demostrado muy buenos resultados antifúngicos, por su amplio espectro contra los hongos, pues tiene la capacidad de modificar la membrana celular del hongo para destruirlo.

Ketoconazol



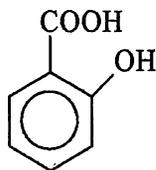
Indicaciones Terapéuticas

Los productos tópicos, está indicada su aplicación para el tratamiento de infecciones por dermatofitos en piel y mucosas, tales como: candidiasis vaginal, tiñas, pitiriasis versicolor, micosis de piel, pelo, uñas, causadas por *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis* y *Epidermophyton floccosum*.

Farmacocinética y farmacodinamia en humanos

- **Mecanismo de acción:** Como otros isoimidazoles, el Ketoconazol es un antimicótico de amplio espectro; inhibe al sistema de la citocromo oxidasa que causa la 14 desmetilación del lanosterol, que es el precursor del ergosterol y por lo tanto interfiere con la síntesis del este indispensable componente de las membrana celular fúngica, trayendo como consecuencia la inhibición del crecimiento y la división celular, alterando también la permeabilidad de las membranas. El Ketoconazol es más activo durante la fase de crecimiento del hongo; presentando un efecto fungistático. Dicho mecanismo es específico contra los hongos, pues en la permeabilidad de las membranas celulares animales no tiene ninguna acción, debido a que no contienen ergosterol. Actúa eficazmente contra una amplia variedad de dermatofitos, levaduras, hongos dimorfos, hongos diversos, eumicetos, actinomicetos y ficomicetos.
- Posterior a su aplicación tópica, el Ketoconazol no se observan niveles hemáticos detectables al no presentar absorción a través de la piel y las mucosas.

Ácido Salicílico



Indicaciones Terapéuticas

Es útil para el tratamiento de verrugas vulgares, verrugas plantares y callosidades. El Ácido Salicílico en aplicación tópica posee propiedades queratolíticas, al producir descamación y solubilizando el cemento intercelular que une a las escamas del estrato córneo. Es un ácido orgánico, derivado de los salicilatos que tiene acción queratolítica, ablanda y provoca la caída de las capas córneas de la epidermis; disuelve y desintegra los tapones de queratina que tapan los poros.

Farmacocinética y Farmacodinamia en humanos

El ácido salicílico es absorbido percutáneamente, pero la toxicidad sistémica es improbable con el uso tópico normal. Las cantidades de ácido salicílico que se absorben son mínimas y no detectables por los procedimientos usuales.

En el hombre, el 65-85% de la dosis administrada se absorbe. La tasa de absorción del ácido salicílico depende del grado de hidratación de la piel, de la frecuencia en el número de aplicaciones del medicamento y si la lesión se encuentra ocluida o no. Dada la acción queratolítica del producto, no debe aplicarse conjuntamente con otro queratolítico.

Soluciones no acuosas

Las soluciones no acuosas se clasifican como:

- Soluciones alcohólicas o hidroalcohólicas (elixir y esencias),
- Soluciones etereas (colodiones)
- Soluciones de glicerina (glicerinas)
- Soluciones oleaginosas (linimentos, oleovitaminas, y gotas para el dolor dental)
- Inhalaciones o inhalantes

Colodiones

Los colodiones son preparaciones líquidas que contienen piroxilina (una nitrocelulosa) en una mezcla de éter y etanol. Estas preparaciones se aplican a la piel mediante un cepillo blando o un aplicador y dejan una película de piroxilina en la superficie de la piel después de la evaporación de los solventes. El colodión USP y el colodión flexible USP son agentes protectores de heridas menores que repelen el agua. El colodión se torna flexible por el agregado de aceite de ricino y alcanfor que actúan como agentes plastificantes. El colodión se ha utilizado para reducir o contrarrestar los efectos secundarios del tratamiento de las queratosis solares. La nitrocelulosa presente en el colodión, es el componente principal de las lacas para las uñas.

La preparación de una forma farmacéutica que contenga Ketoconazol, Ácido Salicílico y Colodión flexible vuelve al producto viscoso, facilitando su aplicación a la uña afectada, de manera que no toque al tejido adyacente sano, proporciona un secado rápido, con la formación de una capa oclusiva que hidrata a la uña, promoviendo una actividad queratolítica.

Los ingredientes de las lacas para las uñas generalmente son los siguientes:

- Formadores de película (Colodión o Colodión Flexible)
- Plastificantes (Alcanfor y Aceite de Ricino)
- Disolventes (de alto, medio y bajo puntos de ebullición)
- Diluentes

Durante nuestro estudio determinamos cual es la proporción o mezcla adecuada de los disolventes (de alto, medio y bajo puntos de ebullición) que constituyen nuestra formulación, ya que de ellos depende en gran medida, el cumplimiento con los requisitos y las características establecidas para una laca. La correcta selección de los disolventes y su proporción es muy importante por las siguientes razones:

1. Disolventes de bajo punto de ebullición proporcionan movilidad al producto y permiten que la película se extienda y seque rápidamente, en exceso la uña no se humedece y la extensión es desigual.
2. Disolventes de elevada temperatura de ebullición son viscosos, dan cuerpo a la laca y dejan tiempo para la formación de la película y favorecen una fluidez uniforme. En exceso retrasan el tiempo de secado y el endurecimiento.
3. El secado rápido de una película provoca la floración o eflorescencia, en atmósfera húmeda.

4. La evaporación superficial de la película gruesa, origina capas subyacentes blandas que se contraen.
5. La evaporación selectiva de una parte de la mezcla de disolventes cambia la composición del líquido remanente, afecta las propiedades disolventes y origina precipitación de las sustancias sólidas, observando falta de uniformidad

Diseño de Experimentos

Se puede definir como un plan para analizar datos y obtener conclusiones útiles y relevantes de ellos (generar conocimiento).

Al aplicar Diseño de Experimentos en el desarrollo de una formulación, se realiza una serie de pruebas en las cuales se inducen cambios deliberados en las variables de entrada de un proceso o sistema, de manera que sea posible observar o identificar las causas de los cambios en la respuesta de salida (Y).

El objetivo de un experimento con Diseño Simplex Lattice es encontrar un modelo para la respuesta "Y", en términos de proporciones de la mezcla.

El método tipo tamiz tiene dos características claves:

1. Las propiedades o respuestas son medidas en los puntos de la composición del arreglo.
2. Las ecuaciones polinomiales resultantes de aplicar el modelo propuesto, tienen una correspondencia especial con los puntos del arreglo que son usados para representar la respuesta.

Los polinomiales son funciones simples de las respuestas medidas, en los puntos del arreglo. Las gráficas facilitan los cálculos asociados con las varianzas de los valores predichos y con pruebas de adecuabilidad del modelo.

Un buen modelo Simplex debe cumplir con las siguientes características:

- Los puntos experimentales, deben estar uniformemente distribuidos en toda la región experimental (Simplex).
- Proporcionar una buena estimación (varianza pequeña) de los coeficientes (bs'), de las ecuaciones.
- Poder estimar en forma adecuada el error experimental.
- Poder medir la bondad de ajuste del modelo, a los datos experimentales.

Por lo antes descrito, este tipo de Diseño de Experimentos es útil en el desarrollo de Formas Farmacéuticas ya que se cumplen las siguientes condiciones:

- La respuesta depende de la proporción de los componentes.
- Las variables de control no son independientes:

$$0.0 \leq X_i \leq 1.0$$

$$\sum_{i=1}^q X_i = 1.0$$

Entonces

$$X_q = 1.0 - \sum_{i=1}^{q-1} X_i$$

- Los puntos experimentales cubren el espacio experimental máximo.
- Es posible estimar el error y la bondad de ajuste.

Parte Experimental

Para llevar a cabo el desarrollo de la **LACA ANTIMICÓTICA** se procederá de la siguiente manera:

ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN

CARACTERIZACION DEL PRINCIPIO ACTIVO

Ketoconazol

CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN
Físicas	Polvo blanco o ligeramente amarillo
Peso Molecular	531.44
Punto de Fusión	148-152° C
pka	2.94 y 6.51
Solubilidad	Muy soluble en cloruro de metileno Muy soluble en cloroformo Soluble en metanol Soluble en acetato de butilo Soluble en acetato de amilo Ligeramente soluble en alcohol isopropílico y acetato de etilo Muy ligeramente soluble en metanol y éter Casi insoluble en agua

Ácido Salicílico

CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN
Físicas	Polvo cristalino de color blanco o incoloro.
Peso Molecular	138.1
Punto de Fusión	158-161° C
pka	3.0 y 13.4
Solubilidad	Ligeramente soluble en agua Muy soluble en etanol y en éter Muy soluble en alcohol isopropílico Soluble en alcohol n- butílico Soluble en acetato de etilo Ligeramente soluble Escasamente soluble en cloroformo.

ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD DE EXCIPIENTES

Se debe llevar a cabo un estudio exhaustivo de compatibilidad de los principio activo con los excipientes que se utilizarán en la formulación de su producto.

- Determinación de los productos de degradación del principio

Para ello se someterá 10 mg de los principios activos a condiciones: ácidas con H₂SO₄ (7N), condiciones básicas con NaOH (7N), condiciones de oxidación (H₂O₂ 30%). El tiempo de exposición del principio activo a estas condiciones son 1-8días. No se evaluó el efecto que tiene la ausencia o presencia de luz sobre los principios activos, ya que se sabe de acuerdo con la información bibliográfica, que ambos productos son fotosensibles.

Utilizando como herramienta la cromatografía de capa fina (ccf), se determinara si existen productos de degradación en las diferentes condiciones de exposición. Es necesario para dicha determinación, diseñar el sistema de elución adecuado para el principio activo.

Posteriormente basándose en los resultados de las ccf y la revisión bibliográfica, se podrá determinar cual es la compatibilidad de excipientes para el desarrollo de la formulación estable.

DESARROLLO DE LA FORMA FARMACEUTICA

PROCEDIMIENTO DE FABRICACION

MATERIAL Y EQUIPO:

- 10 Frascos de conserva limpios y con tapa o vasos de precipitados de 250 ml
- 5 vasos de precipitados de 100 ml
- Espátula de acero inoxidable con mango de madera
- Espátula de cromo-niquel
- parrilla eléctrica y agitador magnético
- agitador de vidrio
- 2 probetas graduadas de 10 ml
- 1 probeta graduada de 25 ml
- 1 probeta graduada de 50 ml
- 1 probeta graduada de 100 ml
- 1 pipeta graduada de 1 ml
- Propipeta
- Cronómetro
- Balanza analítica
- Viscosímetro Brookfield
- papel pH o potenciómetro
- 10 Porta objetos

SEGURIDAD:

El personal involucrado en la manufactura y control de la Laca Antimicótica debe portar bata blanca limpia y cerrada, así como cofia cubre bocas y guantes desechables. No debe portar ningún tipo de joyería ni cosmético. El personal que opera el equipo que se requiere para este proceso, deberá observar cuidadosamente las indicaciones de seguridad del equipo.

PROCEDIMIENTO:

Surtido y pesado de materias primas

1. Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas
2. Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas requeridas; así como la aprobación de las mismas.
3. Verificar cada una de las pesadas de las materias primas requeridas. El colodión deberá ser adicionado en el frasco o vaso de precipita donde se realizara la disolución de todos los componente; se puede determinar su peso en base al valor referido de peso específico y el volumen necesario en la formulación (Peso específico = 0.786g/ml)
4. Identificar cada una de las materias primas pesadas y trasladar las materias primas una vez que se ha inspeccionado el cubículo de trabajo.
5. Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas una vez terminado el trabajo en esta área.

Manufactura de la laca

1. Verificar el orden y limpieza del cubículo de trabajo.
2. Se realizarán los experimentos de acuerdo con los resultados de la aleatorización de los experimentos (ver tabla de Diseño de Experimentos de las formulaciones 1 y 2).
3. Identificar cada uno de los frascos o vasos de precipitados, indicando la formulación correspondiente.
4. Al frasco o vaso de precipitados donde se peso el colodión, introducir un agitador magnético y colocarlo en la parrilla, iniciar la agitación sin proporcionar calentamiento.
5. En primer lugar, adicionar los agentes antioxidantes.
6. Posteriormente se adicionara a esta mezcla el Ácido Salicílico hasta completa disolución.
7. Medir y adicionar a la mezcla los diferentes disolventes de prueba de acuerdo con la tabla de experimentación señalada en la parte de Diseño de Experimentos y continuar la agitación hasta la completa disolución de los componentes.

8. Una vez formada una mezcla homogénea, adicionar el Ketoconazol y agitar hasta su completa disolución.
9. Al finalizar este periodo de tiempo evaluar las características de calidad de cada uno de los lotes fabricados.
10. Conservar el producto en ausencia de luz, a temperatura ambiente, en un lugar fresco y seco.

A continuación se describen las especificaciones establecidas para este producto y las metodologías para determinar las variables de respuesta.

DETERMINACIONES:

TAMAÑO ESTANDAR DEL LOTE: 100 ml.

DESCRIPCÓN: Líquido incoloro, transparente, sin presencia de precipitados y con olor característico.

Evaluaciones	Laca Antimicótica
Descripción	Líquido incoloro, transparente, sin presencia de precipitados y con olor característico.
Tiempo de secado	< a 2 min
Adherencia	Buena a Excelente
Forma de la película	Uniforme
Eflorescencia	Negativo
pH	6.0 a 7.0
Viscosidad	300-400cps

Requisitos de una laca de uñas

- Ser inocua a la piel y a las uñas
- Debe aplicarse fácil y cómodamente
- Debe ser estable durante su almacenamiento en cuanto a la homogeneidad, separación, sedimentación, color e interacción de ingredientes
- Debe proporcionar una película con características satisfactorias

Características satisfactorias de la película

- Espesor uniforme, exigiendo una viscosidad adecuada de la laca, ni demasiado fina ni demasiado gruesa de la laca, y buenas propiedades de fluidez y mojado.
- Color uniforme.
- Buen brillo que dependen de la superficie lisa y de las propiedades del medio
- Buena adhesión a la uña
- Profilaxis suficiente para evitar fragilidad y grietas
- Superficie dura, no pegajosa, resistente al impacto a rasguños, que no se adhiera a otras superficies o deje color en tejidos.
- Propiedades satisfactorias de secado; tiempo de secado de 1 a 2 minutos sin desarrollar eflorescencia, aún en atmósferas húmedas.
- Mantenimiento de estas propiedades por lo menos durante una semana.

Determinación del Tiempo de secado

1. Lavar y secar perfectamente un porta objetos.
2. Identificar con el número de experimento y la fecha en que se realiza la evaluación.
3. Colocar en un extremo del porta objetos aproximadamente 0.1 - 0.3 ml de la laca problema, con otro porta objetos que se encuentra inclinado sobre la muestra deslizarlo para distribuirlo sobre el primero y formar una película uniforme.
4. Con un cronómetro medir el tiempo que tarda la película en secar, verificándolo mediante el tacto.
- 5.

Evaluación de eflorescencia y forma de la película

1. Con la muestra obtenida de la determinación del tiempo de secado, inspeccionar las características de la superficie de la película; estas deberán ser: uniforme, transparentes y/ o con brillo (eflorescencia negativa).
2. En caso de presentar franjas o rayas de color blanquecino sobre la superficie del porta objetos, esto indicará que se presentó el fenómeno de eflorescencia.
3. Otro fenómeno que se puede presentar, es la contracción de la película (No Uniformidad).
4. Registrar los resultados de acuerdo con la escala de valores.

Eflorescencia	Puntuación
Positiva	1
Negativa	0

Determinación de adherencia

1. Posteriormente a la determinación del tiempo de secado, conservar las muestras de los porta objetos a temperatura ambiente, durante 24 h.
2. Concluido este periodo de tiempo, sobre una superficie plana poner los porta objetos y encima de ellos colocar perfectamente un trozo de cinta adhesiva.
3. Esperar 5 minutos y retirar la cinta.
4. El resultado se reportara de la siguiente manera:

Adherencia	Perdida de la película (%)	Puntuación
Excelente	0- 10	4
Buena	11-20	3
Regular	21-30	2
Mala	mayor de 30	1

PLANTEAMIENTO DEL DISEÑO DE EXPERIMENTOS

El Diseño Tamiz es un arreglo que consta de una serie de puntos uniformemente distribuidos en un Simplex (región experimental). Con el Diseño de Experimentos (Modelo Simplex Lattice), se pretende determinar cuales son las proporciones de los disolventes que constituyen la formulación y finalmente se podrá seleccionar la formulación óptima.

