

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CS. FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS
MAESTRÍA EN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA Y CONTROL
DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS**

**FORMULACION DE COMPRIMIDOS DE
HIOSCINA-N-BUTIL BROMURO DE 10 mg
POR COMPRESION DIRECTA**

**TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO
DE MAGÍSTER EN “TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA Y
CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS”**

REALIZADO POR: Lic. GILKA ANAHI MARTINEZ SALVATIERRA

**LUGAR DE REALIZACIÓN DE LA TESIS:
LABORATORIOS COFAR S.A. Y LABORATORIO DE FARMACOLOGIA
F.C.F.B. – U.M.S.A.**

2008

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CS. FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS**

**MAESTRÍA EN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA Y CONTROL
DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS**

**FORMULACION DE COMPRIMIDOS DE
HIOSCINA-N-BUTIL BROMURO DE 10 mg
POR COMPRESION DIRECTA**

**TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO
DE MAGÍSTER EN “TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA Y
CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS”**

**REALIZADO POR: Lic. GILKA ANAHI MARTINEZ SALVATIERRA
TUTOR: MSc. JUAN JOSÉ QUISPE VARGAS**

**LUGAR DE REALIZACIÓN DE LA TESIS:
LABORATORIOS COFAR S.A. Y LABORATORIO DE FARMACOLOGIA
F.C.F.B. – U.M.S.A.**



DEDICATORIA

A mis padres: Hugo y Olga

Y a toda mi Familia



AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento sincero a todas las personas e instituciones que permitieron la realización de este trabajo y la finalización del mismo

Agradecimiento especiales a:

MsC Juan José Quispe Vargas asesor del presente trabajo, por su colaboración desinteresada y por dedicar su valioso tiempo en la realización y revisión de dicho trabajo

Laboratorios COFAR S.A. por el apoyo y promover la investigación, y un agradecimiento muy especial a la Dra. Sofia Mercado.

Al Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Cs. Farmacéuticas y Bioquímicas de la Universidad Mayor de San Andrés muy especialmente al responsable de dicho laboratorio Dr. Eduardo Gonzales, ya que su ayuda fue indispensable para la elaboración de dicho trabajo, además un agradecimiento por su apoyo moral y académico.

A todos mis docentes que colaboraron en mi formación profesional, y a todos mis amigos, sin los cuales cualquier logro carece de valor.

MSc. JUAN JOSE QUISPE VARGAS,

CERTIFICA

Que la presente memoria "FORMULACION DE COMPRIMIDOS DE HIOSCINA-N-BUTIL BROMURO DE 10 mg POR COMPRESION DIRECTA", constituye la tesis de Maestría de la:

Lic. GILKA ANAHI MARTINEZ SALVATIERRA

Asimismo, certifica haber dirigido y supervisado la realización y redacción del presente trabajo. Para los requerimientos deseados, se firma la presente el 14 de septiembre del 2009.

MSc. Juan José Quispe Vargas

FORMULACION DE COMPRIMIDOS DE HIOSCINA-N-BUTIL BROMURO DE 10mg
POR COMPRESION DIRECTA

RESUMEN

Se obtuvo comprimidos de Hioscina-N- Butil Bromuro de 10mg por la vía de compresión directa, los cuales cumplen con los requerimientos especificados en la Farmacopea Británica (BP2007).

Se emplearon diseños experimentales para evaluar la compatibilidad del principio activo –excipiente a partir del cual se selecciono los excipientes mas adecuados que no interaccionan con el principio activo.

Se utilizo diseños experimentales en los estudios de formulación obteniendo una formula, que a través de la elaboración de lotes ensayo de comprimidos de Hioscina-N-Butil Bromuro, demuestran cumplir todos los requisitos de la farmacopea Británica (BP2007) y USPXXIX (valoración, uniformidad de unidades de dosificación).

La fórmula desarrollada presenta buenas características de dureza, friabilidad, desintegración y uniformidad de peso, esta constituida por: Lactosa anhidra (diluyente), celulosa microcristalina PH101 (diluyente de compresión directa), croscarmelosa de sodio (disgregante), estearato de magnesio (lubricante), y material de recubrimiento (opadry).

Se desarrolló y validó el método de análisis cuantitativo del principio activo, el cual se optimizó con la finalidad de reducir el tiempo de análisis como también los costos, facilitando de esta manera innumerables análisis que se desarrollaron en el presente trabajo.

FORMULATION OF TABLETS HIOSCINA-N-BUTYL BROMIDE 10mg

DIRECT COMPRESSION

ABSTRACT

Tablets were obtained Hioscina-N-Butyl Bromide 10mg via direct compression, which meet the requirements specified in the British Pharmacopoeia (BP2007).

Experimental designs were used to assess the compatibility of the active-exciptent from which I select the most suitable excipients that do not interact with the active ingredient.

Experimental designs were used in studies of development by obtaining a formula that, through the development of trial batches of tablets of Hioscina-N-butyl bromide, show meet all the requirements of British Pharmacopoeia (BP2007) and USPXXIX (assessment, uniformity dosage units).

The formula presents good characteristics of hardness, friability, disintegration and weight uniformity, this consists of: anhydrous lactose (diluent), microcrystalline cellulose PH101 (direct compression diluent), sodium (disgregante), magnesium stearate (lubricant) and coating material (Opadry).

Was developed and validated analytical method for quantification of the active ingredient, which is optimized to reduce the analysis time as well as costs, thus facilitating countless analysis developed in this paper.

<u>INDICE GENERAL</u>	
CONTENIDO	PAGINA
CAPITULO I INTRODUCCIÓN	1
1. Introducción	2
2. Antecedentes	3
3. Planteamiento del problema y Justificación	3
4. Justificación	3
5. Objetivos	4
5.1. Objetivo general.	4
5.2. Objetivos específicos	4
6. Hipótesis	4
6.1. Determinación de variables	5
6.1.1. Variable Dependiente	5
6.1.2. Variable Independiente	5
6.2. Definición de variables	5
6.3. Operacionalización de variables	6
7. Esquema de Investigación	8
CAPITULO II MARCO TEÓRICO	
1. Desarrollo del estudio de formulación de comprimidos	10
1.1. Introducción	10
1.2. Estudios de preformulación	10
1.2.1. Consideraciones de las propiedades fisicoquímicas	11
1.2.1.1. Características organolépticas	11
1.2.1.2. Pureza	11
1.2.1.3. Solubilidad	11
1.2.1.4. Tamaño y forma de las partículas	12
1.2.2. Consideraciones de las propiedades fármaco técnicas	12
1.2.2.1. Densidad.	12
1.2.2.2. Fluidez.	12
1.2.2.3. Compactibilidad / Compresibilidad.	13
1.3. Estudios de compatibilidad principio activo–excipiente	13
1.4. Estudios de formulación	14
1.4.1. Definición de comprimidos	14
1.4.2. Definición de comprimido recubierto	14
1.4.3. Características de comprimidos	15
1.4.3.1. Aspecto	15
1.4.3.2. Características organolépticas	15
1.4.3.3. Características físicas	16
1.4.3.3.1. Uniformidad de peso	16
1.4.3.4. Características Químicas	16
1.4.3.4.1. Riqueza	16
1.4.3.4.2. Uniformidad de unidades de dosificación	16
1.4.3.4.3. Uniformidad de contenido	17
1.4.3.5. Características Farmacotecnicas	17
1.4.3.5.1. Friabilidad de comprimidos no recubiertos	17
1.4.3.5.2. Resistencia de los comprimidos a la rotura (dureza)	17
1.4.3.5.3. Tiempo de disgregación de comprimidos	18
1.4.4. Formulación de comprimidos	18

1.4.4.1. Caracterización de las formulaciones	18
1.4.5. Factores tecnológicos en la caracterización de los comprimidos	19
1.4.5.1. Características físicas	19
1.4.5.1.1. Uniformidad de masa	19
1.4.5.2. Características químicas	20
1.4.5.2.1. Riqueza y homogeneidad de contenido	20
1.4.5.3. Tecnología y características farmacotécnicas	20
1.4.5.3.1. Friabilidad de comprimidos no recubiertos	20
1.4.5.3.2. Resistencia a la presión (dureza)	20
1.4.5.3.3. Tiempo de disgregación	20
1.4.5.4. Consideraciones sobre color, exfoliaciones	21
1.5. Métodos de Fabricación de Comprimidos	21
1.5.1. Granulación por vía húmeda	21
1.5.2. Granulación por vía seca	23
1.5.3. Compresión directa	24
1.6. Estudio de optimización	27
1.7. Desarrollo y validación de métodos analíticos	27
1.7.1. Características de Practicabilidad	27
1.7.2. Estudios de Estabilidad de la Muestra preparada para análisis	28
1.7.3. Puesta a Punto y Características de Idoneidad	28
1.7.4. Características de fiabilidad	28
2. Caracterización del Principio Activo	30
2.1. Propiedades farmacológicas del principio activo	30
2.1.1. Hioscina–N-Butil Bromuro	31
2.1.2. Modo y mecanismo de acción	31
2.1.3. Farmacocinética	32
2.1.4. Indicaciones terapéuticas	32
2.2. Características fisicoquímicas del principio activo	33
2.2.1. Formula estructural	33
2.2.2. Formula molecular	33
2.2.3. Peso molecular	33
2.2.4. Representación porcentual	33
2.2.5. Sinónimos	34
2.2.6. Características	34
2.2.6.1. Solubilidad	34
2.2.6.2. pH	34
2.2.7. Estabilidad	34
2.2.8. Almacenamiento	35
2.2.9. Síntesis	35
2.3. Especificaciones de calidad según la farmacopea británica PB 2007	36
2.4. Formulaciones existentes en bibliografía especializada	38
2.5. Formula empleada en laboratorios " Cofar S:A:"	38
3. Características de los excipientes usados en el desarrollo del estudio	39
CAPITULO III DISEÑO METODOLÓGICO	
1. Diseño de la investigación	41
1.1. Tipo de estudio	41
1.2. Población	41
2. Materiales y Equipos	41
2.1. Materiales	41
2.2. Equipos	42
3. Metodologías e instrumentos de recolección de datos	43
3.1. Caracterización del principio activo	43

3.1.1.	Características fisicoquímicas	44
3.1.2.	Distribución del tamaño de partícula	44
3.1.3.	Diámetro promedio y desviación estándar de partículas	44
3.1.4.	Índice de compresibilidad y proporción de hausner	45
3.1.5.	Flujo a través de orificios	46
3.1.6.	Angulo de reposo	46
3.1.7.	Características de compresión	47
3.2.	Estudios de compatibilidad principio activo excipiente	48
3.3.	Estudios de formulación	50
3.4.	Estudios de optimización	51
3.5.	Formulación y procedimiento final de fabricación	51
3.6.	Establecimiento de limites de control para las características críticas de la calidad	51
3.6.1.	Pruebas realizadas para el establecimiento de limites de control	52
3.6.1.1.	Perdida por desecación	52
3.6.1.2.	Índice de comprensibilidad y Proporción de Hausner	53
3.6.1.3.	Angulo de Reposo	53
3.6.1.4.	Porcentaje de finos (partículas de diámetro menor a 25 μm)	53
3.6.1.5.	Peso, diámetro y espesor de comprimidos con y sin cubierta pelicular	53
3.6.1.6.	Resistencia de los comprimidos a la rotura (dureza)	53
3.6.1.7.	Friabilidad de comprimidos	54
3.6.1.8.	Tiempo de disgregación	54
3.6.2.	Pruebas estadísticas utilizadas para el establecimiento de Limites de control	54
3.6.2.1.	Comparación estadística de los resultados	54
3.6.2.2.	Prueba de homogeneidad de varianzas	55
3.6.2.3.	Prueba de distribución aproximadamente normal	56
3.6.2.4.	Establecimiento de limites de control	56
3.7.	Características de calidad de los lotes ensayo elaborados	57
3.8.	Desarrollo y validación de métodos analíticos	58
3.8.1.	Determinación de la robustez	58
3.8.2.	Estudios de estabilidad de la muestra preparada para análisis	58
3.8.3.	Determinación de la selectividad	59
3.8.3.1.	Selectividad frente a los excipientes de la formulación	60
3.8.4.	Determinación de la linealidad y rango	61
3.8.4.1.	Regresión lineal	62
3.8.4.2.	Verificación de modelo	62
3.8.4.3.	Prueba de hipótesis para el coeficiente de correlación y consideraciones sobre el coeficiente de determinación (r^2)	63
3.8.4.4.	Prueba de hipótesis para la pendiente y limites de confianza	63
3.8.4.5.	Prueba de hipótesis para la ordenada en el origen y limites de confianza	64
3.8.4.6.	Homogeneidad de varianzas	65
3.8.4.7.	Análisis de varianza (ANOVA)	65
3.8.4.8.	Prueba de linealidad, basada en el coeficiente de variación	66
3.8.4.9.	Comparación de dos rectas de regresión	66
3.8.5.	Determinación de la precisión	67
3.8.5.1.	Repetibilidad del sistema instrumental.	67
3.8.5.2.	Repetibilidad del método	68
3.8.5.3.	Precisión Intermedia	69
3.8.6.	Determinación de la exactitud	69
3.8.7.	Determinación de los límites de detección y cuantificación.	70
CAPITULO IV RESULTADOS Y DISCUSIONES		
1.	Determinación de características fisicoquímicas y farmacotecnicas del principio activo	73
1.1.	Características Fisicoquímicas	73
1.2.	Distribución del tamaño de partícula	74

1.3.	Diámetro promedio y desviación estándar de partículas	75
1.4.	Índice de comprensibilidad (IC) y proporción de Hausner (PH)	76
1.5.	Flujo a través de orificios	77
1.6.	Angulo de reposo	77
1.7.	Características de compresión	78
1.8.	Discusión de Resultados	79
2.	Estudios de compatibilidad principio activo – excipiente	79
2.1.	Muestras almacenadas a 50 ^o C durante 8 semanas	80
2.1.1.	Interpretación de Resultados	82
2.2.	Características organolépticas de las muestras almacenadas en condición extrema	82
2.3.	Discusión de Resultados	82
3.	Estudios de formulación	83
3.1.	Efectos Significativos sobre la Uniformidad de peso.	84
3.1.1.	Interpretación de Resultados.	85
3.2.	Efectos significativos sobre la dureza de los comprimidos	86
3.2.1.	Interpretación de efectos sobre el promedio de dureza	86
3.2.2.	Efectos Sobre la variabilidad de la dureza (s2)	87
3.3.	Efectos significativos sobre el tiempo de disgregación de los comprimidos	88
3.3.1.	Interpretación de efectos sobre el promedio del tiempo de disgregación.	88
3.3.2.	Interpretación de efectos sobre la variabilidad del tiempo de disgregación	89
3.4.	Efectos significativos sobre el porcentaje de comprimidos defectuosos	90
3.5.	Resumen de resultados.	91
3.6.	Discusión de los resultados	92
3.7.	Selección de la formula apropiada	93
4.	Formulación y procedimiento final de fabricación	94
4.1.	Descripción del procedimiento general de fabricación.	96
4.2.	Elaboración de Lote piloto ensayo	97
5.	Establecimiento de limites de control para las características de calidad	98
5.1.	Índice de comprensibilidad y proporción de hausner	98
5.1.1.	Índice de comprensibilidad.	99
5.1.2.	Proporción de Hausner.	100
5.1.3.	Angulo de reposo.	102
5.1.4.	Porcentaje de finos	103
5.2.	Comprimidos obtenidos en la etapa "C"(compresión)	105
5.2.1.	Diámetro de los comprimidos	105
5.2.2.	Espesor de comprimidos	105
5.2.3.	Peso de comprimidos	106
5.2.4.	Dureza de comprimidos	107
5.2.5.	Tiempo de disgregación de comprimidos	108
5.2.6.	Friabilidad de comprimidos	110
5.3.	Comprimidos recubiertos obtenidos en la etapa "D" (recubrimiento)	111
5.3.1.	Diámetro de comprimidos recubiertos	111
5.3.2.	Espesor de comprimidos recubiertos	112
5.3.3.	Peso de comprimidos recubiertos	113
5.3.4.	Dureza de comprimidos recubiertos	114
5.3.5.	Tiempo de disgregación de comprimidos recubiertos	114
5.4.	Resumen de resultados	116
5.5.	Discusión de resultados	116
6.	Características de calidad de los lotes piloto industrial elaborados	117
6.1.	Valoración del principio activo	117
6.2.	Uniformidad de Unidades de Dosificación	118
6.3.	Uniformidad de peso	119