El procedimiento para el desarrollo de un experimento Simplex Lattice de Q componentes consta de los siguientes pasos:

1. Definir el número de componentes (q).
2. Definir el orden del modelo (m).
3. Definir el número de experimentos (n).
4. Determinar las proporciones de las mezclas.
5. Elaborar la tabla de experimentos, incluyendo puntos de prueba.
6. ALEATORIZAR LOS EXPERIMENTOS.
7. Realizar TODOS los experimentos.
8. Calcular los coeficientes de la ecuación.
9. Calcular la bondad de ajuste y seleccionar el modelo más adecuado.
10. Construir la superficie de respuesta.

De acuerdo con lo antes expuesto, se aplica para el desarrollo de nuestra formulación un Diseño Simplex Lattice:

Formulación 1: Cúbico Completo para 4 componentes (q = 4), realizando 20 experimentos (n = 20), donde el orden del modelos es 3 (m = 3).

Formulación 2: Cúbico especial para 3 componentes (q = 3), realizando 10 experimentos (n = 10), donde el orden del modelos es 2 (m = 2).

FORMULACIÓN 1:

INGREDIENTES	para un lote de 100 ml
Ketoconazol	2.000 g
BHT	0.066 g
Galato de propilo	0.040 g
EDTA, sódico	0.030 g
Colodión	30.00 ml
Acetato de Etílo*	X_1
Acetato de Butílo*	X_2
Alcohol Isopropílico*	X_3
Alcohol n-Butílico*	X_4

* Las proporciones de cada uno de los disolventes se describen en la tabla de experimentación del modelo Simplex.

Diseño de Experimentos

Experimento	Proporción X_1	Proporción X_2	Proporción X_3	Proporción X_4	X_1 (ml)	X_2 (ml)	X_3 (ml)	X_4 (ml)
1	1	0	0	0	10	20	10	30
2	0	1	0	0	5	25	10	30
3	0	0	1	0	5	20	15	30
4	0	0	0	1	5	20	10	35
5	1/3	2/3	0	0	6.7	23.3	10	30
6	1/3	0	2/3	0	6.7	20	13.3	30
7	1/3	0	0	2/3	6.7	20	10	33.3
8	0	1/3	2/3	0	5	21.7	13.3	30
9	0	1/3	0	2/3	5	21.7	10	33.3
10	0	0	1/3	2/3	5	20	11.7	33.3
11	2/3	1/3	0	0	8.3	21.7	10	30
12	2/3	0	1/3	0	8.3	20	11.7	30
13	2/3	0	0	1/3	8.3	20	10	31.7
14	0	2/3	1/3	0	5	23.3	11.7	30
15	0	2/3	0	1/3	5	23.3	10	31.7
16	0	0	2/3	1/3	5	20	13.3	31.7
17	1/3	1/3	1/3	0	6.7	21.7	11.7	30
18	1/3	1/3	0	1/3	6.7	21.7	10	31.7
19	1/3	0	1/3	1/3	6.7	20	11.7	31.7
20	0	1/3	1/3	1/3	5	21.7	11.7	31.7

Respuestas:

Y_2 = Viscosidad (Especificación 300-400cp)

Y_1 = Tiempo de secado (Especificación ≤ 60 seg)

Y_3 = Adherencia

Adherencia	Perdida de la película (%)	Puntuación
Excelente	0- 10	4
Buena	11-20	3
Regular	21-30	2
Mala	mayor de 30	1

Y_4 = Eflorescencia

Eflorescencia	Puntuación
Positiva	1
Negativa	0



FORMULACIÓN 2:

Esta segunda formulación se desarrollo con la finalidad de optimizar el producto sustituyendo uno de los disolventes (Acetato de Butilo), cuyo olor es muy característico y en ocasiones poco tolerado por el usuario.

En este caso se usaron 4 diferente disolventes, manteniendo la concentración de uno de ellos en la formulación (Acetato de Amilo), ya que la cantidad disponible en el laboratorio, era muy baja. Por lo tanto en aquellos que se contaba con mayor cantidad para experimentación se modifico su concentración.

INGREDIENTES	para un lote de 100 ml
Ketoconazol	2.000 g
Bisulfito de sodio	0.050 g
Metasulfito de sodio	0.050 g
Vitamina E	0.200 g
Colodión	30.00 ml
Acetato de Amilo	10.00 ml
Acetato de etilo*	X ₁
Alcohol isopropílico*	X ₂
Alcohol n-butílico*	X ₃

* Las proporciones de cada uno de los disolventes se describen en la tabla de experimentación del modelo Simplex. En este caso se elimino el Ácido Salicílico.

Diseño de Experimentos

Experimento	proporción X ₁	proporción X ₂	proporción X ₃	X ₁ (ml)	X ₂ (ml)	X ₃ (ml)
1	1	0	0	15.00	15.00	30.00
2	0	1	0	10.00	20.00	30.00
3	0	0	1	10.00	15.00	35.00
4	½	½	0	12.50	17.50	30.00
5	½	0	½	12.50	15.00	32.5
6	0	½	½	10.00	17.50	32.50
7	1/3	1/3	1/3	11.70	16.70	31.60
8	2/3	1/6	1/6	13.40	15.80	30.80
9	1/6	2/3	1/6	10.80	18.40	30.80
10	1/6	1/6	2/3	10.80	15.80	33.40

Respuestas:

Y₂= Viscosidad (Especificación 300-400cp)

Y₁ = Tiempo de secado (Especificación ≤ 60 seg)

Y₃= Adherencia

Adherencia	Perdida de la película (%)	Puntuación
Excelente	0- 10	4
Buena	11-20	3
Regular	21-30	2
Mala	mayor de 30	1

Y₄= Eflorescencia

Eflorescencia	Puntuación
Positiva	1
Negativa	0

Resultados y Análisis

ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN

CARACTERIZACION DEL PRINCIPIO ACTIVO

Ketoconazol

CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN	RESULTADO
Físicas	Polvo blanco o ligeramente amarillo	CUMPLE
Punto de Fusión	148-152° C	146-152° C
Solubilidad	Muy soluble en cloruro de metileno Muy soluble en cloroformo Soluble en metanol Soluble en acetato de butilo Soluble en acetato de amilo Ligeramente soluble en alcohol isopropílico y acetato de etilo Muy ligeramente soluble en metanol y éter Casi insoluble en agua	CUMPLE

Ácido Salicílico

CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN	RESULTADO
Físicas	Polvo cristalino de color blanco o incoloro.	CUMPLE
Punto de Fusión	158-161° C	159.4-159.6° C
Solubilidad	Ligeramente soluble en agua Muy soluble en etanol y en éter Muy soluble en alcohol isopropílico Soluble en alcohol n- butílico Soluble en acetato de etilo Ligeramente soluble Escasamente soluble en cloroformo.	CUMPLE

Como se puede observar con los resultados obtenidos, las características físicas, punto de fusión y solubilidad, de ambos principios activos, corresponden a las establecidas en la bibliografía.

ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD DE EXCIPIENTES

Se realizó la prueba de degradación del principio activo en diferentes medios (ácido, básico, y oxidante), encontrando los siguientes resultados:

Ketoconazol

CONDICIÓN	RESULTADO
Ácida (H ₂ SO ₄ 7N)	Se observan dos manchas, una corresponde a la referencia y otra a un producto de degradación.
Básica (NaOH 7N)	Se observa una sola mancha en la misma posición del producto de referencia.
Oxidación (H ₂ O ₂)	Se observan dos manchas, una corresponde a la referencia y otra a un producto de degradación.

Ácido Salicílico

CONDICIÓN	RESULTADO
Ácida (H ₂ SO ₄ 7N)	Se observa una sola mancha en la misma posición del producto de referencia.
Básica (NaOH 7N)	Se observan dos manchas, una corresponde a la referencia y otra a un producto de degradación.
Oxidación (H ₂ O ₂)	Se observa una sola mancha en la misma posición del producto de referencia.

De acuerdo con lo antes expuesto se observa que el Ketoconazol es degradado en medios ácidos (hidrólisis ácida) ya que se trata de una base débil en un medio acuoso. Por otro lado en el caso del Ácido Salicílico (ácido débil), se observa degradación el medio básico; por lo que podemos inferir que ambos principios activos pueden reaccionar entre si, lo cual impediría que ejercieran su efecto terapéutico una vez adicionado en la forma farmacéutica.

Por tal motivo se decide desarrollar una Forma Farmacéutica que contenga únicamente Ketoconazol.

DESARROLLO DE LA FORMA FARMACÉUTICA

Para determinar la mejor formulación es necesario establecer los modelos matemáticos que describan el efecto que tienen los Factores (Variables Independientes) con respecto a cada uno de las Variables de Respuesta (Variables Dependientes) y con base en los resultados de este análisis podremos obtener conclusiones y realizar predicciones. El análisis estadístico de los resultados se llevo a cabo utilizando el programa denominado "STATISTICA" versión 5.1.

Previo al análisis de los resultados, es necesario diseñar una base de datos que describa las condiciones de prueba del Diseño Simplex y contenga el promedio de los resultados obtenidos para cada una de las Variables de Respuesta evaluadas.

FORMULACIÓN 1:

Diseño de Experimentos

Experimento	Proporción X_1	Proporción X_2	Proporción X_3	Proporción X_4	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4
1	1	0	0	0	23	30	4	0
2	0	1	0	0	45	33.33	4	0
3	0	0	1	0	18	446.66	4	0
4	0	0	0	1	39	56.66	3	1
5	1/3	2/3	0	0	35	303.33	4	0
6	1/3	0	2/3	0	39	133.33	4	0
7	1/3	0	0	2/3	50	40	3	0
8	0	1/3	2/3	0	48	200	2	1
9	0	1/3	0	2/3	35	120	2	1
10	0	0	1/3	2/3	36	73.33	3	0
11	2/3	1/3	0	0	45	90	3	0
12	2/3	0	1/3	0	45	70	4	0
13	2/3	0	0	1/3	50	20	1	1
14	0	2/3	1/3	0	40	26.66	1	0
15	0	2/3	0	1/3	44	30	1	1
16	0	0	2/3	1/3	45	10	1	1
17	1/3	1/3	1/3	0	50	20	2	1
18	1/3	1/3	0	1/3	45	10	2	1
19	1/3	0	1/3	1/3	35	26.66	2	1
20	0	1/3	1/3	1/3	45	36.66	3	0

Diseño de Experimentos

Experimento	proporción X_1	Proporción X_2	proporción X_3	Y_1	y_2	y_3	Y_4
1	1	0	0	60	66.660	1	1
2	0	1	0	57	56.660	4	0
3	0	0	1	46	43.340	1	1
4	1/2	1/2	0	40	46.660	3	0
5	1/2	0	1/2	17	43.340	1	1
6	0	1/2	1/2	48	73.340	2	0
7	1/3	1/3	1/3	48	40.000	1	1
8	2/3	1/6	1/6	40	43.340	1	1
9	1/6	2/3	1/6	38	56.660	1	1
10	1/6	1/6	2/3	21	76.660	1	1

Respuestas:

Y_2 = Viscosidad (Especificación 300-400cp)

Y_1 = Tiempo de secado (Especificación ≤ 60 seg)

Y_3 = Adherencia

Adherencia	Perdida de la película (%)	Puntuación
Excelente	0- 10	4
Buena	11-20	3
Regular	21-30	2
Mala	mayor de 30	1

Y_4 = Eflorescencia

Eflorescencia	Puntuación
Positiva	1
Negativa	0

Formulación 1

Como primer paso, se lleva a cabo la evaluación de los resultados obtenidos para la respuesta $Y_1 = T\text{-SECADO}$, mediante el ANOVA se determina cual es el modelo que mejor describe a la respuestas, para lo cual inicialmente se realiza un análisis de los datos con el modelo de mayor orden (Cúbico completo) para establecer su significancia estadística; en caso de no ser el modelo más adecuado, se procederá a analizar los datos con uno de menor orden y continuar hasta seleccionar aquel que sea significativo estadísticamente.

Para que un modelo sea estadísticamente significativo para la repuesta analizada, los valores calculados de $p < 0.05$ (para alguno de los modelos) analizando los resultados con la prueba de ANOVA; otro indicador de la significancia estadística es el valor de F ($\alpha=0.05, v_1, v_2$) de Fisher de cada modelo, determinando que el valor de $F_{exp} > F_{teo}$ para la siguiente prueba de hipótesis:

$H_0: E = 0$

$H_a: E \neq 0$

En caso de que cumplir con dichos requisitos, ese es el modelo que describe mejor los resultados y entonces se procede a determinar los coeficientes que se incluyen en la ecuación.

SIMPLEX-LATTICE DESIGN (DEGREE M = 3)

FACTORS = 4

Modelo Cúbico Completo

ANOVA; Var.:T_SECADO

Mixture design, Mixture total=1.0, Runs= 20

Factor =4

Sequential fit of models of increasing complexity

Models	SS Effect	df Effect	MS Effect	SS Error	df Error	MS Error	F	p	R-Sqr	R-Sqr Adjusted
Linear	136.000	3	45.3333	1252.800	16	78.30000	0.578970	0.637216	0.097926	0.000000
Quadratic	633.300	6	105.5500	619.500	10	61.95000	1.703793	0.217626	0.553931	0.152470
Special Cubic	219.136	4	54.7841	400.364	6	66.72727	0.821015	0.556363	0.711720	0.087112
Cubic	400.364	6	66.7273	0.000	0	0.00000	--	--	1.000000	1.000000
Total Adjusted	1388.800	19	73.0947							

Al realizar la prueba de análisis de varianza (ANOVA), para seleccionar el modelo que describa nuestros resultados con respecto a la variable de respuesta T-SECADO (Probar la bondad de ajuste del modelo), puede observarse que no existe un modelo específico y adecuado que describa nuestros datos, ya que los valores de $p > 0.05$ para cada uno de ellos, por lo tanto nos indican que no son estadísticamente significativos.

Se puede observar también que los valores de $F_{teo} > F_{exp}$, lo que nos indica que no hay un modelo estadísticamente significativo, por lo tanto no existe evidencia significativa para rechazar H_0 .

Overall Fit of Model; Var.: T-SECADO
Mixture design; Mixture total = 1.0, Runs = 20
Factor = 4

Source	SS	df	MS	F	P
Model	1388.800	19	73.09474	--	--
Total Error	0.000	0	0.00000		
Total Adjusted	1388.800	19	73.09474		

Al desarrollar por separado la tabla de ANOVA para el Modelo Cúbico Completo, teniendo como respuesta el Tiempo de secado (T-SECADO), como se puede observar los resultados de F y p no pueden ser determinados por ser un modelo saturado, se confirma que él, no es estadísticamente significativo, por que no se ajusta a los datos.

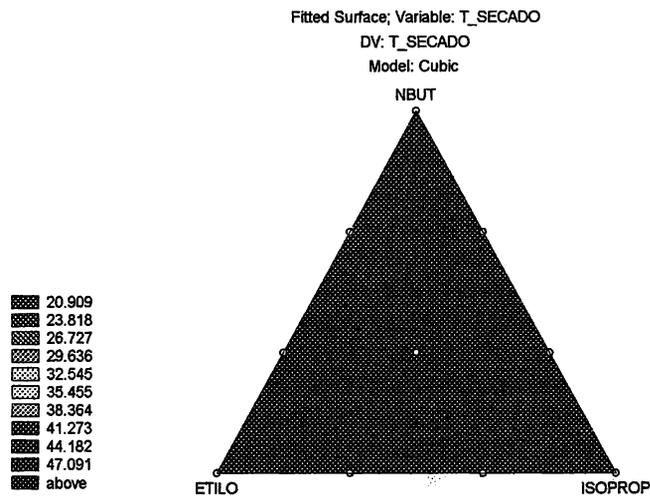
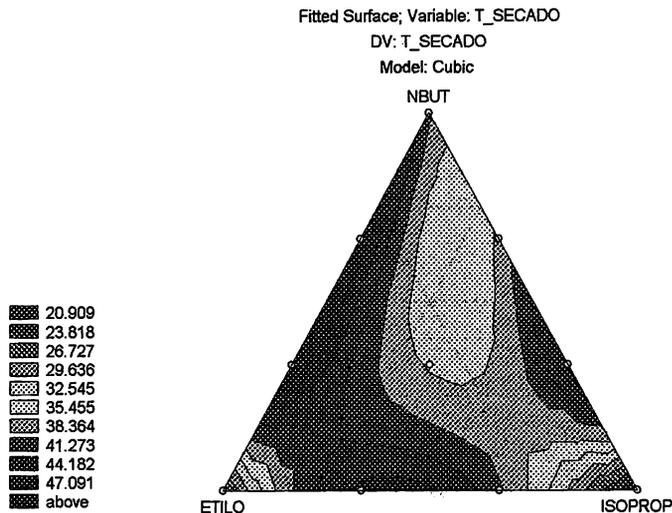
Esta tabla se presenta con el fin de que se observe el reporte dado por el programa estadístico para los pseudocomponentes