6.4.	Resumen de resultados	120
6.5.	Discusión de resultados	121
7.	Desarrollo y validación de métodos analíticos	121
7.1.	Método de análisis cuantitativo	121
7.1.1.	Desarrollo del método analítico	121
7.1.2.	Estudio de robustez	123
7.1.3.	Puesta a punto y definición del método analítico definitivo	125
7.1.4.	Estudios de estabilidad de la muestra preparada para análisis	127
7.1.5.	Validación del método analítico desarrollado	131
7.1.5.1.	Determinación de la selectividad frente a los excipientes de la formula	131
7.1.5.2.	Determinación del rango y linealidad	132
7.1.5.2.1.	Linealidad del sistema	133
7.1.5.2.2.	Linealidad del método	137
7.1.5.2.3.	Comparación de rectas de regresión	140
7.1.5.3.	Determinación de la precisión	141
7.1.5.4.	Determinación de la exactitud	143
7.1.5.5.	Limite de detección (LD) y limite de cuantificación (LC)	143
7.2.	Resumen de resultados y discusión	145
CAPITULO V CONCLUSIONES		
1.	Conclusiones Especificas	147
1.1.	Evaluación de las características fisicoquímicas y farmacotecnicas del prinpio activo	147
1.2.	Estudio de compatibilidad principio activo- excipiente	147
1.3.	Estudio de formulación	147
1.4.	Mejora del proce4so de fabricación de comprimidos de Hioscina-N-butil Bromuro por compresión directa	148
1.5.	Desarrollo y validación de métodos analíticos	150
2.	Conclusión General.	151
CAPITULO VI RECOMENDACIONES		
	Recomendaciones	153
CAPITULO VII BIBLIOGRAFÍA		
	Bibliografía	154
CAPITULO VII I. ANEXOS		
CAPITULO IX. APENDICE		

INDICE DE CUADROS		PAGINA
CONTENIDO		
CUADRO 1	Relación dosis unitaria-peso del comprimido y diámetro de la matriz	19
CUADRO 2	Relación entre el diámetro de la matriz y el tamaño máximo del granulo	19
CUADRO 3	Datos requeridos para la validación de métodos analíticos	30
CUADRO 4	Especificaciones de calidad para materia prima Hioscina -N-Butil Bromuro	36
CUADRO 5	Especificaciones de calidad para comprimidos de Hioscina-N-Butil Bromuro	37
CUADRO 6	Comprimidos de Hioscina n-Butil Bromuro	38
CUADRO 7	Fórmula cuali-cuantitativa de comprimidos de Hioscina -N-Butil Bromuro	38
CUADRO 8	Relación entre características de flujo, índice de comprensibilidad y proporción de hausner	46
CUADRO 9	Relación entre características de flujo-ángulo de reposo	47
CUADRO 10	Pruebas realizadas para el establecimiento de limites de control	52
CUADRO 11	Valores máximos aceptables de coeficiente de variación según intervalo de aceptación	68
CUADRO 12	Matriz de experimentos para la determinación de la precisión Intermedia	69
CUADRO 13	Resultados de ensayos descritos por farmacopea oficiales y sus especificaciones	74
CUADRO 14	Resultados de distribución de tamaño de partícula para la materia prima Hioscina-N-Butil Bromuro	74
CUADRO 15	Resultados de Índice de compresibilidad (IC) y proporción de hausner (PH) para la materia prima Hioscina-N-Butil Bromuro	76
CUADRO 16	Relación entre características de flujo, Índice de comprensibilidad y proporción de Hausner	77
CUADRO 17	Resultados de flujo a través de orificios para la materia prima Hioscina-N- Butil Bromuro	77
CUADRO 18	Resultados de ángulo de reposos para la materia prima Hioscina-N-Butil Bromuro	78
CUADRO 19	Resultado de características de compresión de materia prima de Hioscina-N-Butil Bromuro	78
CUADRO 20	Variables en estudio y sus niveles, estudio de compatibilidad principio activo-excipientes	79
CUADRO 21	Matriz del diseño experimental , estudios de compatibilidad principio activo excipiente	80
CUADRO 22	Resultados Iniciales de valoración de mezclas, estudio de compatibilidad principio activo- excipiente	80
CUADRO 23	Resultado de valoración de las mezclas después de 8 semanas a 50° C	81
CUADRO 24	Cálculo del diseño experimental para muestras almacenadas a 50°C durante 8 semanas	81
CUADRO 25	Variables en estudio y sus niveles, estudios de formulación.	83
CUADRO 26	Matriz del diseño experimental, estudios de formulación	83
CUADRO 27	Cálculo del diseño experimental para la uniformidad de peso, estudios de formulación	84
CUADRO 28	Cálculo del diseño experimental para el promedio de dureza de los comprimidos, estudios de formulación	86
CUADRO 29	Cálculo del diseño experimental para la variabilidad (s ²) dureza de los comprimidos, estudios de formulación	87
CUADRO 30	Cálculo del diseño experimental para el promedio de tiempo de disgregación de los comprimidos, estudios de formulación.	88
CUADRO 31	Cálculo del diseño experimental para la variabilidad (s ²) del tiempo de disgregación de los comprimidos, estudios de formulación	89
CUADRO 32	Cálculo del diseño experimental para el porcentaje de comprimidos defectuosos estudios de formulación	90
CUADRO 33	Resumen de resultados, estudios de formulación	91
CUADRO 34	Excipientes y cantidades a ser usadas en ensayos posteriores, según resultados de estudios de formulación	93
CUADRO 35	Composición cualitativa- cuantitativa de la formulación desarrollada	95
CUADRO 36	Procedimiento general de fabricación para comprimidos recubiertos de Hioscina-N- Butil Bromuro por 10 mg	95
CUADRO 37	Rendimiento de la mezcla final obtenidos en la etapa A, del procedimiento general de fabricación, lotes ensayo	97

CUADRO 38	Rendimiento de compresión obtenido en la etapa C del procedimiento general de fabricación, lotes ensayo.	97
CUADRO 39	Rendimiento de compresión obtenido en la etapa D del procedimiento general de fabricación, lotes ensayo.	97
CUADRO 40	Datos de valoración de la mezcla final obtenida en la etapa "C" del procedimiento de fabricación, lotes ensayo.	98
CUADRO 41	Resultados iniciales de índice de compresibilidad (IC) y proporción de hausner (PH), lotes ensayo.	98
CUADRO 42	Resultados de ANOVA para la comparación de los resultados de índice de compresibilidad (IC), lotes ensayo.	99
CUADRO 43	Límite de control para el índice de compresibilidad, lotes ensayo.	100
CUADRO 44	Resultados del ANOVA para la comparación de resultados de proporción de hausner (PH), lotes ensayo.	101
CUADRO 45	Límites de control para la proporción de hausner, lotes ensayo.	101
CUADRO 46	Resultados del ANOVA para la comparación de resultados de ángulo de reposo, lotes ensayo.	102
CUADRO 47	Límites de control para el ángulo de reposo, lotes ensayo.	103
CUADRO 48	Resultados y cálculos de Porcentaje de finos, lotes ensayo.	103
CUADRO 49	Resultados del ANOVA para la comparación de resultados de porcentaje de finos, lotes ensayo.	104
CUADRO 50	Límites de control para el porcentaje de finos, lotes ensayo.	104
CUADRO 51	Resultados de ANOVA para la comparación de resultados de peso individual de comprimidos, lotes ensayo.	106
CUADRO 52	Resultados de ANOVA para la comparación de los resultados de dureza de los comprimidos, lotes ensayo.	107
CUADRO 53	Límites de control para la dureza de los comprimidos, lotes ensayo.	108
CUADRO 54	Resultados del ANOVA para la comparación de resultados del tiempo de disgregación de comprimidos, lotes ensayo.	108
CUADRO 55	Límites de control para el tiempo de disgregación de los comprimidos, lotes ensayo,	109
CUADRO 56	Resultados del ANOVA para la comparación de resultados de friabilidad de comprimidos, lotes ensayo,	110
CUADRO 57	Límites de control para la friabilidad de los comprimidos, lotes ensayo.	111
CUADRO 58	Resultados del incremento de diámetro correspondiente a la cubierta pelicular, lotes ensayo.	112
CUADRO 59	Resultados del incremento de espesor correspondiente a la cubierta pelicular, lotes ensayo.	113
CUADRO 60	Resultados del incremento de peso, correspondientes a la cubierta pelicular, lotes ensayo	113
CUADRO 61	Resultados del ANOVA para la comparación de los resultados, de tiempo de disgregación de comprimidos recubiertos, lotes ensayo.	115
CUADRO 62	Límites de control para el tiempo de disgregación de comprimidos recubiertos, lotes ensayo.	116
CUADRO 63	Resumen del establecimiento de límites de control para las características de calidad del proceso productivo.	116
CUADRO 64	Resultados de valoración del principio activo, lote ensayo.	117
CUADRO 65	Resultados de valoración del principio activo, lote ensayo.	117
CUADRO 66	Resultados de valoración del principio activo, lote ensayo.	118
CUADRO 67	Resultados de uniformidad de unidades de dosificación, lote ensayo.	118
CUADRO 68	Resultados de uniformidad de unidades de dosificación, lote ensayo.	118
CUADRO 69	Resultados de uniformidad de unidades de dosificación, lote ensayo.	118
CUADRO 70	Resultados de uniformidad de peso, lotes ensayo.	119
CUADRO 71	Resumen de características de calidad de los lotes ensayo.	120
CUADRO 72	Datos fármaco técnicos de diferentes lotes de comprimidos de Hioscina-N-Butil Bromuro, obtenidos por el proceso de fabricación húmeda	121
CUADRO 73	Esquema general del análisis cuantitativo desarrollado.	122
CUADRO 74	Variables en estudio y sus niveles, estudio de robustez, desarrollado del método de análisis cuantitativo.	123
CUADRO 75	Matriz del diseño experimental, estudio de robustez, desarrollado del método de análisis cuantitativo.	123

CUADRO 76	Cálculos del diseño experimental para estudios de robustez, desarrollo del método de análisis cuantitativo.	124
CUADRO 77	Preparación de muestra homogénea, estudios de estabilidad de la solución inicial, método de análisis cuantitativo.	127
CUADRO 78	Condiciones de almacenamiento y tiempos de análisis, estabilidad de la solución, desarrollo del método de análisis cuantitativo.	128
CUADRO 79	Resultados de ANOVA para la comparación de resultados de los nuevos grupos expuestos a diferentes condiciones ambientales, estudios de estabilidad de la solución inicial que disuelve la muestra, desarrollo del método de análisis cuantitativo.	128
CUADRO 80	Resultados de DSM para estudios de estabilidad de la solución inicial que disuelve la muestra, desarrollo del método de análisis cuantitativo.	129
CUADRO 81	Resultados del ANOVA para la comparación de muestras almacenadas en diferentes condiciones excluyendo las muestras expuestas a la temperatura de 40°C, estudios de estabilidad de la solución que disuelve la muestra, desarrollo del método de análisis cuantitativo.	130
CUADRO 82	Resultados de las determinaciones para los estudios de selectividad frente a excipientes de la formulación (matriz), validación del método de análisis cuantitativo.	132
CUADRO 83	Resultados de las determinaciones hallados en los estudios de linealidad del sistema, validación del método de análisis cuantitativo.	133
CUADRO 84	Resultados de los cálculos para la determinación de la homogeneidad de varianzas, linealidad del sistema, validación del método de análisis cuantitativo.	135
CUADRO 85	Resultados del ANOVA para la linealidad del sistema, validación del método de análisis cuantitativo.	136
CUADRO 86	Resultados de las determinaciones hallados en los estudios de linealidad del método, validación del método de análisis cuantitativo.	137
CUADRO 87	Resultados de los cálculos para la determinación de la homogeneidad de varianzas, linealidad del método, validación del método de análisis cuantitativo.	139
CUADRO 88	Resultados del ANOVA para la linealidad del método, validación del método de análisis cuantitativo.	140
CUADRO 89	Resultados del ANOVA para la comparación de la linealidad del sistema y del método, validación del método de análisis cuantitativo.	140
CUADRO 90	Resultados de la determinación de repetibilidad del sistema instrumental, validación del método de análisis cuantitativo.	141
CUADRO 91	Resultados de la determinación de repetibilidad del método, validación del método de análisis cuantitativo.	142
CUADRO 92	Resultados de la determinación de precisión intermedia, validación del método de análisis cuantitativo.	142
CUADRO 93	Calculo de la recuperación media y resultados de la prueba de hipótesis para la exactitud, validación del método de análisis cuantitativo.	143
CUADRO 94	Resumen de resultados de validación del método de análisis cuantitativo.	145
CUADRO 95	Comparación de los tiempos empleados en la preparación por vía húmeda y compresión directa	149
CUADRO 96	Costos de materias primas para granulado húmedo y compresión directa	150

INDICE DE GRAFICOS

CONTENIDO	PAGINA	
GRAFICO 1	Distribución de tamaño de partícula para la materia prima de Hioscina.	75
GRAFICO 2	Frecuencia acumulada de la distribución de tamaño de partícula para la materia prima.	75
GRAFICO 3	Gráfica y ecuación de la recta de regresión lineal, diámetro promedio vs. valor probit.	76
GRAFICO 4	Pareto para los efectos de muestras almacenadas a 50° C por 8 semanas.	82
GRAFICO 5	Pareto para los efectos de uniformidad de peso, estudios de formulación.	85
GRAFICO 6	Promedios de los efectos principales significativos que afectan la uniformidad de peso.	85
GRAFICO 7	Promedios de los efectos principales significativos que afectan la dureza de los comprimidos.	87

GRAFICO 8	Pareto de los efectos, variabilidad (s^2) de dureza de los comprimidos, estudios de Formulación.	88
GRAFICO 9	Pareto de los efectos, promedio del tiempo de disgregación de los comprimidos, estudios de formulación.	89
GRAFICO 10	Pareto para los efectos, variabilidad (s^2) del tiempo de disgregación de los comprimidos.	90
GRAFICO 11	Pareto para los efectos, porcentaje de comprimidos defectuosos estudios de formulación.	91
GRAFICO 12	Gráfico de cajas para los resultados de Índice de compresibilidad (IC), lotes ensayo.	100
GRAFICO 13	Gráfico de cajas para los resultados de proporción de hausner (PH), lotes ensayo.	101
GRAFICO 14	Gráfico de cajas para los resultados de ángulo de reposos, lotes piloto industrial.	102
GRAFICO 15	Gráfico de cajas para los resultados de porcentaje de finos, lotes ensayo.	104
GRAFICO 16	Gráfico de cajas para los resultados de peso individual de comprimidos, lotes ensayo.	106
GRAFICO 17	Gráfico de cajas para los resultados de dureza de los comprimidos, lotes ensayo.	107
GRAFICO 18	Gráfico de cajas para los resultados de tiempo de disgregación de los comprimidos, lotes ensayo.	109
GRAFICO 19	Gráfico de cajas para los resultados de friabilidad de los comprimidos, lotes ensayo.	110
GRAFICO 20	Gráfico de cajas para los resultados de tiempos de disgregación de comprimidos recubiertos.	115
GRAFICO 21	Pareto para los efectos del diseño experimental, estudios de robustez, desarrollo del método de análisis.	124
GRAFICO 22	Efectos significativos en el estudio de robustez	124
GRAFICO 23	Gráfico de cajas para los resultados de los grupos expuestos a diferentes condiciones ambientales, estudios de estabilidad de la solución que disuelve la muestra, desarrollo del método de análisis cuantitativo.	129
GRAFICO 24	Gráfico de área promedio de los grupos expuestos a diferentes condiciones ambientales frente al tiempo de almacenamiento, estudios de estabilidad de la solución inicial que disuelve la muestra, desarrollo del método de análisis cuantitativo.	129
GRAFICO 25	Gráfico de cajas para los resultados de las muestras almacenadas en diferentes condiciones (excluyendo las muestras expuestas a 40° C), estudios de estabilidad de la solución inicial que disuelve la muestra, desarrollo del método de análisis cuantitativo.	130
GRAFICO 26	Cromatograma del principio activo (Hioscina-N-Butil Bromuro), estudio de selectividad frente a excipientes de la formulación, validación del método de análisis cuantitativo.	131
GRAFICO 27	Cromatograma de la matriz (mezcla de excipientes), estudio de selectividad frente a excipientes de la formulación, validación del método de análisis cuantitativo.	131
GRAFICO 28	Recta de regresión lineal para los resultados de linealidad del sistema, validación de método de análisis cuantitativo.	133
GRAFICO 29	Recta de regresión lineal para los resultados de linealidad del método, validación de método de análisis cuantitativo.	137
GRAFICO 30	Gráfico de regresión lineal para la determinación del límite de detección y del límite de cuantificación, y validación del método de análisis cuantitativo.	144

<u>ÍNDICE DE ANEXOS</u>		
CONTENIDO		PAGINA
I, ANEXOS- MARCO TEÓRICO:		A2
ANEXO 1	Principales características de lactosa anhidra – lactosa monohidrato	A2
ANEXO 2	Principales características de almidón pregelatinizado	A4
ANEXO 3	Principales características de avicel (101-102)	A5
ANEXO 4	Principales características del estearato de magnesio	A6
ANEXO 5	Principales características de croscarmelosa de sodio (acdisol)	A7
ANEXO 6	Principales características de dióxido de silicio coloidal (aerosil)	A8
ANEXO 7	Principales características de povidona (kollidon)	A10
II. ANEXOS, DISEÑO METODOLÓGICO		
ANEXO 8	Conversión de frecuencia acumuladas (expresadas en porcentaje) en unidades probit	A12
ANEXO 9	Composición de mezclas del diseño experimental, estudio de compatibilidad principio activo - excipiente	A12
ANEXO 10	Composición de mezclas del diseño experimental, estudios de formulación	A13
III. RESULTADOS Y DISCUSIONES:		A14
ANEXO 11	Resultados de distribución de tamaño de partícula para la materia prima de Hioscina Butil Bromuro, expresado en peso.	A14
ANEXO 12	Estructura de confusión del diseño estadístico experimental, estudios de compatibilidad principio activo-excipientes. Fotografías de las muestras antes y después de fueron sometidas a condiciones extremas de almacenamiento (50° C por 8 semanas), estudio de compatibilidad principio activo-excipiente.	A14
ANEXO 13		A14
ANEXO 14	Estructura de confusión del diseño estadístico experimental estudio de formulación.	A16
ANEXO 15	Resultados de uniformidad de peso, estudio de formulación.	A16
ANEXO 16	Resultados de dureza de comprimidos, estudio de formulación.	A17
ANEXO 17	Resultados del tiempo de disgregación de los comprimidos, estudio de formulación	A17
ANEXO 18	Resultados del porcentaje de comprimidos defectuosos, estudio de formulación.	A17
ANEXO 19	Resultados iniciales de índice de compresibilidad (IC), lotes ensayo.	A18
ANEXO 20	Análisis descriptivo de la combinación de resultados de índice de compresibilidad (IC), lotes ensayo.	A18
ANEXO 21	Resultados iniciales de proporción de hausner (PH), lotes ensayo.	A18
ANEXO 22	Análisis descriptivo de la combinación de resultados de proporción de hausner (PH), lotes ensayo.	A19
ANEXO 23	Resultados iniciales de ángulo de reposo, lotes ensayo.	A19
ANEXO 24	Resultados y cálculos de ángulo de reposo, lotes ensayo	A20
ANEXO 25	Análisis descriptivo de la combinación de resultados de ángulo de reposo, lotes ensayo	A20
ANEXO 26	Resultados de Porcentaje de finos , lotes ensayo	A21
ANEXO 27	Análisis descriptivo de la combinación de resultados de Porcentaje de finos, lotes ensayo	A21
ANEXO 28	Resultado de diámetro de comprimidos, lotes ensayo.	A22
ANEXO 29	Gráficos de distribución aproximadamente normal de los resultados de diámetro de comprimidos, lotes ensayo.	A23
ANEXO 30	Resultado de espesor de comprimidos, lotes ensayo.	A24
ANEXO 31	Gráficos de distribución aproximadamente normal de los resultados de espesor de comprimidos, lotes ensayo.	A25
ANEXO 32	Resultado de peso individual de comprimidos, lotes ensayo.	A26
ANEXO 33	Gráficos de distribución aproximadamente normal de los resultados de peso individual de comprimidos, lotes ensayo.	A27
ANEXO 34	Resultado de dureza de comprimidos, lotes ensayo.	A28
ANEXO 35	Gráficos de distribución aproximadamente normal de los resultados de dureza de los comprimidos, lotes ensayo.	A29
ANEXO 36	Análisis descriptivo de la combinación de resultados de dureza de los comprimidos, lotes ensayo.	A29
ANEXO 37	Resultado de tiempo de disgregación de comprimidos, lotes ensayo.	A30
ANEXO 38	Gráficos de distribución aproximadamente normal de los resultados de tiempo de disgregación de comprimidos, lotes ensayo.	A30
ANEXO 39	Análisis descriptivo de la combinación de resultados de tiempo de disgregación de comprimidos, lotes ensayo.	A31
ANEXO 40	Resultado de friabilidad de comprimidos, lotes ensayo,	A31

ANEXO 41	Gráfico de distribución aproximadamente normal de los resultados friabilidad de comprimidos, lotes ensayo.	A32
ANEXO 42	Análisis descriptivo de la combinación de resultados de friabilidad de comprimidos, lotes ensayo,	A32
ANEXO 43	Resultado de diámetro de comprimidos recubiertos, lotes ensayo,	A33
ANEXO 44	Gráfico de distribución aproximadamente normal d los resultados diámetro de comprimidos recubiertos, lotes ensayo.	A34
ANEXO 45	Gráfico de distribución aproximadamente normal de los resultados espesor de comprimidos recubiertos, lotes ensayo.	A34
ANEXO 46	Resultado de espesor individual de comprimidos recubiertos, lotes ensayo.	A35
ANEXO 47	Resultado de peso individual de comprimidos recubiertos, lotes ensayo.	A36
ANEXO 48	Resultado de dureza de comprimidos recubiertos, lotes ensayo.	A37
ANEXO 49	Gráficos de distribución aproximadamente normal de los resultados de dureza de comprimidos recubiertos, lotes ensayo.	A38
ANEXO 50	Resultado de tiempo de disgregación de comprimidos recubiertos, lotes ensayo,	A38
ANEXO 51	Gráfica de distribución aproximadamente normal de los resultados de tiempo de disintegración de comprimidos recubiertos, lotes ensayo.	A39
ANEXO 52	Análisis descriptivo de la combinación de resultados del tiempo de disgregación de comprimidos recubiertos, lotes ensayo.	A39
ANEXO 53	Características modificadas del método de análisis original, desarrollo del método de análisis cuantitativo.	A40
ANEXO 54	Estructura de confusión del diseño estadístico experimental, estudio de robustez, desarrollo del método analítico.	A40
ANEXO 55	Preparación de muestra homogénea, estudios de robustez, método de análisis cuantitativo.	A40
ANEXO 56	Resultados de muestras almacenadas en diferentes condiciones, estudios de estabilidad de la solución inicial, desarrollo del método de análisis.	A41
ANEXO 57	Gráficos de distribución aproximadamente normal de los resultados de grupos expuestos a diferentes condiciones ambientales, estudio de estabilidad de la solución inicial que se disuelve la muestra, desarrollo del método de análisis cuantitativo.	A42
ANEXO 58	Resultados de muestras almacenadas en diferentes condiciones (excluyendo las muestras expuestas a la temperatura de 40 ° C), estudios de estabilidad de la solución inicial que disuelve la muestra, desarrollo del método de análisis.	A45
ANEXO 59	Gráficos de distribución aproximadamente normal de grupos almacenadas en diferentes condiciones (excluyendo las muestras expuestas a la temperatura de 40° C), estudios de estabilidad de la solución inicial que disuelve la muestra, desarrollo del método de análisis.	A46
ANEXO 60	Gráficos de distribución aproximadamente normal, selectividad frente a excipientes, validación del método de análisis cuantitativo.	A48
ANEXO 61	Cromatogramas individuales de los excipientes utilizados, estudios de selectividad frente a excipientes de la formulación, validación del método de análisis cuantitativo.	A48
ANEXO 62	Preparación de la muestra para los estudios de linealidad del sistema, validación del método de análisis cuantitativo.	A50
ANEXO 63	Gráfico de distribución aproximadamente normal de residuales para linealidad del sistema, validación del método de análisis cuantitativo.	A51
ANEXO 64	Gráfico de varianza residual constante para la linealidad del método de validación del método de análisis cuantitativo.	A51
ANEXO 65	Preparación de la muestra para los estudios de linealidad del método, validación del método de análisis cuantitativo.	A52
ANEXO 66	Gráfico de distribución aproximadamente normal de residuales para linealidad del método, validación del método de análisis cuantitativo.	A53
ANEXO 67	Gráfico de varianza residual constante para la linealidad del método de validación del método de análisis cuantitativo.	A53
ANEXO 68	Resultados de los cálculos para la comparación de las rectas de regresión del sistema y método, validación del método de análisis cuantitativo.	A54
ANEXO 69	Resultados de la determinación de exactitud, validación del método de análisis cuantitativo.	A55
ANEXO 70	Calculo de concentraciones experimentales halladas en la determinación de la exactitud, validación del método de análisis cuantitativo.	A55
ANEXO 71	Resultados obtenidos en la determinación del limite detección y limite de cuantificación, validación del método de análisis cuantitativo.	A55
ANEXO 72	Datos fármaco técnicos de diferentes lotes de comprimidos de Hioscina-N-Butil Bromuro, obtenidos por el proceso de fabricación húmeda.	A56
ANEXO 73	Comparación de los tiempos empleados en la preparación por vía húmeda y compresión directa.	A56
ANEXO 74	Costos de materias primas para granulado húmedo y compresión directa	A57

ANEXO 75	Equipos empleados en granulado húmedo y compresión directa	A57
----------	--	-----

ÍNDICE DE APENDICE

CONTENIDO	PAGINA
I, APENDICE - MARCO TEÓRICO:	A59
APENDICE 1 Distintos aspectos que se deben tener presentes en la etapa de preformulación	A59
APENDICE 2 Diluyentes para compresión directa	A59
APENDICE 3 Absorbentes	A60
APENDICE 4 Aglutinante (Granulación humeada, anhidra y compresión directa)	A61
APENDICE 5 Disgregante	A62
APENDICE 6 Lubricantes de compresión directa	A63
APENDICE 7 Coadyuvantes	A63
APENDICE 8 Factores tecnológicos y la uniformidad de peso	A64
APENDICE 9 Factores tecnológico y la riqueza uniformidades de unidades de dosificación	A64
APENDICE 10 Factores tecnológico y friabilidad de los comprimidos	A64
APENDICE 11 Factores tecnológico y la resistencia de los comprimidos a la rotura	A65
APENDICE 12 Factores tecnológico y Tiempo de disgregación	A65
APENDICE 13 Problemas tecnológico relacionados con la exfoliación de los comprimidos	A66
APENDICE 14 Problemas tecnológico de adhesividad a los punzones y a las matrices	A66

CAPITULO I



INTRODUCCION

1. INTRODUCCIÓN.

La vocación de la industria farmacéutica desde siempre ha sido producir medicamentos de calidad y con total garantía de seguridad. Desde el “hágase según arte” hasta el cumplimiento de la ICH (Conferencia Internacional de Armonización), con los años, se han ido desarrollando recomendaciones e incorporando requerimientos que han evolucionado hasta una reglamentación estricta. La industria farmacéutica disfruta de una imagen de calidad excelente. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos de control y fabricación, se exige una mejora continua y máximas garantías de la calidad.

Con el propósito de mejorar el proceso de fabricación y algunos parámetros fármacotécnicos (dureza, disgregación) ver anexo 72-73, de comprimidos de Hioscina –N-Butil Bromuro elaborados en Laboratorios “COFAR”, el cual expende dicho producto al mercado Boliviano como Hioscina comprimidos de 10mg.

El presente trabajo tiene la finalidad de realizar un cambio en el proceso de fabricación de comprimidos de Hioscina-N-Butil Bromuro, los cuales se fabrican por la vía de compresión húmeda por la vía de compresión directa con la finalidad de optimizar y demostrar de manera documentada que el proceso es capaz de cumplir de forma consistente con las especificaciones de calidad establecidas.³

Por lo menos el 40% de todos los medicamentos se elaboran en forma de comprimidos. Los comprimidos como forma medicamentosa es ventajosa, al poderse elaborar a máquinas a gran escala y, por tanto resulta barata. Los comprimidos son dosificados con exactitud, fáciles de envasar, transportar y de almacenar, también resulta fácil su empleo por el paciente

³ ALVA BAZALAR N, Tesis “Evaluación del cambio de formulación y mejora del procedimiento de fabricación de tabletas de Hioscina-N-Butil Bromuro de 10 mg”, Lima, 2002.

2. ANTECEDENTES.

Para obtener medicamentos con formas farmacéuticas definidas, que aseguren la eficacia y seguridad terapéutica se necesita de trabajos científicos multidisciplinarios que aseguren la obtención de un producto con características adecuadas de calidad. Es por esto que al fabricar medicamentos, se exige una mejora continua y máxima garantía de calidad, debido a estas premisas, es importante respaldar de forma científica las tareas iniciales (prefomulación y formulación) del desarrollo de un medicamento.

En la actualidad la industria del medicamento esta obligada a encontrar nuevas formas para incrementar su eficiencia y eficacia, especialmente en los proceso de fabricación y en el desarrollo de producto nuevos³. La estadística es una de las herramientas mas útil para el diseño de experimentos y la toma de decisiones que respalda de forma científica las conclusiones obtenidas asegurando el correcto funcionamiento de los procedimientos de operación estándar disminuyendo tiempos y costos de fabricación, mejorando la calidad de los productos y guiando de forma confiable el desarrollo de producto nuevos.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La finalidad de dicho trabajo es cambiar el proceso de fabricación de comprimidos Hioscina-N-Butil Bromuro de vía húmeda la cual implica una serie de pasos y el empleo de un mayor tiempo en el proceso de obtención; por el proceso de compresión directa cuyo proceso de fabricación es mas corto y permite de esta manera obtener comprimidos en el menor tiempo posible.