Coeffs (recoded comps); Var.: T-SECADO; R-sqr = 1.0
Mixture design; Mixture total = 1.0, Runs = 20
Factor = 4
DV: T-SECADO

Factor	Coeff
(A)ETILO	23.000
(B)BUTILO	45.000
(C)ISOPROP	18.000
(D)NBUT	39.000
AB	27.000
AC	96.750
AD	85.500
BC	56.250
BD	-11.250
CD	54.000
ABC	36.000
ABD	-51.750
ACD	-483.750
BCD	-0.000
AB(A-B)	117.000
AC(A-C)	29.250
AD(A-D)	36.000
BC(B-C)	-114.750
BD(B-D)	47.250
CD(C-D)	108.000

Ecuación final en términos de pseudo componentes

Por otro lado, el programa STATISTICA calcula los valores de los coeficientes de la ecuación que describe el Modelo Cúbico Completo; pero en este caso no es correcto utilizarlo al no existir la bondad de ajuste.



Las gráficas anteriores nos muestran la superficie de respuesta para el Modelo Cúbico Completo. En ellas podemos determinar el tiempo que tarda en secar la película de acuerdo con la proporción de disolventes añadidos a la formulación de la Laca Antimicrobiana (Gráficas Demostrativas). La figura uno corresponde a una proporción de Acetato de Butilo igual a 0 y la segunda cuando este tiene una concentración equivalente a 1.0

De acuerdo con el análisis estadístico de los resultados obtenidos para la respuesta T-SECADO, no hay un modelo matemático adecuado. Por lo tanto no podemos obtener una ecuación final en términos de los pseudo componentes. En tal caso se selecciona la región experimental óptima de acuerdo con las evaluaciones y observaciones escogiendo aquella formulación que cumpla mejor los requisitos establecidos para el producto que corresponden a los experimentos 3 y 5.

La segunda variable de respuesta a analizar es la viscosidad, para determinar la bondad de ajuste a algún modelo matemático. Se procede haciendo el análisis con el modelo de mayor orden (Cúbico completo), para obtener los siguientes resultados:

Modelo Cúbico Completo

ANOVA;; Var.: VISC

Mixture design, Mixture total=1.0, Runs= 20

Factor =4

Sequential fit of models of increasing complexity

Models	SS Effect	df Effect	MS Effect	SS Error	df Error	MS Error	F	p	R-Sqr	R-Sqr Adjusted
Linear	63682.2	3	21227.40	172054.0	16	10753.38	1.974022	0.158548	0.270142	0.133293
Quadratic	109812.5	6	18302.09	62241.5	10	6224.15	2.940496	0.063823	0.735970	0.498342
Special Cubic	17909.6	4	4477.41	44331.8	6	7388.64	0.605986	0.673247	0.811943	0.404486
Cubic	44331.8	6	7388.64	0.0	0	0.00	--	--	1.000000	1.000000
Total Adjusted	235736.2	19	12407.17							

Al realizar la prueba de análisis de varianza (ANOVA), para seleccionar el modelo que describa nuestros resultados con respecto a la variable de respuesta VISC (Probar la bondad de ajuste del modelo), puede observarse que no existe un modelo específico y adecuado que describa nuestros datos, ya que los valores de $p > 0.05$ para cada uno de ellos, por lo tanto nos indican que no son estadísticamente significativos. De igual forma que para la variable de viscosidad los valores de $F_{teo} > F_{experimental}$.

Overall Fit of Model; Var.:VISC
Mixture design; Mixture total = 1.0, Runs = 20
Factor = 4

Source	SS	df	MS	F	P
Model	235736.2	19	12407.17	--	--
Total Error	0.0	0	0.00		
Total Adjusted	235736.2	19	12407.17		

Al desarrollar por separado la tabla de ANOVA para el Modelo Cúbico Completo, teniendo como respuesta el Viscosidad (VISC), como se puede observar los resultados de F y p no pueden ser determinados por ser un modelo saturado, confirman que él no es estadísticamente significativo por que no se ajusta a los datos.

Ecuación final en términos de pseudo componentes

Por otro lado, el programa STATISTICA calcula los valores de los coeficientes de la ecuación que describe el Modelo Cúbico Completo; pero en este caso no es correcto utilizarlo al no existir la bondad de ajuste.

De acuerdo con el análisis estadístico de los resultados obtenidos para la respuesta VISC, no hay un modelo matemático adecuado. Por lo tanto no podemos obtener una ecuación final en término de los pseudo componentes. En tal caso se selecciona la región experimental óptima de acuerdo con las evaluaciones y observaciones escogiendo aquella formulación que cumpla mejor los requisitos establecidos para el producto que en nuestro caso son los experimentos 3 y 5.

La tercera variable de respuesta a analizar es la adherencia, para determinar la bondad de ajuste a algún modelo matemático. Se procede haciendo el análisis con el modelo de mayor orden (Cúbico completo), para obtener los siguientes resultados:

Modelo Cúbico Completo
ANOVA; Var.: ADHER
Mixture design; Mixture total=1.0, Runs = 20
Factor = 4
Sequential fit of models of increasing complexity

Models	SS Effect	df Effect	MS Effect	SS Error	df Error	MS Error	F	p	R-Sqr	R-Sqr Adjusted
Linear	2.60714	3	0.869048	21.94286	16	1.371429	0.633681	0.604004	0.106197	0.000000
Quadratic	11.05000	6	1.841667	10.89286	10	1.089286	1.690710	0.220730	0.556299	0.156968
Special Cubic	4.71104	4	1.177760	6.18182	6	1.030303	1.143120	0.419926	0.748195	0.202617
Cubic	6.18182	6	1.030303	0.00000	0	0.000000	--	--	1.000000	1.000000
Total Adjusted	24.55000	19	1.292105							

Al realizar la prueba de análisis de varianza (ANOVA), para seleccionar el modelo que describa nuestros resultados con respecto a la variable de respuesta ADHER (Probar la bondad de ajuste del modelo), puede observarse que no existe un modelo específico y adecuado que describa nuestros datos, ya que los valores de $p > 0.05$ para cada uno de ellos, por lo tanto nos indican que no son estadísticamente significativos. Nuevamente para la variable de adherencia los valores de $F_{teo} > F_{experimental}$.

Overall Fit of Model; Var.: ADHER
Mixture design; Mixture total = 1.0, Runs = 20
Factor = 4

Source	SS	df	MS	F	P
Model	24.55000	19	1.292105	--	--
Total Error	0.00000	0	0.000000		
Total Adjusted	24.55000	19	1.292105		

Al desarrollar por separado la tabla de ANOVA para el Modelo Cúbico Completo, teniendo como respuesta el Adherencia (ADHER), como se puede observar los resultados de F y p no pueden ser determinados por ser un modelo saturado, confirman que él no es estadísticamente significativo, por que no se ajusta a los datos.

Ecuación final en términos de pseudo componentes

Por otro lado, el programa STATISTICA calcula los valores de los coeficientes de la ecuación que describe el Modelo Cúbico Completo; pero en este caso no es correcto utilizarlo al no existir la bondad de ajuste.

De acuerdo con el análisis estadístico de los resultados obtenidos para la respuesta ADHER, no hay un modelo matemático adecuado. Por lo tanto no podemos obtener una ecuación final en término de los pseudo componentes. En tal caso se selecciona la región experimental óptima de acuerdo con las evaluaciones y observaciones escogiendo aquella formulación que cumpla mejor los requisitos establecidos para el producto que en nuestro caso son los experimentos 3 y 5.