³ ALVA BAZALAR N, Tesis "Evaluación del cambio de formulación y mejora del procedimiento de fabricación de tabletas de Hioscina-N-Butil Bromuro de 10 mg", Lima, 2002.

4. JUSTIFICACIÓN.

Obtener comprimidos de Hioscina-N-Butil Bromuro en el menor tiempo posible, reduciendo tiempos y procesos de fabricación sin afectar la calidad y de esta manera lograr la optimización de dicho proceso ver anexo 72-73 y cuadro 94-95.

5. OBJETIVOS.

5.1. Objetivo General.

- Estudiar y evaluar el cambio del proceso de fabricación de comprimidos de Hioscina-N-Butil Bromuro 10 mg de compresión por vía húmeda elaborados en Laboratorios "COFAR" a compresión directa asegurando que dicho proceso garantice el cumplimiento de las especificaciones técnicas, eficacia, seguridad y calidad.

5.2. Objetivos Específicos.

1. Estudiar las características fármaco técnicas del principio activo y los posibles excipientes a ser utilizados.
2. Evaluar la compatibilidad entre el principio activo y diferentes excipientes disponibles en Laboratorios "COFAR"
3. Diseñar la fórmula más adecuada (composición cuali - cuantitativa).
4. Mejorar el proceso de fabricación de comprimidos de Hioscina-N-Butil Bromuro por 10mg.
5. Desarrollar y validar el método de análisis de cuantificación para el principio activo, que pueda satisfacer los diferentes ensayos a ser realizados.

6. HIPÓTESIS.

Preformulación y formulación de comprimidos de Hioscina-N-Butil Bromuro de 10mg por compresión directa que satisface características farmacotécnicas necesarias para cumplir su función.

6.1. DETERMINACIÓN DE VARIABLES.

Las variables principales a estudiar según el problema y objetivo son.

6.1.1. Variable dependiente.

X= Comprimidos de Hioscina-N-Butil bromuro obtenidos por compresión directa

6.1.2. Variable independiente.

Y = Formulaciones convenientemente diseñados y planificados

6.2. DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Se considera:

❖ Preformulación.

Es la investigación de las propiedades fisicoquímicas de un principio activo solo o cuando se combina con excipientes, con el objeto de generar información útil para el formulador.

❖ Formulación.

La formulación de comprimidos viene precedida por un conjunto de estudios para la elección de los componentes de la forma farmacéutica.

6.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES. La cual se detalla en la siguiente tabla

PREFORMULACIÓN	
CONSIDERACIÓN DELAS PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS	
<u>Características Organolépticas</u>	Es sumamente importante el tomar nota del aspecto general, color y olor del compuesto, ya que estas características serán la base de la comparación con los futuros lotes que se vayan sintetizando.
<u>Pureza</u>	Se debe conocer la pureza de la muestra con la que se trabaja, la cual se debe tener muy en cuenta ya que afecta a las características y propiedades muy importantes de la sustancia.
<u>Solubilidad</u>	Los producto sólidos administrados oralmente para que posean actividad sistemática, deben disolverse en fluidos gastrointestinales antes de su absorción
<u>Tamaño y Forma de las Partículas</u>	Los materiales finamente divididos están relativamente, mas expuestos al ataque de los agentes, atmosféricos, oxígeno y humedad y a la interacción con otros excipientes que si el material posee un tamaño de partícula grosero.
CONSIDERACIONES DE LAS PROPIEDADES FÍSICO MECÁNICAS-FÁRMACO TÉCNICAS	
<u>Densidad</u>	El conocer la densidad de un principio activo es útil para hacernos el ideal del tamaño final que tendrá la forma de dosificación. La densidad afecta considerablemente a la fluidez del producto. ²²
<u>Fluidez</u>	Es importante para asegurar el correcto mezclado de polvos y así obtener uniformidad de peso en las máquinas de comprimir Las propiedades de fluidez vienen afectadas por el tamaño de partícula y la forma redondeada mejora la fluidez. ²²
<u>Compactibilidad-Compresibilidad</u>	La capacidad de mezcla de los polvos para conseguir un buen compactado viene dado por las características de compresibilidad y compactibilidad de cada uno de los componentes.

FORMULACIÓN

CARACTERÍSTICAS DE COMPRIMIDOS

Los comprimidos se caracterizan por unas especificaciones establecidas por control de calidad y desarrollo galénico en la fase de diseño y formulación,

Aspecto.

Contempla la forma del comprimido (redondo, oblongo, elíptico, cuadrado, rectangular), superficie (planos, biconvexos, lisos con hendidura de partición, anagrama de identificación o marca de la empresa), aristas (rectas, romas, biseladas) y dimensiones (diámetro, longitud, radio, altura, espesor, anchura, borde del

bisel, altura del bisel, ángulo del bisel) ²²

Características organolépticas.

Se relacionan con los órganos de los sentidos de los sentidos, vista y gusto fundamentalmente, tienen como objetivo simular un color o un sabor con producto existentes

Uniformidad de peso

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

El cumplimiento del peso del comprimido entre límites establecidos es un requisito de interés terapéutico puesto que la actividad del mismo radica en la dosis del principio activo administrada, que a su vez depende del peso del comprimido. ²¹

CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS

Riqueza.

El contenido en un principio activo supone implícitamente la actividad terapéutica, ²²

Uniformidad de unidades de dosificación.

La prueba de variación de peso se aplica cuando el producto tiene 50 mg o más del principio activo que corresponda al 50% o más, en peso. ²⁶

Uniformidad de contenido

Dicha prueba se aplica cuando el comprimido no contiene 50 mg o más del principio activo que corresponda al 50% o más, en peso, de la unidad de dosificación. ²⁶

CARACTERÍSTICAS FARMACOTÉCNICAS

Friabilidad de comprimidos no recubiertos

Fenómeno en virtud del cual la superficie de los comprimidos no recubiertos presenta señales de abrasión o de ruptura bajo el efecto de choques mecánicos o de roce. ²²

Resistencia de los comprimidos a la rotura (dureza).

Determina la dureza de los comprimidos medida como la fuerza necesaria para provocar la rotura de los mismos por aplastamiento mediante mordazas.

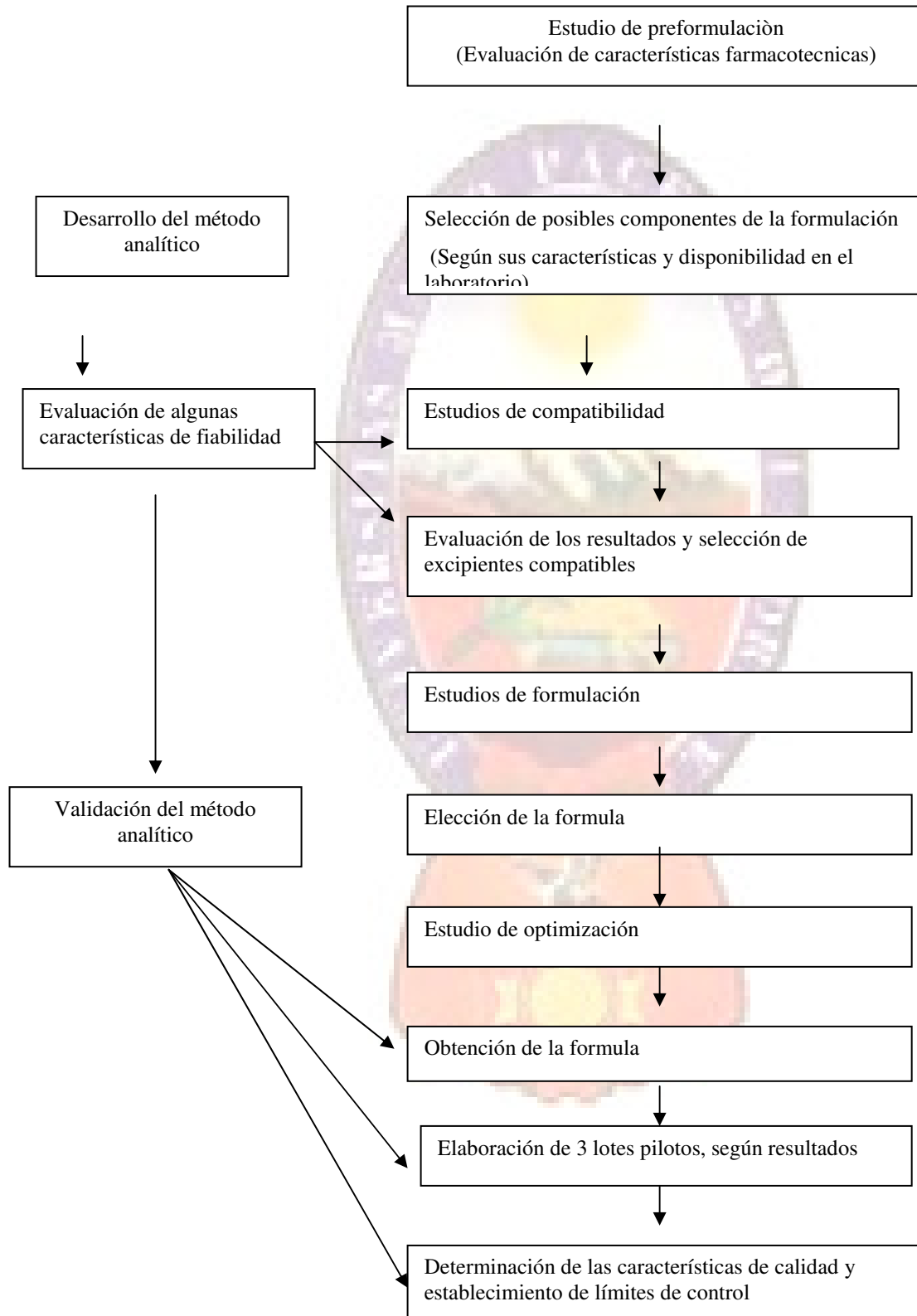
Tiempo de disgregación de comprimidos

Este ensayo está destinado a determinar la mayor o menor aptitud de los comprimidos y las cápsulas a disgregarse en medio líquido, en el tiempo prescrito.

Formulación de comprimidos

La formulación de comprimidos viene precedida por un conjunto de estudios para la elección de los componentes de la forma farmacéutica

7. ESQUEMA DE LA INVESTIGACIÓN.





CAPITULO II



MARCO TEORICO

1. DESARROLLO DE ESTUDIOS DE FORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS

1.1. INTRODUCCIÓN.

La preparación y formulación de medicamentos se consideró durante muchos años como un arte y su estudio como una disciplina estaba constituido por una gran cantidad de conocimientos empíricos y descriptivos que se han transformado en la actualidad en un conjunto de nociones de alto rigor científico y acelerado desarrollo. La indicación aún mantenida por tradición en prescripción magistrales de “Hágase según arte” debe ser sustituida por “Hágase según ciencia”, porque el horizonte intelectual y de preocupación científica se ha ampliado considerablemente para el logro de unos objetivos que puede resumirse en la obtención de unos preparados farmacéuticos eficaces seguros y de costo razonable.²⁷

El desarrollo de estudios de formulación de comprimidos se puede resumir como una secuencia lógica de pasos, que minimizan el trabajo y evitan ensayos innecesarios. Esta secuencia lógica de pasos involucra los siguientes estudios. Estudios de preformulación, estudios de compatibilidad principio activo-excipientes, estudios de formulación, estudios de optimización, y estudios de estabilidad. Además es necesario realizar estudios paralelos de desarrollo y validación de metodologías analíticas empleadas para los diferentes ensayos requeridos durante el desarrollo del estudio.

1.2. ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.

Los ensayos de preformulación son el primer paso en el desarrollo racional de una forma farmacéutica para un principio activo. Se puede definir como la investigación de las propiedades fisicoquímicas de un principio activo solo o cuando se combina con excipientes, con el objeto de generar información útil para el formulador en el desarrollo de una forma de dosificación estable y biodisponible.²²

1.2.1. Consideraciones de las Propiedades Fisicoquímicas.

La selectividad es crítica para el éxito de un programa de preformulación. Para cada molécula no es necesario determinar todos los parámetros. A medida que se van generando resultados, hay que revisarlos para decidir los estudios adicionales que deben llevar a cabo.²² Algunos de los principales parámetros a determinarse son:

1.2.1.1. Características Organolépticas.

Un programa de preformulación típico debe iniciarse con la descripción de la sustancia el olor, color y sabor. Es sumamente importante el tomar nota del aspecto general, color y olor del compuesto, ya que estas características serán la base de la comparación con los futuros lotes que se vayan sintetizando.²²

1.2.1.2. Pureza.

Se debe conocer la pureza de la muestra con la que se trabaja, la cual se debe tener muy en cuenta ya que afecta a las características y propiedades muy importantes de la sustancia. Así las características organolépticas o la estabilidad pueden verse afectadas por una ligera impureza. Existen diferentes técnicas para caracterizar la pureza de una muestra: cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida (HPLC) cromatografía de gases (CG) y cromatografía en papel que son útiles en este objetivo.²²

1.2.1.3. Solubilidad.

En general la solubilidad es una función de la estructura química de cada molécula, así, los productos sólidos administrados oralmente para que posean actividad sistemática, deben disolverse en fluidos gastrointestinales antes de su absorción. En tanto la velocidad de disolución de un producto es función de su solubilidad en el

medio de su disolución, este influirá en la absorción de moléculas que sean relativamente insolubles.²²

1.2.1.4. Tamaño y Forma de las Partículas.

Diversas propiedades físicas y químicas de los principios activos, se ven afectadas por la distribución del tamaño de partícula y su forma. También se ven afectadas sus características biofarmacéuticas. Está completamente reconocido que sustancias poco solubles, serán más biodisponibles cuando se administran en estado finamente subdividido. Además el tamaño juega un papel importante en la homogeneidad, fluidez y eficacia en la mezcla de polvos y gránulos. El tamaño de partículas también puede representar un factor de inestabilidad. Los materiales finamente divididos están relativamente más expuestos al ataque de los agentes atmosféricos, oxígeno y humedad y a la interacción con otros excipientes que si el material posee un tamaño de partícula grosero.

1.2.2. Consideraciones de las Propiedades Físico mecánicas-Farmacotécnicas.

1.2.2.1. Densidad.

Quizás más interesante para el caso de sólidos es la densidad y volumen aparente. El ensayo de volumen aparente descrito en la Farmacopea Europea 3^{ra} edición tiene como objetivo determinar bajo condiciones definidas, los volúmenes aparentes, antes y después de sedimentar; la capacidad de sedimentación y las densidades aparentes. El conocer la densidad de un principio activo es útil para hacernos el ideal del tamaño final que tendrá la forma de dosificación. La densidad afecta considerablemente a la fluidez del producto.²²

1.2.2.2. Fluidez.

Es importante para asegurar el correcto mezclado de polvos y así obtener uniformidad de peso en las máquinas de comprimir. Los polvos que poseen una mala fluidez deben granularse previamente para mejorar. Las propiedades de fluidez vienen afectadas por el tamaño de partícula y la forma redondeada mejora la fluidez.²²

1.2.2.3. Compactibilidad / Compresibilidad.

La capacidad de mezcla de los polvos para conseguir un buen compactado viene dado por las características de compresibilidad y compactibilidad de cada uno de los componentes.

Lueueberger y Rohera definen la compresibilidad de un polvo como la capacidad para disminuir el volumen bajo presión, y compactabilidad como la capacidad de un material para ser comprimido bajo una forma de tensión.

En los estudios de preformulación deben estudiarse estas características para el nuevo principio activo, solo y cuando se combina con excipientes. Los polvos que forman duras compactaciones bajo una presión, sin presentar ninguna tendencia a romperse o exfoliarse pueden considerarse que presentan buena capacidad de compresión. Estos materiales en general pueden ser comprimidos sin necesidad de recurrir a la granulación usando únicamente excipientes para compresión. En los otros materiales se recomienda una granulación previa a la compresión especialmente cuando el principio activo se halla en gran cantidad.²²

1.3. ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD PRINCIPIO ACTIVO-EXCIPIENTE.

Se trata de un estudio que permite elegir los excipientes mas adecuados para la formulación de una forma farmacéutica de un determinado principio activo desde el punto de vista de sus compatibilidades físico-químicas.

Se basa en mezclar el principio activo con los excipientes más comunes para la forma farmacéutica y estudiar la degradación de estas mezclas bajo condiciones aceleradas.

Dentro de la formulación cada excipiente posee una función concreta (aglutinante, disolventes, reguladores de pH, lubricantes, polímeros de recubrimiento.etc) Habitualmente se consideran dos o mas tipos de excipientes de cada forma que si alguno es incompatible con nuestro principio activo siempre podríamos escoger para nuestra formulación el que no fuera. La proporción de excipiente respecto al principio activo es variable y depende de la discreción del formulador.

Las mezclas se pueden analizar mediante diferentes técnicas, las más corrientes cromatográficas (HPLC y/o TLC) y la calorimetría diferencial de barrido (DSC).²²

El objetivo principal de estos estudios es la detección, en un tiempo relativamente corto de posibles interacciones físicas y/o químicas entre el principio activo y los excipientes que podrían incluirse en la formulación así como entre el principio activo y otros elementos que intervengan en la elaboración de la forma de dosificación.²⁷

La utilización de un diseño factorial conduce a la obtención de la máxima información cuando se estudia la estabilidad de un número mínimo de mezclas. El tratamiento estadístico de los resultados permite conocer la compatibilidad de un determinado excipiente con el principio activo, y la influencia de la interacción entre dos o más excipientes sobre su estabilidad.²²

1.4. ESTUDIOS DE FORMULACIÓN.

1.4.1. Definición de comprimidos.

Se obtiene por compresión de un volumen uniforme de partículas o aglomerados de partículas obtenidos previamente por granulación y destinados a ser administrados por vía oral, constituidos por uno o mas principios activos y por excipientes (diluyentes, aglutinantes, disgregantes lubricantes, coadyuvantes), no solo tienen como fin vehicular el principio activo, sino que al mismo le compete el permitir la disgregación o disolución previa en agua o la liberación secuencial del principio activo en la cavidad bucal o en el tracto gastrointestinal.²²

1.4.2. Definición de comprimido recubierto.

Los comprimidos de este tipo tienen su superficie recubierta con uno o varias capas de mezcla de sustancias diversas, como resinas naturales o sintéticas, gomas, gelatinas, sustancias de carga inactiva e insoluble, azúcares, plastificantes, polioles, ceras, colorantes autorizados, por la autoridad competente y, en algún caso aromatizantes. Las sustancias empleadas para el recubrimiento se aplican generalmente en forma de disolución o en suspensión en condiciones que favorezcan la evaporación del vehículo. Cuando el recubrimiento es una capa polimérica muy fina los comprimidos se denominan con “cubierta pelicular”¹⁹

1.4.3. Características de comprimidos.

Los comprimidos se caracterizan por unas especificaciones establecidas por control de calidad y desarrollo galénico en la fase de diseño y formulación, como el aspecto, características organolépticas, físicas, químicas, farmacotécnicas y microbiológicas.²²

1.4.3.1. Aspecto.

Este parámetro contempla la forma del comprimido (redondo, oblongo, elíptico, cuadrado, rectangular), superficie (planos, biconvexos, lisos con hendidura de partición, anagrama de identificación o marca de la empresa), aristas (rectas, romas, biseladas) y dimensiones (diámetro, longitud, radio, altura, espesor, anchura, borde del bisel, altura del bisel, ángulo del bisel) ²²

1.4.3.2. Características organolépticas.

Se relacionan con los órganos de los sentidos, vista y gusto fundamentalmente, tienen como objetivo simular un color o un sabor con productos existentes en la naturaleza o bien enmascarar un posible sabor desagradable. Hoy en día las esencias que confieren determinados sabores se manipulan en general en forma de polvo fino microencapsulado y se incorporan a la formulación conjuntamente con el disgregante y lubricante.²²

1.4.3.3. Características Físicas.

1.4.3.3.1. Uniformidad de peso.

El cumplimiento del peso del comprimido entre límites establecidos es un requisito de interés terapéutico puesto que la actividad del mismo radica en la dosis del principio activo administrada, que a su vez depende del peso del comprimido.²²

1.4.3.4. Características Químicas.

1.4.3.4.1. Riqueza.

El contenido en un principio activo supone implícitamente la actividad terapéutica. La riqueza por comprimido, se determina en general, en aproximadamente 1g de masa, exactamente pesada obtenida por pulverización de un número determinado de comprimidos.

La aplicación de la técnica analítica prescrita en la monografía del producto de una farmacopea o bien mediante una técnica convenientemente validada por el propio laboratorio, permite evaluar la riqueza que se adecuara a unos límites prefijados.²²

1.4.3.4.2. Uniformidad de unidades de dosificación.

Es imprescindible que los comprimidos cumplan no solo con las especificaciones de riqueza, si no también que todas las unidades de dosificación (comprimidos) tengan uniformemente distribuido el principio activo.

La uniformidad de unidades de dosificación se la puede determinar por variación de peso o por uniformidad de contenido. La prueba de variación de peso se aplica cuando el producto tiene 50 mg o más del principio activo que corresponda al 50% o más, en peso, de la unidad de dosificación, cuando este requisito no se cumple se recurre a la prueba de uniformidad de contenido.²⁶

1.4.3.4.3. Uniformidad de contenido.

Dicha prueba se aplica cuando el comprimido no contiene 50 mg o más del principio activo que corresponda al 50% o más, en peso, de la unidad de dosificación.²⁶

El método se basa en determinar los contenidos individuales de principio activo de 10 comprimidos escogidos al azar y confirmar si los mismos están dentro de límites establecidos con respecto a la riqueza media de la muestra.

La preparación cumple cuando el contenido individual de cada comprimido esta comprendido entre el 85 y 115% del contenido medio y no cumple cuando más de uno de los contenidos individuales queda fuera de los límites del 75% y 125% del contenido medio.

Si uno de los valores de los contenidos individuales está fuera de los límites del 85 y 115% pero dentro de los límites del 75 y 125%, determinar los contenidos individuales de otros 20 comprimidos seleccionados al azar. La preparación cumple cuando no más de uno de los contenidos individuales de las 30 unidades queda fuera de los límites del 85% y 115% del contenido medio y ninguno esta fuera de los límites del 75 y 125% del contenido medio y una desviación estándar relativa no es mas del 7.8%²²⁻²⁶

1.4.3.5. Características Farmacotécnicas.

1.4.3.5.1. Friabilidad de comprimidos no recubiertos.

Fenómeno en virtud del cual la superficie de los comprimidos no recubiertos presenta señales de abrasión o de ruptura bajo el efecto de choques mecánicos o de roce.²²

1.4.3.5.2. Resistencia de los comprimidos a la rotura (dureza).

Determina la dureza de los comprimidos medida como la fuerza necesaria para provocar la rotura de los mismos por aplastamiento mediante mordazas. El ensayo tiene interés en todos los comprimidos en general y particularmente en comprimidos para recubrir.

1.4.3.5.3. Tiempo de disgregación de comprimidos.

Este ensayo esta destinado a determinar la mayor o menor aptitud de los comprimidos y las cápsulas a disgregarse en medio líquido, en el tiempo prescrito.²² Este ensayo

constituye la fase previa a la liberación del principio activo, carece de valor significativo en comprimidos masticables, y en cambio es de gran interés en comprimidos efervescente o de disponibilidad rápida del principio activo.

1.4.4. Formulación de comprimidos.

La formulación de comprimidos viene precedida por un conjunto de estudios para la elección de los componentes de la forma farmacéutica.

La elección de la fórmula tipo y de un procedimiento de fabricación obedece a un criterio de relatividad basado en la optimización de preformulaciones y de tecnologías con la selección cuali y cuantitativa de excipientes y de métodos que se adecuen en cada caso a la dosis unitaria y a la naturaleza del principio activo.

1.4.4.1. Caracterización de las formulaciones.

Los parámetros físicos, químicos y fármaco técnicos a tener en cuenta en las formulaciones objeto de estudio son las siguientes: dispersión granulométrica, densidad, volumen aparente, capacidad de flujo, humedad, compresibilidad y estabilidad.²²

1.4.5. Factores tecnológicos de la compresión en la caracterización de los comprimidos.

La elección de la formulación tipo no presupone que los comprimidos obtenidos a partir de la misma cumplan la totalidad de las especificaciones establecidas en la fase de diseño. Factores intrínsecos aportados por el propio producto a comprimir y extrínsecos ligados a la maquinaria y utensilios (punzones, matrices) pueden determinar el incumplimiento de algunas especificaciones. Por todo ello se ha considerado de interés no tan solo considerar las causas que lo originan sino también aportar posibles soluciones que aseguren el cumplimiento de las mismas, a continuación lo mencionamos.⁶

1.4.5.1. Características Físicas.

1.4.5.1.1. Uniformidad de masa.

La dosificación correcta viene determinada de entrada por el peso correcto de los comprimidos. Las farmacopeas contemplan desviaciones con relación al teórico como se muestra en el cuadro 1 y 2.

CUADRO 1. Relación dosis unitaria-peso del comprimido y diámetro de la matriz (Salazar Macian; 2001, p.176)

Dosis / comprimido	Peso del comprimido	Diámetro de la matriz
< 1-30 mg	50-100 mg	5-6 mm
30-100 mg	100-300 mg	6-8 mm
100-250 mg	300-400 mg	8-10 mm
250-500 mg	400-600 mg	10-12 mm
500-650 mg	500-750 mg	12-14 mm
650-1000 mg	750-1500 mg	14-20 mm
> 1000 mg	1500-3500mg	20-26 mm

CUADRO 2. Relación entre el diámetro de la matriz y el tamaño máximo del granulo (Salazar Macian; 2001, p.181)

Diámetro de la matriz	Luz de malla del último tamiz
5 - 8 mm	0.5 - 0.8 mm
8 - 10 mm	0.8 mm
10-12 mm	0.8 - 1,0 mm
12-18 mm	1.0 mm
> 18 mm	1.0 -1.2 mm

1.4.5.2. Características Químicas.

1.4.5.2.1. Riqueza y homogenidad de contenido (uniformidad de unidades de dosificación)

La elevada actividad de algunos principios activos con dosis unitarias muy bajas exige, en bien de la seguridad de la forma de dosificación, el cumplimiento de la uniformidad de contenido.

Aparte de los factores que afecten a ambas especificaciones que se indican en el apéndice 8 y 9, en el caso concreto de la última se puede contribuir a la misma con los principios activos dosificados en pequeñas proporciones mediante la incorporación de los mismos solubilizados, si ello fuera factible en el líquido dispersante del agente aglutinante.

1.4.5.3. Tecnología y características farmacotécnicas.

1.4.5.3.1. Friabilidad de comprimidos no recubiertos.

Este parámetro tiene un interés técnico en relación al aspecto que presenta el comprimido. Los factores que inciden en este parámetro se resumen en el apéndice 10.

1.4.5.3.2. Resistencia a la presión (dureza).

La dureza de los comprimidos, esta estrechamente ligada al tipo de granulación, naturaleza del aglutinante empleando tiempo de amasado. En el apéndice 11 existe la reseña de los factores que inciden en la misma.

1.4.5.3.3. Tiempo de Disgregación.

El tiempo de disgregación, parámetro relacionado con la eficacia medicamentosa, viene afectado por los factores intrínsecos, puesto que los factores extrínsecos como la presión de compresión pueden no tener un valor significativo. En el apéndice 12 se señalan los factores que inciden en esta característica.

1.4.5.4. Consideraciones sobre color, exfoliaciones y adherencias de los comprimidos.

La problemática de la compresión debe prestar especial atención no solo al cumplimiento de especificaciones en los comprimidos sino también a todo aquello que puede afectar a su aspecto y presentación, tales como uniformidad de color, exfoliaciones, y adherencias a los punzones y matrices.

Los comprimidos coloreados pueden aparecer moteados debido a una distribución no uniforme del agente colorante en el granulado o bien por las partículas blancas del disgregante y lubricante que se incorporan al final al granulado coloreado.

La exfoliación o descabezamiento supone la fractura del comprimido por uno de sus planos paralelos a su cara superior inferior. Este problema se presenta con más frecuencia en comprimidos biconvexos debido a que la distribución de fuerzas en el comprimido es menos regular que en los comprimidos planos. En el apéndice 13 se indican causas y posibles soluciones a este problema técnico.

La adherencia a las caras de los comprimidos a los punzones es más frecuente en comprimidos con anagrama, estas adherencias son más manifiestas en punzones que han perdido el pulido al espejo y aumentan en el transcurso de la compresión misma. En el apéndice 14 se considera posibles factores que pueden afectar a esta problemática

1.5. MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS.

Existen tres métodos de fabricación de compresión estos son:

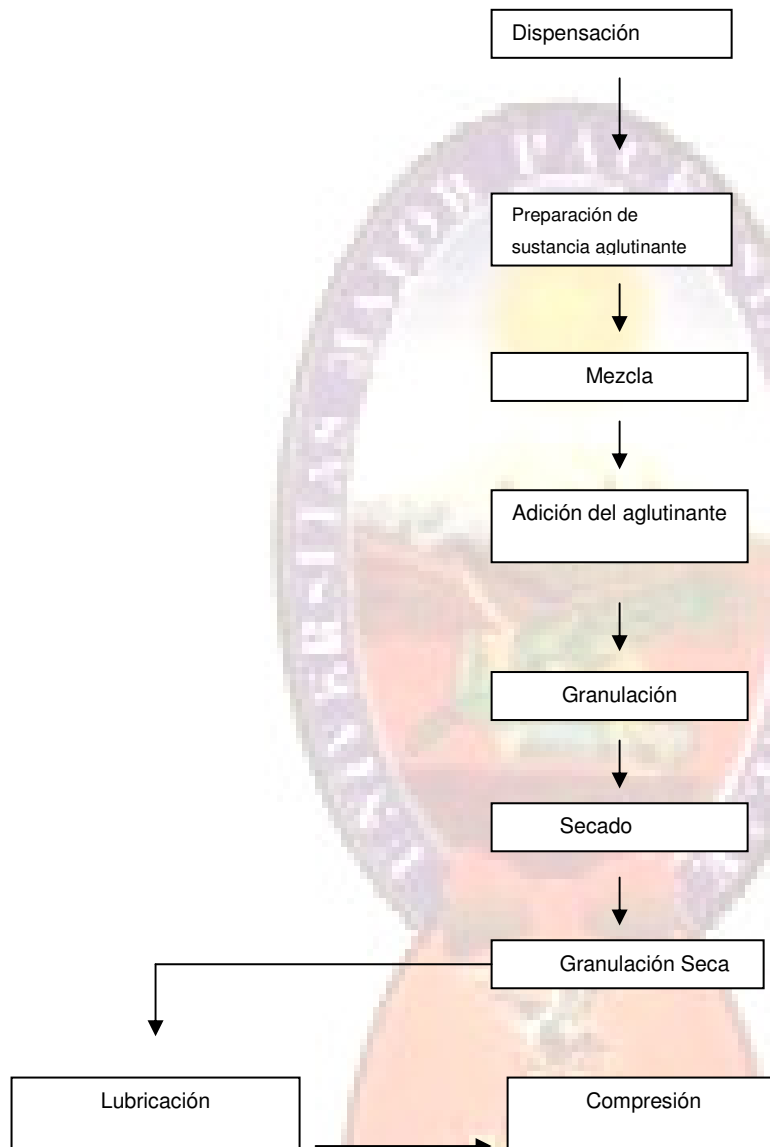
1.5.1. Granulación por Vía Húmeda. ^(20.24)

Es el método clásico de compresión de comprimidos que tiene por objeto aumentar el tamaño de partículas y mejorar las propiedades de flujo.