La cuarta variable de respuesta a analizar es la Efluorescencia, para determinar la bondad de ajuste a algún modelo matemático. Se procede haciendo el análisis con el modelo de mayor orden (Cúbico completo), para obtener los siguientes resultados:

Modelo Cúbico Completo

ANOVA; Var.:EFLUOR
Mixture design; Mixture total=1.0, Runs = 20
Factor = 4
Sequential fit of models of increasing complexity

Models	SS Effect	df Effect	MS Effect	SS Error	df Error	MS Error	F	p	R-Sqr	R-Sqr Adjusted
Linear	0.702381	3	0.234127	4.247619	16	0.265476	0.881913	0.471315	0.141895	0.000000
Quadratic	0.783333	6	0.130556	3.464286	10	0.346429	0.376861	0.877698	0.300144	0.000000
Special Cubic	1.509740	4	0.377435	1.954545	6	0.325758	1.158638	0.414400	0.605142	0.000000
Cubic	1.954545	6	0.325758	0.000000	0	0.000000	--	--	1.000000	1.000000
Total Adjusted	4.950000	19	0.260526							

Al realizar la prueba de análisis de varianza (ANOVA), para seleccionar el modelo que describa nuestros resultados con respecto a la variable de respuesta EFLUOR (Probar la bondad de ajuste del modelo), puede observarse que no existe un modelo específico y adecuado que describa nuestros datos, ya que los valores de $p > 0.05$ para cada uno de ellos, por lo tanto nos indican que no son estadísticamente significativos. De igual forma para esta variable los valores de $F_{teo} > F_{experimental}$.

Overall Fit of Model; Var.: EFLUOR
 Mixture design; Mixture total = 1.0, Runs = 20
 Factor = 4

Source	SS	df	MS	F	P
Model	4.950000	19	0.260526	--	--
Total Error	0.000000	0	0.000000		
Total Adjusted	4.950000	19	0.260526		

Al desarrollar por separado la tabla de ANOVA para el Modelo Cúbico Completo, teniendo como respuesta el Efluorescencia (EFLUOR), como se puede observar los resultados de F y p no pueden ser determinados por ser un modelo saturado, confirman que él no es estadísticamente significativo por que no se ajusta a los datos.

Ecuación final en términos de pseudo componentes

También se calcularon los valores de los coeficientes de la ecuación que describe el Modelo Cúbico Completo; pero en este caso no es correcto utilizarlo al no existir la bondad de ajuste.

De acuerdo con el análisis estadístico de los resultados obtenidos para la respuesta VISC, no hay un modelo matemático adecuado. Por lo tanto no podemos obtener una ecuación final en término de los pseudo componentes. En tal caso se selecciona la región experimental óptima de acuerdo con las evaluaciones y observaciones escogiendo aquella formulación que cumpla mejor los requisitos establecidos para el producto que en nuestro caso son los experimentos 3 y 5.

Formulación 2

Ahora se evaluara estadísticamente los resultados reportados por la formulación 2. Nuevamente como primer paso, se lleva a cabo la evaluación de los resultados obtenidos para la respuesta $Y_1 = T\text{-SECADO}$, mediante el ANOVA se determina cual es el modelo que mejor describe a la respuestas, para lo cual inicialmente se realiza un análisis de los datos con el modelo de mayor orden (Cúbico completo) para establecer su significancia estadística; en caso de no ser el modelo más adecuado, se procederá a analizar los datos con uno de menor orden y continuar hasta seleccionar aquel que sea significativo estadísticamente.

Para que un modelo sea estadísticamente significativo para la repuesta analizada, los valores calculados de $p < 0.05$ (para alguno de los modelos) analizando los resultados con la prueba de ANOVA; otro indicador de la significancia estadística es el valor de F ($\alpha = 0.05, v_1, v_2$) de Fisher de cada modelo, determinado que el valor de $F_{exp} > F_{teo}$ para la siguiente prueba de hipótesis:

Ho: $E = 0$
 Ha: $E \neq 0$

En caso de que cumplir con dichos requisitos, ese es el modelo que describe mejor los resultados y entonces se procede a determinar los coeficientes que se incluyen en la ecuación.

SIMPLEX-LATTICE DESIGN (DEGREE M = 3)
 FACTORS = 3

De acuerdo con lo antes descrito se obtuvieron los siguientes resultados:

Modelo Cúbico Completo

ANOVA; Var.:T-SECADO
 Mixture design; Mixture total = 1.0, Runs = 10
 Factor = 3
 Sequential fit of models of increasing complexity

Models	SS Effect	df Effect	MS Effect	SS Error	df Error	MS Error	F	p	R-Sqr	R-Sqr Adjusted
Linear	266.133	2	133.0667	1799.967	7	257.1381	0.517491	0.617157	0.128810	0.000000
Quadratic	1287.700	3	429.2333	512.267	4	128.0667	3.351640	0.136588	0.752061	0.442137
Special Cubic	4.576	1	4.5762	507.690	3	169.2302	0.027041	0.879838	0.754276	0.262828
Cubic	507.690	3	169.2302	0.000	0	0.0000	--	--	1.000000	1.000000
Total Adjusted	2066.100	9	229.5667							

Al realizar la prueba de análisis de varianza (ANOVA), para seleccionar el modelo que describa nuestros resultados con respecto a la variable de respuesta T-SECADO (Probar la bondad de ajuste del modelo), puede observarse que no existe un modelo específico y adecuado que describa nuestros datos, ya que los valores de $p > 0.05$ para cada uno de ellos, por lo tanto nos indican que no son estadísticamente significativos.

Overall Fit of Model; Var.: T-SECADO
Mixture design; Mixture total = 1.0, Runs = 10
Factor = 3

Source	SS	df	MS	F	P
Model	2066.100	9	229.5667	--	--
Total Error	0.000	0	0.0000		
Total Adjusted	2066.100	9	229.5667		

Al desarrollar por separado la tabla de ANOVA para el Modelo Cúbico Completo, teniendo como respuesta el Tiempo de secado (T-SECADO), como se puede observar los resultados de F y p no pueden ser determinados por ser un modelo saturado, confirman que el no es estadísticamente significativo por que no se ajusta a los datos.

Coeffs (recoded comps); Var.: T-SECADO; R-sqr = 1.0
Mixture design; Mixture total = 1.0, Runs = 10
Factor = 3
DV: T-SECADO

Factor	Coeff
(A)ETILO	60.000
(B)ISOPROP	57.000
(C)N-BUTILO	46.000
AB	-110.250
AC	-58.500
BC	-108.000
ABC	-69.750
AB(A-B)	182.250
AC(A-C)	-31.500
BC(B-C)	117.000

Ecuación final en términos de pseudo componentes

Por otro lado, el programa STATISTICA calcula los valores de los coeficientes de la ecuación que describe el Modelo Cúbico Completo; pero en este caso no es correcto utilizarlo al no existir la bondad de ajuste.

Source	SS	df	MS	F	p
Model	1648.285	9	183.1428	--	--
Total Error	0.000	0	0.0000		
Total Adjusted	1648.285	9	183.1428		

Al desarrollar por separado la tabla de ANOVA para el Modelo Cúbico Completo, teniendo como respuesta el Viscosidad (VISC), como se puede observar los resultados de F y p no pueden ser determinados por ser un modelo saturado, confirman que el no es estadísticamente significativo, por que no se ajusta a los datos.

Es importante resaltar que las características de Viscosidad de estas formulaciones son menores que las establecidas como especificación, para lo cual se deberán analizar todos los demás parámetros para seleccionar la mejor formulación.

Ecuación final en términos de pseudo componentes

Los valores de los coeficientes de la ecuación que describe el Modelo Cúbico Completo no es correcto utilizarlos al no existir la bondad de ajuste.