Es la forma más compleja, esta consiste de 7 pasos.

- 1) Mezcla
- 2) Humectación
- 3) Granulado
- 4) Secado
- 5) Tamizado
- 6) Lubricación
- 7) Compresión

Fases del proceso de granulación por vía húmeda



La compactación es el proceso de granulación por vía húmeda nos permite transformar partículas irregulares de tamaño muy variado a veces pequeño y de forma heterogénea en partículas de mayor tamaño llamada gránulos que son de forma esférica que tienen buena fluidez y facilitan la compresión.

Ventajas:

- Previene la segregación de los componentes en el mezclado de polvos
- Mejora las propiedades de flujo de la mezcla.
- Aumenta las características de compresión de la mezcla, ello se consigue con la homogénea distribución del aglutinante en la superficie de las partículas.
- Favorece la expulsión del aire interpuesto.
- Reduce significativamente la cantidad de polvo generado en el proceso de fabricación.
- Reduce la higroscopicidad de la mezcla, los componentes higroscópicos en forma de polvo pueden adherirse y formar una pasta.
- Mejora la velocidad de disolución.
- Incrementa la densidad del producto que se va a comprimir.

Desventajas:

- Esta conformado por largos pasos en su proceso, cada paso requiere de calificación, limpieza y validación de los procesos.
- Emplea un largo periodo de tiempo, particularmente en el secado.
- Alto costo en la manufactura.
- Parte de algunos materiales son perdidos en el proceso.
- Existen problemas asociados a las sustancias activas sensibles, como el calor y los solventes.
- La disolución de los gránulos puede ser lenta después de la compresión.
- Se puede presentar problemas en los análisis de disolución, ya que el principio Activo puede formar un complejo con los aglutinantes o ser absorbidos por otros excipientes.

1.5.2. Granulación por Vía Seca. ^(20,24)

Este proceso consiste en crear unos aglomerados llamados lingotes, que luego serán desmoronados obteniendo un granulado de mejor uniformidad que el inicial y se podrá comprimir con mayor facilidad.

Este proceso requiere de 6 pasos:

- 1) Mezcla
- 2) Pre-compresión
- 3) Molienda
- 4) Tamizado
- 5) Mezcla final
- 6) Compresión

Este proceso es continuo y el calor o la humedad no son utilizados, pero el tamaño de las partículas si son incrementadas.

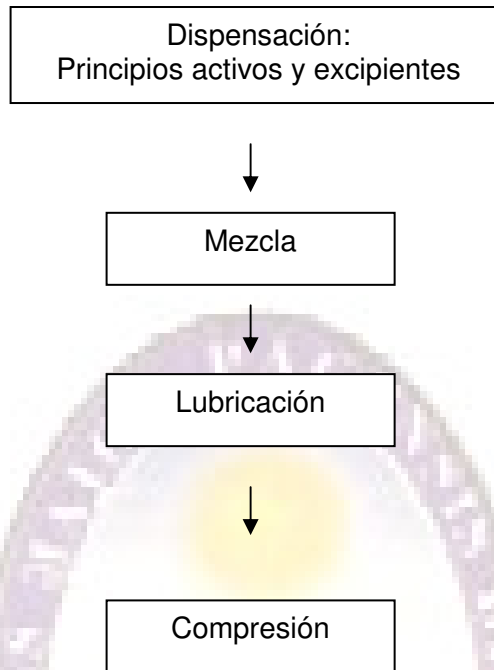
Se emplea en aquellos comprimidos que son sensibles a la humedad, no soportan temperaturas altas durante el secado o son excesivamente solubles en el líquido de humectación.

1.5.3. Compresión Directa. ^(20,24)

Es el proceso por el cual los comprimidos son obtenidos directamente por compresión de mezclas de polvos de la sustancia activa y excipientes apropiadamente, las cuales fluyen apropiadamente en la cabeza de la matriz formando un compacto firme, no siendo necesario el pretratamiento de las mezclas de los polvos por granulación húmeda y seca.

Este es el procedimiento ideal para el ahorro de operaciones y costos, esta comprendido de 3 pasos.

- 1) Mezcla
- 2) Lubricación
- 3) Compresión



Ventajas:

- Es económico ya que permite el ahorro de trabajo
- Reduce el tiempo necesario para cada ciclo de elaboración Equipos-Personal. Energía operacional. Espacio operativo necesario, que hoy en día representa un costo en continuo aumento.
- Se eliminan problemas de elevadas temperaturas y humedad que puede afectar a los principios activos termolábiles e higroscópicos. que no son capaces de soportar tratamientos normales seguidos con los otros métodos de producción.
- Presenta una gran ventaja respecto a los otros métodos en cuanto a la reproducibilidad del proceso, debido a que la simplificada de las operaciones presentan un menor margen de error.
- Desde el punto de vista microbiológico la compresión directa presenta una ventaja en cuanto a que el número de operaciones y manipulaciones necesarias es menor.

- Mayor biodisponibilidad del principio activo, ya que requiere un menor tiempo de disolución.

Desventajas:

- La crítica naturaleza de las materias primas, crea la necesidad de un específico control de calidad que debe asegurar la uniformidad de lote a lote.
- Es difícil obtener una dureza apropiada en los comprimidos cuando el dosaje es muy alto.
- Deficiente homogeneidad de la mezcla, dará lugar a comprimidos inconsistentes.
- Cuando el principio activo está en la formulación en pequeñas dosis puede existir el riesgo de una distribución no homogénea, produciéndose una segregación después de la mezcla y el comprimido no cumplirá con la prueba de uniformidad de contenido.
- Las mezclas de compresión directa son sensibles a la excesiva lubricación.
- Se necesita un adecuado tamaño y distribución de partículas entre el principio activo y los excipientes.
- La escasa propiedad de flujo del polvo a comprimir es otro de los factores limitantes que influirá en la calidad del producto, en la uniformidad de peso del comprimido en la regularidad de la dosificación del principio activo y en el número de comprimidos elaborados por unidad de tiempo.

- Baja densidad de mezclado, dificulta en lograr el peso del comprimido, problemas en la alimentación de la matriz.

1.6. Estudio de Optimización.

La competencia en el mundo de los negocios esta obligando a las corporaciones industriales a encontrar nuevas formas para incrementar su eficiencia especialmente en los procesos de fabricación y en el desarrollo de nuevos procesos y productos. Estos últimos incluyen pruebas de prototipo desarrollo de nuevos componentes y diseño de sistemas, selección de materia prima y determinación de límites de tolerancia adecuado.¹³

Son objetivos habituales de mejoras en el rendimiento del proceso, reducción de la variabilidad, ajuste a los requerimientos de conformidad con el valor nominal, reducción de los tiempos de desarrollo, reducción de los costos globales.⁸

1.7. Desarrollo y Validación de Métodos Analíticos.

La validación de Métodos Analíticos se define como, el establecimiento de la evidencia documentada de que un procedimiento analítico conducirá con un alto grado de seguridad a la obtención de resultados precisos y exactos dentro de las especificaciones de los atributos de calidad previamente establecidos.¹

Los métodos analíticos se pueden clasificar en dos grandes grupos. Métodos analíticos oficiales (Farmacopea) y métodos analíticos no oficiales (propios del laboratorio, proveedor, etc).

La secuencia óptima de experimentos analíticos necesarios para el desarrollo de un método depende del método en sí mismo, así el desarrollo lógico de un método analítico transcurre en las siguientes fases.

1.7.1. Características de Practicabilidad.

Se deben evaluar los parámetros de practicabilidad durante el desarrollo de un método analítico, estos son: Precisión exigible, sensibilidad deseable, grado de selectividad, tiempo, costo, tamaño de la muestra, personal, tipo de equipo e instrumentaciones, condiciones de seguridad.¹

1.7.2. Estudios de estabilidad de la muestra preparada para análisis.

La estabilidad de la muestra preparada para analizar se evalúa durante la fase de desarrollo del método junto con la robustez. La estabilidad de las disoluciones de la muestra y estándar después de su preparación según el método de análisis, debe ser evaluada de acuerdo al tiempo requerido para su realización.¹

1.7.3. Puesta a punto y características de idoneidad.

La puesta a punto de un método analítico, incluye desde los primeros estudios con patrones, hasta la utilización del método en muestras reales que garanticen el buen funcionamiento del sistema en el momento del análisis.

El estudio de robustez se utiliza para optimizar y ver la criticidad del valor de los parámetros del método antes de validar.

1.7.4. Características de fiabilidad.

Esta última etapa permitirá conocer las características de fiabilidad del método para su aplicación rutinaria. Las características de fiabilidad comprenden criterios fundamentales de validación (no necesariamente aplicables en todos los casos) y de los que derivan en la práctica todos los parámetros de validación.¹

- **Selectividad:** Capacidad de un método analítico para medir y/o identificar simultáneamente los analitos de interés, de forma inequívoca, en presencia de otras sustancias químicas que pueden estar presentes en la muestra (impurezas productos de degradación, excipientes y otras sustancias presentes)
- **Linealidad:** Capacidad del método para proporcionar resultados que son directamente (o por medio de transformaciones matemáticas) proporcionales a la concentración del analito en la muestra dentro de un rango establecido.
- **Rango:** Se define como el intervalo entre la concentración superior e inferior para los cuales se ha demostrado la correcta precisión, exactitud y linealidad del método.
- **Precisión:** Es la capacidad de un método para proporcionar resultados próximos entre sí. Se puede estudiar a tres niveles.
 - * **Repetibilidad:** Evalúa la precisión del método (precisión intraensayo)
 - * **Precisión Intermedia:** Evalúa la precisión frente a variaciones de analista, equipo, y día (precisión intra laboratorio o precisión ínter ensayo).
 - * **Reproducibilidad:** Evalúa la precisión entre laboratorios (precisión ínter laboratorios).
- **Exactitud:** Expresa la proximidad entre el valor que es aceptado convencionalmente como verdadero o valor de referencia y el valor experimentalmente encontrado.
- **Límite de cuantificación:** Se define como la mínima cantidad de analito que puede determinarse con una adecuada exactitud y precisión. Este parámetro tiene sentido y especial interés en la determinación de concentraciones bajas de analito.

- **Límite de detección:** Se define como la mínima cantidad de analito en una muestra que puede ser detectada no necesariamente cuantificada con precisión y exactitud.

El hecho de que sea necesario evaluar uno u otros parámetros depende básicamente del tipo de ensayo, un resumen de las determinaciones necesarias recomendadas por la ICH (Conferencia Internacional de armonización) se presenta en el Cuadro 3.

CUADRO 3. Datos requeridos para la Validación de Métodos Analíticos (Conferencia Internacional de Armonización I.C.H. QA2)

Características de desempeño Analítico	Categorías I Prod. Term. Gráneos Conservantes	Categoría II de Valoración		Categoría III de Valoración (Características de desempeño, Disolución)	Categoría IV de Valoración (pruebas de identificación)
		Prueba de Limite cuantitativa (Impurezas en Fármacos)	Prueba de limite Cualitativo (Metales pesados, etc.)		
Exactitud	SI	SI	*	*	NO
Precisión	SI	SI	NO	SI	NO
Especificidad	SI	SI	SI	*	SI
Limite de detección	NO	NO	SI	*	NO
Limite de cuantificación	NO	SI	NO	*	NO
Linealidad	SI	SI	NO	*	NO
Intervalo	SI	SI	*	*	NO

* La realización de los mismos no es necesario.

2. CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

2.1. Propiedades Farmacológicas del Principio Activo. ^(7 -9-14)

Los bloqueantes colinérgicos, anticolinérgicos o parasimpaticolíticos son fármacos que actúan sobre las células efectoras, inhiben las respuestas de estas a los impulsos de las fibras colinérgicas posganglionares y a la acetilcolina, neurotransmisor parasimpático, por bloqueo de los receptores colinérgicos.

Clasificación: Se considerara dos clases de drogas

- a) Alcaloides de las solanáceas
- b) Anticolinérgicos sintéticos

a) Alcaloides de las Solanáceas:

Son la atropina, hiosciamina y escopolamina o hioscina, también llamadas del grupo de la belladona.

b) Anticolinérgico Sintético:

El cual a su vez se subdivide en dos subgrupos:

Compuestos de Aminas Terciarias

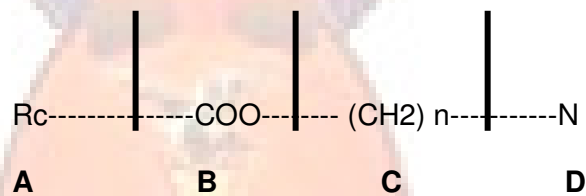
Compuestos de Amonio Cuaternario

Compuestos de Amonio Cuaternario; se obtiene a partir de los alcaloides naturales de las solanáceas (atropina), debido a la cuaternización del nitrógeno aminico, dentro del cual se encuentra **Hioscina –N- butilbromuro (Busca pina)**

2.1.1. Hioscina–N-Butil Bromuro.

Es un alcaloide sintético del grupo de la belladona, son ésteres formados por la unión de un ácido aromático y una base amina terciaria. En todos los casos el ácido es el trópico, y la base es la escopina

Posee una estructura química formada por cuatro porciones:



- A) Un radical cíclico aromático o heterocíclico, único o múltiple.
- B) Un grupo de enlace, generalmente una función ester.
- C) Una cadena alifática o bien acíclica.
- D) Una base amínica o cabeza cationica, que puede ser una amina terciaria o un compuesto de amonio cuaternario.

2.1.2. Modo y mecanismo de acción.

Los anticolinérgicos sintéticos actúan sobre los órganos efectores bloqueando la acción de la acetilcolina, neurotransmisor parasimpático. Dichos fármacos ocupan los receptores muscarínicos e impiden su unión con la acetilcolina.

2.1.3. Farmacocinética.

Los anticolinérgicos sintéticos se absorben por todas las vías, pero debe señalarse que las aminas terciarias se absorben mejor en el tracto digestivo que los compuestos de amonio cuaternario.

Una vez absorbidas, pasan a la sangre, en la que se encuentran combinadas con las proteínas plasmáticas en mayor o menor proporción. Los anticolinérgicos sintéticos se distribuyen por todos los órganos pero únicamente las aminas terciarias pasan al SNC.

Se metabolizan en el organismo parcialmente sobre todo en el hígado, y el resto 50 % se excreta por la orina en 24 horas.

La vida media de la butilescopolamina es de 7 horas.

Como compuesto de amonio cuaternario la Hioscina-N-Butil Bromuro es altamente polar y en consecuencia solo se absorbe parcialmente por vía oral (8%) o rectal (3%). La disponibilidad sistémica resultó ser menor del 1%

No obstante a pesar de los bajos niveles detectables en sangre, se han observado concentraciones relativamente elevadas de Hioscina-N-Butil Bromuro y/o de sus metabolitos en los lugares de acción (tracto gastrointestinal, vesícula y conductos biliares, hígado y riñones). La Hioscina-N-Butil Bromuro no atraviesa la barrera hematoencefálica y su ligazón a las proteínas plasmáticas es baja⁹ .

2.1.4. Indicaciones terapéuticas.

Afecciones gastrointestinales: Se emplea en la úlcera gastroduodenal tiene por fin disminuir la secreción y la motilidad gástrica alterada con el consiguiente alivio del dolor especialmente. Son eficaces en los estados espasmódicos del intestino, como el

caso de colon irritable, diarrea, disentería, y constipación espasmódica, disminuye la hipermotilidad gástrica.

Tracto Biliar: Son útiles en la colecistitis, y disquinesias biliares.

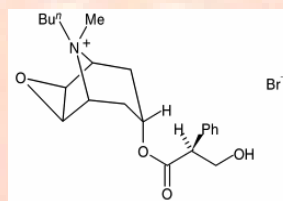
Tracto urinario: Trastornos espasmódicos del tracto urinario, tales como el cólico renal, cistitis – dolor se utilizan los anticolinérgicos en la misma dosis que para los procesos gastrointestinales

Uso Oftalmológico: Solo se emplean con fines de diagnóstico, y para el tratamiento se prefiere fármacos de origen natural como la atropina, a fin de provocar midriasis, y cicloplejia.

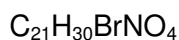
2.2. Características Fisicoquímicas del Principio Activo.^(15,19)

La Hioscina N-Butil Bromuro es un polvo cristalino blanco o casi blanco e inodoro.

2.2.1. Fórmula Estructural.



2.2.2. Fórmula Molecular.



2.2.3. Peso Molecular.

440.4 g/mol

2.2.4. Representación Porcentual.

C: 57.28%

H: 6.87%

Br: 18.14%

N: 3.18%

O: 14.53 %

2.2.5. Sinónimos.

Butil bromuro de hioscina

Butilbromuro de Escopolamina

Buscapina

Butilescopolamina bromuro

N-Butilescopolamina bromuro

Hioscina –N- butil bromuro

Hioscina Butilbromuro

Escopolamina Butilbromuro

2.2.6. Características.

Polvo cristalino blanco o casi blanco.

2.2.6.1. Solubilidad.

Se disuelve fácilmente en agua en la proporción 1 en 1, también es soluble en alcohol 1 en 50 y en algunos solventes orgánicos 1 en 5 de cloroformo.

2.2.6.2. pH.

Una solución al 10% en agua tiene un pH de 5.5 – 6.5.

2.2.7. Estabilidad.

La Hioscina-N-Butil Bromuro en solución acuosa se hidroliza, la cual se da cuando es catalizada por ácidos y bases específicos (NaOH 0.1N, HCl 0.1N), ya que no todos los ácidos y bases pueden dar lugar a la reacción de hidrólisis y reacción de inversión.

La Hioscina-N-Butil Bromuro (escopolamina) se descompone por deshidratación y oxidación. El rango de pH mínimo en el que se produce la descomposición es de 3 - 5 a 25°C.

La degradación de la escopolamina en solución a un pH por debajo de 3, se debe a una hidrólisis catalizada por ácidos, en soluciones cuyo pH se encuentra por encima de 3 existe hidrólisis con inversión simultánea del carbono quiral.

La descomposición hidrolítica de la escopolamina produce ácido trópico y escopolina.

La escopolina después de una deshidratación produce aposcopolamina que es hidrolizada en forma de escopolina y ácido trópico.

La escopolamina al sufrir una oxidación forma productos no identificados.

La estabilidad de la escopolamina es afectado por el calor y el pH.

El pH óptimo o de preservación de la escopolamina en solución acuosa es de 3.1-4.⁵

2.2.8. Almacenamiento.¹⁹

Debe conservarse en contenedores herméticos, protegidos de la luz.

2.2.9. Síntesis química de Hioscina N-Butil Bromuro a partir de Hioscina Cruda.

A la Hioscina de origen natural se adiciona acetonitrilo, y se deja que reaccione a 65°C +/-1 por 108 horas bajo agitación.

Posteriormente se adiciona N-butilbromuro, y se concentra la pasta, llegando a obtener Hioscina-N-Butil Bromuro cruda, a la cuál se adiciona metanol para homogenizar la pasta, y conservar hasta la cristalización de la misma en un tiempo de 12–16 horas, luego centrifugar, se desecha la fase líquida conservando la fase sólida (cristales) que corresponde a la hioscina butil bromuro la misma se disuelve en metanol y se adiciona carbón de leña para posteriormente calentar por 30 minutos en un reactor.

Filtrar y conservar la solución para su posterior cristalización que implica un tiempo aproximado de 12 a 14 horas en un ambiente frío, después del filtrado, la parte sólida se seca al vacío a 60°C +/- 5°C por 8 horas.

Finalmente se procede a la molienda y se obtiene como resultado final la Hioscina N-Butil Bromuro como materia prima que será empleado en las industrias farmacéuticas el cual es conservado y etiquetado de manera correcta listo para su distribución.⁶

2.3. Especificaciones de Calidad según la Farmacopea Británica (PB 2007).⁴

Las especificaciones de calidad de la materia prima de Hioscina-N-Butil Bromuro se encuentran explícito en el Cuadro 4 y las especificaciones de calidad para la forma farmacéutica comprimidos de Hioscina-N-Butil Bromuro se encuentra en el Cuadro 5

CUADRO 4. Especificaciones de Calidad para Materia Prima Hioscina-N-Butil Bromuro (Farmacopea Británica BP 2007)

Butil Bromuro de Hioscina (butil bromuro de escopolamina) no contiene menos de 98.0 por ciento y no más del equivalente de 101.0 por ciento de butil bromuro de hioscina calculado con respecto a la sustancia seca.

Identificación:

À. Cumple la prueba de rotación óptica específica (vea las Pruebas).

B. Punto fusión: 139°C a 141°C.

C. Aproximadamente a 1 mg se agregan 0.2 ml de ácido nítrico, se evaporan a sequedad en un baño maria. Disuelva el residuo en 2 ml de acetona y agregue 0.1 ml de una solución de 30g/l de hidroxido de potasio en metanol. Se desarrolla un color violeta.

D. A 5 ml de solución S (1.25g de muestra en 25 ml de agua) agregue 2 ml de una solución diluida de hidroxido de sodio (8.5%), no se forma ningún precipitado.

E. Cumple la reacción de bromuros (2.3.1).

Solución S. Disolver 1.25 g de muestra en agua exenta de dióxido de carbono y transferir a un matraz aforado de 25 ml

pH (2.2.3). El pH de la solución S. esta entre 5.5 a 6.5

Rotación óptica específica (2.2.7). -18° a -20°, determinado en la solución S

Pérdida por desecación (2.2.32). No más de 2.5 por ciento, determinado en 0.500 g de muestra a una temperatura de 100°C a 105°C.

Cenizas Sulfúricas (2.4.14). No más de 0.1 por ciento, determinado en 0.5 g.

Valoración

Disuelva 0.4g de muestra en 50 ml de agua exenta de dióxido de carbono. Valore con solución de nitrato de plata 0.1M, determinar el punto final potenciometricamente, empleando un electrodo indicador de plata y un electrodo de referencia de plata-plata.

1 ml de Nitrato de plata es equivalente a 44.04 mg de $C_{21}H_{30}BrNO_4$

**CUADRO 5. Especificaciones de Calidad para comprimidos de Hioscina-N-Butil Bromuro
(Farmacopea Británica BP 2007)**

<p>DEFINICIÓN</p> <p>Los comprimidos de Hioscina N-Butil Bromuro contienen 92.5% a 107.5% de Hioscina Butilbromuro $C_{21}H_{30}BrNO_4$</p> <p>EMPAQUE Y ALMACENAMIENTO:</p> <p>Conservar en contenedores bien cerrados.</p> <p>IDENTIFICACIÓN</p> <p>A) Pese el equivalente a 50 mg de hioscina n-butil bromuro, extraer con 20 ml de cloroformo, filtre y evapore el mismo. A 1 mg del residuo obtenido adicione 0.2 ml de ácido nítrico y evapore a sequedad. Disuelva el residuo con 2 ml de acetona y adicione 0.1 ml de hidróxido de potasio (3%p/v en metanol), se genera un color violeta.</p> <p>B) Pese el equivalente a 50 mg de hioscina n-butil bromuro, extraer con 20 ml de cloroformo, filtrar y evaporar el filtrado a sequedad; disuelva el residuo con 502 ml de agua, posteriormente filtre. La absorción del filtrado en el rango de 230 a 350 nm, exhibe picos máximos a 252, 257, y 264 y un máximo no muy bien definido a 247 nm</p> <p>PRUEBAS</p> <p>Hioscina</p> <p>Emplee el método de cromatografía líquida usando las siguientes soluciones.</p> <p>Solución (1), Triture una cantidad de comprimidos que contienen 0.1 g de hioscina butilbromuro y disuelva en 10 ml de ácido clorhídrico 0.001M, por 15 minutos, centrifugue y filtre.</p> <p>Solución (2), contiene 0.0010% p/v de hioscina n-butil bromuro en ácido clorhídrico 0.001M.</p> <p>Solución (3), adicione 10 μl de la solución (1) a 10 ml de la solución (2)</p> <p>El sistema cromatográfico emplea (a) una columna de acero inoxidable (25cm x 4.6 mm) Lichrosorb 10μ C8. (b) una solución de 2g de dodecil sulfato de sodio, en una mezcla de 370 ml de ácido clorhídrico 0.001M y 680 ml de metanol, que se empleara como fase móvil, a un flujo de 2 ml/min. a (c) una longitud de onda de 210 nm</p> <p>Inyecte 20 μl de solución (3). La prueba no es válida a menos que el factor de la resolución entre las crestas que corresponden a la hioscina y el butilhioscina es por lo menos 5.</p> <p>Inyecte 20 μl de cada una de las soluciones (1) y (2). El área del pico que corresponde a la hioscina en el cromatograma que se obtuvo con la solución (1) no es mayor que el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución (2) (0.1%).</p> <p>VALORACIÓN</p> <p>Triture 20 comprimidos y pese el equivalente a 40 mg de hioscina n-butil bromuro, disuelva con 60 ml de ácido clorhídrico 0.001M y agite por 15 minutos, diluya a 100 ml con el mismo solvente; posteriormente centrifugue y filtre hasta obtener un filtrado claro, obteniendo una concentración de 0.04%</p> <p>Emplee el procedimiento cromatográfico descrito para prueba de hioscina.</p> <p align="center">Calcule el contenido de hioscina n-butilbromuro en los comprimidos.</p>

2.4. Formulaciones existentes en bibliografía especializada.¹²

En el Cuadro 6 se denota una formulación encontrada en bibliografía especializada.

CUADRO 6. Comprimidos de Hioscina-N-Butil Bromuro

Cada comprimido de Hioscina Butil Bromuro contiene 10 mg

Tamaño de lote: 100.000 comprimidos

Rendimiento práctico: 97.000 comprimidos

Embalaje usual: Contenedores por 10 comprimidos

Numero	Ingredientes	Cantidad
1	Hioscina Butil Bromuro	1 Kg
2	Almidon	2.50 Kg
3	Lactosa	2.50 Kg.
4	Fosfato dicalcio	1 Kg.
5	Almidon (pasta)	0.25 Kg.
6	Estearato de Magnesio	0.15Kg
7	Talco	0.10Kg
8	Almidon Glicolato de sodio	0.10Kg

2.5. Fórmula empleada en Laboratorios “COFAR”.

En el cuadro 7, se observa la fórmula cuali-cuantitativa empleada actualmente en Laboratorios “Cofar” y la cual emplea como vía de fabricación la compresión por vía húmeda, empleando un mayor tiempo en el proceso de fabricación ver anexo 73.

CUADRO 7. Fórmula cuali-cuantitativa de comprimidos de Hioscina-N-Butil Bromuro

Cada comprimido de Hioscina Butil Bromuro contiene 10 mg

Tamaño de lote: 100.000 comprimidos

Embalaje usual: Contenedores por 10 comprimidos

Numero	Ingredientes	Cantidad
1	Hioscina Butil Bromuro	1Kg
2	Lactosa Anhidra	4.46Kg
3	Almidon de Maíz	1.8Kg
4	Celulosa Microcristalina (101)	4Kg
5	Polivinilpirrolidona (Kollidon 25)	0.057Kg
6	Dioxido de silicio coloidal (aerosil)	0.14Kg
7	Lauril sulfato de sodio	0.1Kg
8	Magnesio Estearato	0.5Kg
9	Opadry I blanco	0.6Kg
8	Etilico alcohol	2.2Kg

3. Características de los excipientes usados en el desarrollo del estudio.

Entre los excipientes que fueron seleccionados en el estudio están en función a sus propiedades como la disponibilidad en el laboratorio.

Los excipientes empleados son: Lactosa anhidra, lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina 101, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal (aerosil), croscarmelosa de sodio (acdisol), polivinilpirrolidona (kollidon 30).

Las principales características de dichos excipientes se encuentran descritas en bibliografía, un resumen de ellos se muestran en el anexo 1 al 7.





CAPITULO III



DISEÑO METODOLÓGICO

1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.

1.1. TIPO DE ESTUDIO

El estudio del presente trabajo es experimental prospectivo longitudinal

1.2. POBLACIÓN.

La población para el estudio esta constituida por 8 fórmulas las cuales fueron desarrolladas de acuerdo al diseño factorial fraccionada 2^{4-1} , a las cuales se realizó el análisis fisicoquímico y farmacotécnico, con el objetivo de obtener una o dos fórmulas que cumplan con las especificaciones de calidad requeridas.

2. MATERIALES Y EQUIPOS

A continuación se describe los materiales y equipos empleados en el presente trabajo.

2.1. MATERIALES.

Entre los materiales que se emplearon en el presente trabajo son:

Estándar de trabajo, Hioscina-N-Butil Bromuro de, pureza 100%,

Ácido Clorhídrico p.a, Reactivo, Merck.

Principio activo. Pureza del 98%-101%, cumple requerimientos de farmacopea británica, española.

Lactosa Anhidra: Lote: 618415.

Lactosa Monohidrato Lote: 751268.

Celulosa Microcristalina (Avicel PH101) Lote: 5610161716.

Croscarmelosa de Sodio (Acdisol) Lote: 3211062073.

Dióxido de Silicio Coloidal (Aerosil) Lote: 3156041814.

Polivinilpirrolidona (Kollidon 30) Lote: 20060210.

Almidón Pregelatinizado (Almidón 1500) Lote: IN510829.

Estearato de Magnesio Lote: C60/833.

Material de vidrio volumétrico clase A

Viales de Vidrio Transparente Tipo II, elastómeros de caucho y cápsula de aluminio

2.2. EQUIPOS.

La realización del presente trabajo emplea equipos de Laboratorios "COFAR", como también del laboratorio de control de calidad de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica de la Universidad Mayor de San Andrés "U.M.S.A"

Equipos empleados en Laboratorios "Cofar"

Balanza Analítica, SHIMADZU; Modelo AX200; N° 04326002; Qmax: 200 d= 0.1mg

Estufa MEMMERT, Modelo U25; N°870289, Alemania

Purificador de agua HPLC; SIMPLICITY, Modelo: JBRSMPIOS; N°B2MN40198A, Brasil

Desintegrador, NOVA ETICA, Modelo: 301/AC-01; N°04290/05; Brasil

Friabilómetro, NOVA ETICA, Modelo: 300/1; N°04126/05: Brasil

Durómetro, NOVA ETICA, Modelo: 298/DGP; N°0514505: Brasil

Cromatógrafo líquido de alta resolución (HPLC) Modelo: SHIMADZU; N°C20973909000LP; Japón.