La tercera variable que se analizo corresponde a la Adherencia, para determinar la bondad de ajuste a algún modelo matemático. Se procede haciendo el análisis con el modelo de mayor orden (Cúbico completo), para obtener los siguientes resultados:

Modelo Cúbico Completo

ANOVA; Var. : ADHER

3 Factor mixture design; Mixture total=1.0, Runs = 10

Sequential fit of models of increasing complexity

Models	SS Effect	df Effect	MS Effect	SS Error	df Error	MS Error	F	p	R-Sqr	R-Sqr Adjusted
Linear	6.40000	2	3.200000	4.000000	7	0.571429	5.600000	0.035285	0.615385	0.505495
Quadratic	1.60000	3	0.533333	2.400000	4	0.600000	0.888889	0.519334	0.769231	0.480769
Special Cubic	0.04286	1	0.042857	2.357143	3	0.785714	0.054545	0.830364	0.773352	0.320055
Cubic	2.35714	3	0.785714	0.000000	0	0.000000	--	--	1.000000	1.000000
Total Adjusted	10.40000	9	1.155556							

Como puede observarse en esta tabla de análisis de varianza (ANOVA), el modelo matemático al cual se ajustan los resultados de la variable Adherencia (ADHER), de es el Modelo Lineal; ya que los valores de $p < 0.05$, indicándonos que este es estadísticamente significativo. El valor R^2 nos indica que el 61.5% de los datos están expresados por el modelo.

Modelo Cúbico Completo

Overall Fit of Model; Var.: ADHERENC

Mixture design; Mixture total=1.0, Runs = 10

Factor = 3

Source	SS	df	MS	F	p
Model	10.40000	9	1.155556	--	--
Total Error	0.00000	0	0.000000		
Total Adjusted	10.40000	9	1.155556		

Al analizar los valores experimentales de F y p, se observa que estos no son estadísticamente significativos, es importante compara los resultados encontrados en el modelo Lineal.

Modelo Lineal

ANOVA

Overall Fit of Model; Var.: ADHER

Mixture design; Mixture total=1.0, Runs = 10

Factor = 3

Source	SS	df	MS	F	p
Model	6.40000	2	3.200000	5.600000	0.035285
Total Error	4.00000	7	0.571429		
Total Adjusted	10.40000	9	1.155556		

Esta significancia estadística se corrobora al comparar el valor de $F_{Teo} = 4.74$ vs. $F_{exp} = 5.60$, obteniendo que $F_{exp} > F_{Teo}$. Por lo tanto para la siguiente prueba de hipótesis:

Ho: E = 0

Ha: E ≠ 0

Se rechaza Ho y se acepta Ha, nuevamente demostrando la significancia estadística. En este caso se cumple con dichos requisitos, ese es el modelo que describe mejor los resultados y entonces se procede a determinar los coeficientes que se incluyen en la ecuación.

Coeffs (recoded comps); Var.:ADHER; R-sqr=0.61538; Adj:0.5054

Mixture design; Mixture total=1.0, Runs = 10

Factor = 9

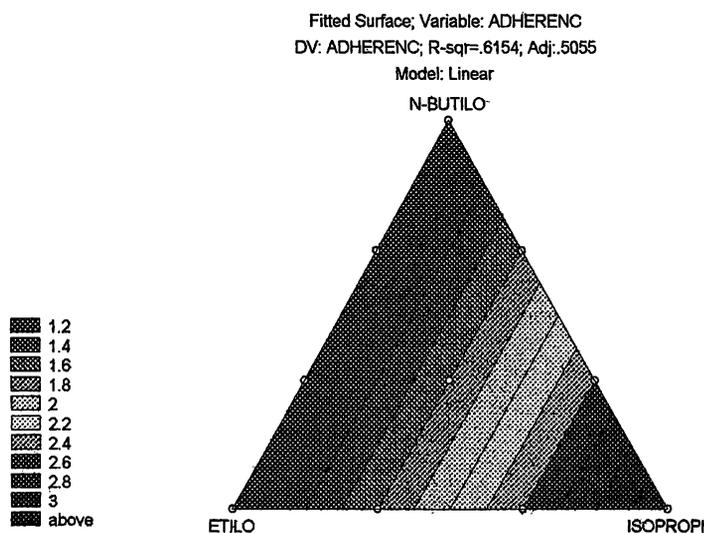
DV: ADHER; MS Residual= 0.5714286

Factor	Coeff	Std Err.	t (3)	p	-95% Cnf.Limt	+95% Cnf.Limt
(A)ETILO	0.800000	0.534522	1.496663	0.178143	-.463945	2.063945
(B)ISOPROPI	3.200000	0.534522	5.986652	0.000550	1.936055	4.463945
(C)N-BUTILO	.800000	0.534522	1.496663	0.178143	-.463945	2.063945

De acuerdo con esta tabla, los valores de los intervalos de confianza nos indican que el factor etilo y n-butilo no son estadísticamente significativos por que sus valores pasan por el 0 (E = 0) y deben ser eliminados de la ecuación. En tanto que la adherencia de la laca, esta en función de la concentración del alcohol isorpopílico, por que para este factor los valores del intervalo de confianza no pasan por el cero marcando que es estadísticamente significativo.

Por lo tanto la ecuación que describe la adherencia de la película de laca es la siguiente:

$$ADHER = 0.5714286 + 3.2B$$



Al analizar la gráfica observamos que al aumentar la concentración de alcohol isopropílico, también la adherencia de la película se favorece.

La cuarta variable analizada es la presencia de eflorescencia, para determinar la bondad de ajuste a algún modelo matemático. Se procede haciendo el análisis con el modelo de mayor orden (Cúbico completo), para obtener los siguientes resultados:

Modelo Cúbico Completo

ANOVA; Var.: EFLUOR

Mixture design; Mixture total=1.0, Runs = 10

Factor = 3

Sequential fit of models of increasing complexity

Models	SS Effect	df Effect	MS Effect	SS Error	df Error	MS Error	F	p	R-Sqr	R-Sqr Adjusted
Linear	0.933333	2	0.466667	1.166667	7	0.166667	2.800000	0.127805	0.444444	0.285714
Quadratic	0.042857	3	0.014286	1.123810	4	0.280952	0.050847	0.982786	0.464853	0.000000
Special Cubic	0.076190	1	0.076190	1.047619	3	0.349206	0.218182	0.672262	0.501134	0.000000
Cubic	1.047619	3	0.349206	0.000000	0	0.000000	--	--	1.000000	1.000000
Total Adjusted	2.100000	9	0.233333							

Nuevamente, la tabla de análisis de varianza (ANOVA), nos indica que los resultados de la evaluación de eflorescencia no se ajustan a ningún modelo matemático, ya que los valores de F y p no demuestran significancia estadística.

Overall Fit of Model; Var.: EFLUOR

Mixture design; Mixture total=1.0, Runs =10

Factor = 3

Source	SS	df	MS	F	p
Model	2.100000	9	0.233333	--	--
Total Error	0.000000	0	0.000000		
Total Adjusted	2.100000	9	0.233333		

CONCLUSIONES

Mediante el estudio de preformulación se pudo establecer las posibles incompatibilidades entre los principios activos, nos vemos en la necesidad de eliminar al Ácido Salicílico, que por un lado favorecería la disolución del Ketoconazol, también provocaría inestabilidad de la forma farmacéutica. Por lo tanto, el primer objetivo planteado para este proyecto no se cumple totalmente, ya que la forma farmacéutica desarrollada contiene únicamente un principio activo que es el Ketoconazol.

El Ácido Salicílico es una sustancia compatible con los componentes de la formulación, además de que se disuelve fácilmente en el medio; actualmente ya existen en el mercado un producto para el tratamiento de la onicomicosis que contiene a este principio activo en laca. Por lo que se propone que en el tratamiento de este padecimiento, se use en primer lugar el producto comercial que contiene Ácido Salicílico y de esta forma se induzca la hidrólisis de la queratina y posteriormente se administre la laca que contiene Ketoconazol y se presente el efecto antimicótico.

Al analizar todos los resultados, solo para la formulación 2 y teniendo como respuesta la adherencia, se pudo determinar un modelo matemático que explica el comportamiento de los resultados, que en este caso fue el Modelo Lineal.

Para las otras respuestas, no se encontró un modelo matemático para explicar el comportamiento de los resultados. Esto se puede deber a que existen otros factores (componentes de la formulación) no evaluados que influyen en las respuestas.

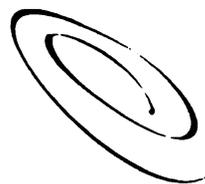
Revisando los resultados obtenidos y comparandolos con los requisitos establecidos para una formulación óptima, se pudieron seleccionar varios de los experimentos. En el caso de la primera formulación, los experimentos 3 y 5 cumplen con dichas especificaciones. De los experimentos realizados con la formulación 2, el experimento 2 cumple con estos atributos de calidad.

Mediante la aplicación de Diseño de Experimentos (Modelo Simple Lattice), podemos determinar el efecto que tienen los componentes en las características de la forma farmacéutica y también establecer las condiciones óptimas de cada componente, para poder establecer los requisitos del producto terminado.

De acuerdo con lo expuesto, hasta este momento se ha generado la evidencia que nos indica la factibilidad de fabricar una forma farmacéutica y lanzarlas al mercado como innovadoras; pero para ello se requiere tomar en cuenta otros parámetros como son los costos del proceso y las materias primas, para así determinar si el producto es rentable.

Bibliografía

1. Arenas, Roberto; "Dermatología. Atlas, Diagnóstico y Tratamiento"; Edit. McGraw Hill; 1ª. Edición; 1993; pp: 1- 4.
2. Gatti, J.C., Cardana, José. Esteban., "Manual de Dermatología"; Editorial El Ateneo; 11ª. Edición; Argentina; 1989; pp: 1-7, 19-28, 39.
3. Bonifaz, Alejandro; "Micología Médica Básica"; Méndez Editores; 2ª Edición; México; 2000; pp: 31-40, 51-57.
4. Orkin, Milton; Maibach, Howaed I.; Dahl, Mark V.; "Dermatología"; Editorial El Manual Moderno"; 1a. Edición; México-Colombia; 1994; pp: 16, 41-43, 185-191, 443-448.
5. Falabella F., Rafael; Escobar R., Carlos E.; Giraldo R., Nelson; "Fundamentos de Medicina, Dermatología"; Editorial CIB, Corporación para Investigaciones Biológicas; 4ª Edición; 1990; 2ª Reimpresión; Octubre 1993; Medellín, Colombia; pp: 3-21, 156-163; 359-361.
6. "Diccionario de Especialidades Farmacéuticas"; PLM S.A. de C.V; México; 46ª Edición; 2000.
7. Alfonso R. Gennaro; "Remington, Farmacia"; Editorial Medica Panamericana; 19a. Edición; Tomo I y II; Buenos Aires, Argentina; 1998; pp: 2309, 2793.
8. "Handbook of Pharmaceutical Excipients"; American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Society of Great Britain; 3ª Edition; Printed in USA; 1997; pp: 20-21, 78-80, 273-274.
9. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; FEUM 7ª. Edición; Tomo I y II; México; 2000; pp: 398-404, 495-496, 517, 623-624, 830-831.
10. USP XXII; USA; 1990; pp: 353, 1236-1237.
11. Wilkinson, J.B.; Moore, R.J.; "Cosmetología de Harry"; Ediciones Díaz de Santos; 1a. Edición; Madrid, España; 1990; pp: 403-436, 783-806.
12. Montgomery, Douglas C.; "Diseño y Análisis de Experimentos"; Editorial Iberoamericana; 1a. Edición; México; 1991; pp: 494-500.
13. Román, Fernando D.; "Innovación y Desarrollo Farmacéutico"; Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.; 1a. Edición; México; 1990; pp: 246-295.



OF.CPCQ.03/04

BIÓL. FRANCISCO INCERA UGALDE
Jefe de la Unidad de Administración del Posgrado
Presente

Me es grato informarle que la alumna **ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA**, con número de cuenta 87243200 y expediente 5971003, presentará el Examen General de Conocimientos, para optar por el grado de Maestro en Ciencias, ante el siguiente jurado:

Presidente	Dr. Rafael Castillo Bocanegra	Facultad de Química, UNAM
Primer Vocal	Dr. Héctor Salvador Sumano López	Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Segundo Vocal	Dra. Ma. del Carmen Wachter Rodarte	Facultad de Química, UNAM
Tercer Vocal	Dra. María Isabel Aguilar Laurents	Facultad de Química, UNAM
Secretario	Dra. María Josaefa Bernad Bernad	Facultad de Química, UNAM
Primer suplente	Dr. Samuel Enoch Estrada Soto	UAEMorelos
Segundo suplente	Dr. Carlos Tomás Quirino Barrera	UAM-Xochimilco

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”
Cd. Universitaria, D.F. a 06 de enero de 2004.
A t e n t a m e n t e.

DR. MIGUEL COSTAS BASÍN
Coordinador del Programa

Recibi Original
Raúl Hugo
~~Raúl Hugo~~
Ene 07, 2004

c.c.p. Integrantes del Jurado
Interesado
Expediente
Sección Escolar de la Coordinación de Posgrados, Facultad de Química.



Estimados miembros del Jurado del Examen General de Conocimientos para optar por el grado de Maestro en Ciencias.

Considero pertinente hacer de su conocimiento algunas aclaraciones y precisiones acerca del examen general de conocimientos para optar por el grado de Maestro en Ciencias.

- (1) Nuestro Programa establece que este examen “consistirá en la elaboración de un informe de investigación, su defensa oral ante un jurado designado para tal efecto y la presentación de un tema relacionado con el plan de estudios, asignado por el jurado con diez días de anticipación”.
- (2) El informe de investigación debe reportar de manera clara, precisa y organizada el trabajo de investigación realizado por el estudiante durante sus estudios de Maestría. Este informe no puede ser modificado por el estudiante una vez que ha sido entregado a los miembros del jurado. En otras palabras, a diferencia de las tesis de investigación, el informe no debe sujetarse al proceso de revisión por parte de los jurados, discusión con el estudiante y la consecuente adecuación-corrección por parte del alumno; por ello, en esta opción de graduación **no se requieren votos aprobatorios**. El estudiante deberá hacer una presentación oral breve de su informe durante el examen y los miembros del jurado podrán hacer las preguntas y comentarios que consideren pertinentes.
- (3) El tema que el estudiante debe presentar de manera oral ante el jurado debe ser elegido dentro del área de la química en la que el estudiante realizó la investigación a la que se refiere su informe, o bien ser elegido de entre aquellos que se cubren en las asignaturas que cursó en sus estudios (se anexa copia de la Historia Académica). Se recomienda que el tema asignado esté bien acotado, de tal manera que el estudiante pueda preparar esta presentación en diez días y hacerla de forma concisa durante el examen. La asignación del tema debe hacerse de forma colegiada entre los miembros del jurado (se anexan los correos electrónicos). **El Presidente del Jurado debe comunicar esta decisión por escrito (correo electrónico, fax o en persona) sólo a esta Coordinación, quien la hará saber al estudiante**. Al término de la presentación oral de este tema, los miembros de jurado podrán hacer las preguntas y comentarios que consideren pertinentes.

Atentamente.

DR. MIGUEL COSTAS BASÍN
Coordinador del Programa



Universidad Nacional Autónoma de México
 Secretaría General
 Dirección General de Administración Escolar
 Unidad de Administración del Posgrado

21/1/04

H i s t o r i a A c a d e m i c a

ALUMNO(A): HERNANDEZ GARCIA ERNESTINA	Nº Cta.: 87243200
ENTIDAD : 5 FACULTAD DE QUIMICA	
PROGRAMA : 465 MAESTRIA FARMACIA (CONTROL DE MEDICAMENTOS)	

Año	Semes- tre	Enti- dad	Asig- natura	Grupo	Califi- cación	Crédi- tos	Folio	Nombre de la Asignatura	Nombre del Tema
1997	1	5	6520	0001	B	10	10127830	QUIMICA ANALITICA (INORGAN)	
1997	1	5	6521	0001	MB	11	10127831	IDENT COMP ORG ANA INSTRU I	
1997	1	5	6522	0001	MB	6	10127832	ESTADISTICA	
1997	1	5	9902	0001	AC	0	0	INGLES TRADUCCION	
1997	2	5	6523	0001	MB	11	10131594	IDENT COMP ORG ANA INSTRU II	
1997	2	5	6524	0001	MB	11	10131595	ANALISIS BIOLOGICOS	
1998	1	5	6516	0001	10	6	10134509	SEM SOBRE NVOS METOD ANALIS	
1998	1	5	6525	0001	10	11	10134510	ANALISIS ESPECIALES	
1998	1	5	6526	0001	10	11	10134511	ANALISIS MICROBIOLOGICOS	

Bíol. Francisco Javier Incera Ugalde
 Jefe de la Unidad de Administración del Posgrado
 Ciudad Universitaria D.F. a 7 de Enero del 2004

Dr. Miguel A. Costas Basín
 Coordinador del Programa de Posgrado de
 Ciencias Químicas