Controlador SHIMADZU, Modelo: SCL-10AVP, Serie: C2101398628

Detector SHIMADZU, Modelo: SPD-10AVP, Serie: C20993907423-LP (230-240v) 60HZ

Bomba SHIMADZU, Modelo: LC-10AVP, Serie: C20973909000 LP

Desgasificador SHIMADZU, Modelo: FCV-10ALVP, Serie: C21083903170KL

Balanza de Humedad; AND, N° MX-50, USA

Bomba de vacío, SPAN, Modelo: Rocker 400; N°: 2545-02; SPAN INCORPORATION

Máquina de Comprimir rotatoria FETTE, Modelo: PERFECTA 1, N° 286; BAUJAHR 1976, Escala de fuerza de compresión: 0-12

Embudo para determinar la capacidad de flujo, equipo construido según especificaciones de la Real Farmacopea. Española (R.F.E.), 1º edición, 1997.

Volumenómetro de asentamiento. Equipo construido según especificaciones de la Real Farmacopea. Española (R.F.E.). 1ª ed. 1997.

Equipos empleados en Laboratorios “COFAR” para la fabricación de los lotes ensayo.

Tamizadora; ERWEKA, Modelo: FGS; N°: 44336; ERWEKA-APPARATEBAU-GmbH, Alemania

Paila del recubrimiento ED.DROGUERAI S CONSTRUCTORA; Modelo: TS; N° 1144; Frances

Blistera, ARGENTECA, Modelo: MAC III S160. N°: 213: Argentina.

Equipos empleados del Laboratorio de Control de Calidad de la Facultad de ciencias Farmacéuticas y bioquímicas (F.C.F.B – U.M.S.A).

Estufa MEMMERT, Modelo: U25; N°870289, Alemania

Mezclador cúbico ERWEKA G.m.b HKH1, modelo: 3140175

3. MÉTODOLOGÍAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.1. Caracterización del principio activo.

De acuerdo a la disponibilidad de equipos y materiales se realizarón las siguientes determinaciones. *Caracterización química, distribución de tamaño de partícula, diámetro promedio y desviación estándar de partículas, índice de comprensibilidad y*

proporción de Hausner, flujo a través de orificios, ángulo de reposo y caracterización de compresibilidad. Estas determinaciones se consideran suficientes y de gran importancia para el desarrollo de una formulación.

3.1.1. Características Físicoquímicas.

La determinación de dicho parámetro se la realiza de acuerdo a procedimientos y requerimientos descritos en la Farmacopea Británica 2007 (Cuadro 4) para materia prima de Hioscina-N-Butil Bromuro.

3.1.2. Distribución del Tamaño de Partícula.

El análisis granulométrico se lo hizo sobre 200 g de muestra por el método de tamización, utilizando un conjunto de tamices dispuestos en orden decreciente de abertura de malla (montaje en cascada), el proceso de tamización se lo realiza manualmente, sometiendo al juego de tamices a movimientos suaves de vaivén acompañados de un movimiento progresivo de rotación²⁷, la duración del proceso de tamizado es de 10 minutos. Inicialmente se pesan los tamices y la base para determinar su peso, estos datos nos sirven para determinar la cantidad de sólido pulverulento que queda en cada tamiz. Para determinar la variabilidad de los resultados se realiza esta determinación 3 veces sobre muestras aleatorias diferentes.

3.1.3. Diámetro Promedio y Desviación estándar de partículas.

Si las partículas tienen forma aproximadamente esférica, se asigna a cada fracción de pesada anteriormente (distribución de tamaño de partícula) el diámetro equivalente al promedio de las aberturas de la malla de los tamices entre los que quedo retenido el sólido pulverulento. Para determinar los valores de los dos parámetros (diámetro promedio y desviación estándar de las partículas) se transforma los valores de frecuencia acumulada, expresados como porcentaje, en unidades de desviación estándar o unidades probit, utilizando el Anexo 8, en estas condiciones la relaciones existentes entre los valores Probit y el diámetro de las partículas viene dado por la siguiente ecuación.

$$P = \frac{X - u}{\delta} + 5$$

Donde P representa el valor probit, x es el diámetro de la partículas, μ y σ son el promedio y la desviación estándar, respectivamente, de la distribución a la que pertenecen. Como se puede observar la expresión anterior es la ecuación de una recta con unos valores de ordenada en el origen y de pendiente iguales, respectivamente a $\mu / \sigma + 5$ y $1 / \sigma$. Al representar sobre un eje de coordenadas los valores de los probit frente al diámetro de las partículas, los puntos se ajustan a una recta de cuya pendiente se pueden estimar el valor de la desviación estándar, y de su ordenada al origen de su promedio²⁷.

3.1.4. Índice de compresibilidad y Proporción de Hausner.

Se introduce en la probeta seca 100 g de la sustancia sometida a examen, sin compactar. Si esto no es posible, seleccionar un peso de muestra adecuada para obtener un volumen aparente comprendido entre 50 y 250 ml y especificar dicho peso en el cálculo del resultado. Asegurar la probeta en su soporte. Leer el volumen aparente sin sedimentar V_0 con una aproximación de 1 mililitro. Efectuar 10, 500 y 1250 golpes, leer los correspondientes volúmenes V_{10} , V_{500} y V_{1250} con una aproximación de 1 mililitro. Si la diferencia entre V_{500} y V_{1250} es mayor a 2 ml, volver a efectuar los 1250 golpes.

Expresión de los resultados; a) Volumen aparente= Volumen aparente antes de sedimentar o volumen bruto V_0 (ml)

b) Capacidad de sedimentación = V_{10} ml - V_{500} ml

c) Densidades aparentes: Densidad aparente antes de sedimentar (P_{bulk}) o densidad del producto bruto = m/V_0 (g/ml); Densidad aparente después de sedimentar (P_{tapped}) o densidad del producto compactado = m/V_{1250} o m/V_{2500} (g/ml)¹⁹.

Índice de Comprensibilidad (Índice de carr) y Proporción de Hausner

$$IC = 100x \left(\frac{P_{tapped} - P_{bulk}}{P_{tapped}} \right)$$

Donde IC= Índice de compresibilidad y PH= Proporción de Hausner.²⁷ La determinación de las características de flujo del sólido pulverulento se determina según el Cuadro 8.

CUADRO 8. Relación entre características de flujo, Índice de compresibilidad y proporción de Hausner (2º Suplemento, USP XXVIII, 2005, p.3602)²⁶

Índice de compresibilidad (%)	Características de flujo	Proporción de Hausner
10	Excelente	1.00-1.11
11 - 15	Bueno	1.12-1.18
16 - 20	Regular	1.19-1.25
21-25	Pasable	1.26 – 1.34
26-31	Pobre	Pobre
32-37	Muy Pobre	1.46-1.59
> 38	Extremadamente Pobre	>1.60

3.1.5. Flujo a través de orificios.¹⁹

Se introduce sin compactar en un embudo seco, cuyo orificio inferior, ha sido bloqueado por un medio adecuado, una muestra de la sustancia sometida a examen, pesada con un 0.5% de precisión, la cantidad de muestra depende del volumen aparente y del aparato utilizado.

Destapar el embudo por la parte inferior y medir el tiempo necesario para que toda la muestra salga del embudo. Llevar a cabo tres determinaciones los datos se expresa en segundos y décimas de segundos con relación a 100g de muestra.

3.1.6. Ángulo de Reposo.

Se deja caer una determinada cantidad de sólido pulverulento sobre una superficie horizontal, se forma un montón de forma cónica, cuyas dimensiones están relacionadas con las propiedades de flujo del material. El ángulo de reposo se define como aquel que forma la superficie lateral del cono con la horizontal. El método empleado es del tipo estático y para su determinación se aprovecha el ensayo anterior (flujo a través de orificios), de esta forma el polvo cae sobre una base de diámetro fijo y forma un montón en forma de cono cuya altura es medida, para determinar el ángulo de reposo²⁷. La relación entre las características de flujo y ángulo de reposo se muestra cuadro 9.

CUADRO 9. Relación entre características de flujo- ángulo de reposo (2º Suplemento, USP XXVIII, 2005, p.3602)

Características de Flujo	Ángulo de Reposo (Grados)
Excelente	25 - 30
Bueno	31 - 35
Regular (necesita ayuda para fluir)	36 - 40
Pasable (puede parar el flujo)	41 - 45
Baja (necesita agitación vibración)	46 - 55
Muy Baja	56 - 65
Extremadamente Baja	> 66

3.1.7. Características de Compresión.

Para determinar las características de compresión de Hioscina-N-Butil Bromuro se recurre al procedimiento descrito por LEONARDL, KAPPLAN Y J. EDWARD WOLF

En la maquina de comprimir propia de Laboratorios "COFAR" adecuada con un solo punzón, se acondiciona una matriz de 12.7 mm (0.5 pulgadas) de diámetro y punzones de cara plana. El punzón inferior se regula de tal forma de dejar una distancia de 12.7 mm entre la superficie de la matriz y el punzón inferior, cuando esta en la posición más baja.

Antes de realizar las determinaciones el polvo es tamizado por luz de malla de 500 μm . Se deja caer libremente el polvo sobre la matriz, sin realizar ningún esfuerzo de compresión. Para simular la acción del zapato de alimentación, con una espátula se pasa varias veces por encima de la cavidad de la matriz, para cortar el nivel de altura del polvo justo en la superficie de la matriz.

La compresión del polvo se realiza de forma manual aplicando a la rueda la máxima presión pero se impide a la rueda realizar una revolución entera. Una vez aplicada la máxima presión la rueda se hace girar en sentido contrario hasta que el punzón superior quede fuera de la matriz (en su posición inicial). Para asegurar la máxima densidad del polvo se aplica la máxima presión tres veces sobre el mismo lingote de prueba. El lingote se saca de la matriz retrocediendo la rueda hasta que quede fuera de la matriz. La reproducibilidad de los resultados se demuestra obteniendo 5 lingotes de principio activo, no se limpian los punzones durante la compresión de los 5 lingotes, esto para poder notar si el polvo tiene alguna tendencia a adherirse a las paredes de la matriz o en las caras de los punzones.

La terminología usada para expresar y definir los resultados se menciona a continuación.

A. Peso de llenado de la matriz: Es el peso de polvo necesario para llenar la matriz con 12.7 mm de profundidad se determina pesando el lingote obtenido en la prueba, cuando el lingote no esta integro porque se adhirió a la matriz o punzones entonces no se registra ningún valor.

B. Proporción volumétrica: La altura del polvo (12.7 mm) se compara con la altura del material comprimido. Ej. Un polvo que produjo un lingote de altura 6.35 mm tiene una proporción volumétrica de 2:1.

C. Dificultad de eyección: Clasificado como: Ninguno= (-), despreciable (1), moderado (2) y severo (3) dependiendo de la resistencia encontrada al sacar el lingote de la matriz.

D. Laminación: La inspección física de los lingotes después de la eyección se designa como: (+) si esta presente o (-) si esta ausente.

E. Pegado: La inspección física del lingote y las caras de los punzones después de la eyección como: (+) si esta presenta o (-) si esta ausente.

F. Disgregación: Se realiza la prueba a 37°C en agua usando un disgregador para 6 comprimidos, el tiempo de disgregación máximo es de 30 minutos, si el lingote esta se desintegra por encima de este tiempo se designa como (30+).

G. Dureza: Este parámetro no esta contemplado en el estudio original, pero se decidió determinarlo, ya que nos brinda mayor información del lingote.

3.2. Estudios de Compatibilidad principio activo excipiente.

Para determinar la compatibilidad entre principio activo y excipientes se recurre a un diseño estadístico experimental del tipo factorial fraccionado $2^{4-1}=8$ experimentos, con una replica por experimento.

Dominio Experimental: Las variables en estudio son los diferentes excipientes clasificados en diferentes niveles de acuerdo a su función en la formulación de comprimidos. La respuesta en estudio es el porcentaje de degradación (%p/p) de las diferentes mezclas principio activo-excipientes después de ser almacenados en condiciones extremas.

Trabajo Experimental: La composición general de las mezclas (10 g por cada mezcla) es 0.5 g de Hioscina-N-Butil Bromuro y 9.5 g de mezcla de excipientes. De acuerdo a la matriz del diseño experimental (Cuadro 21) la composición de las 8 mezclas se muestran en el Anexo 9, la preparación de estas se la realiza en mortero mezclando porciones sucesivas del principio activo con los excipientes.

Una vez preparadas las mezclas se las valora por duplicado (según método analítico desarrollado), esto para determinar la concentración inicial en %p/p, cada mezcla se reparte en dos viales de vidrio TIPO II (debidamente identificados), de 10 ml de capacidad que se tapan con elastómeros de caucho y cápsula de aluminio.

Los dos viales de cada mezcla se someten a condiciones extremas de almacenamiento. Estas condiciones corresponden a una temperatura de 50°C. El tiempo de almacenamiento en la estufa es de 8 semanas. Trascurridas las 4 semanas se extraen de la estufa los viales y se procede al análisis organoléptico y fisicoquímico, registrando los análisis y cualquier observación significativa.

Cálculos e interpretación de resultados. Se los realizaron según los procedimientos descritos por John Lawson y Col¹³. Los gráficos del diseño experimental se los realizaron con el programa estadístico MINITAB versión 13.1 según el manual de MINITAB publicado por la universidad Oberta de Cataluña. Las fórmulas usadas son:

$$Efecto = \frac{\sum(+)-\sum(-)}{8}$$

$$t_{exp} = \frac{Efecto}{Sd}$$

$$Sp = X_1^2 + X_2^2 \dots + X_n^2$$

$$Sd = Sp + \sqrt{\left(\frac{1}{8} + \frac{1}{8}\right)}$$

3.3. Estudios de Formulación.

Para determinar la composición y el procedimiento general de elaboración de la fórmula se recurre a un diseño estadístico experimental del tipo factorial fraccionado $2^{4-1}=8$ experimentos

Dominio Experimental: Las variables en estudio son los diferentes excipientes y su proporción en las formulaciones estas son clasificados en diferentes niveles de acuerdo a su función.

Para evaluar las mejores características farmacotécnicas de la forma farmacéutica se estudiaron sobre los primeros 40 comprimidos obtenidos de cada mezcla las siguientes características: Uniformidad de peso de los comprimidos, dureza de los comprimidos, tiempo de desintegración de comprimidos y la variable respuesta, que es el porcentaje de comprimidos defectuosos; (muchas de las mezclas producen comprimidos que se pegan a la matriz, otros se lamina o bien pueden romperse, dando lugar a comprimidos defectuosos).

Estas variables respuestas se consideran representativas para determinar los mejores niveles de las variables en estudio para la formulación.

Trabajo Experimental: De acuerdo a la matriz del diseño experimental (Cuadro 24) las composiciones de las 8 formulaciones se muestran en el Anexo 10 mientras que el procedimiento general de elaboración se encuentra en el Cuadro 36.

Para evitar el efecto de otras variables que no se contemplaron en el estudio, se trato de mantener constante todas las variables del proceso de fabricación, algunas observaciones del proceso de fabricación se describen a continuación. La incorporación del lubricante se lo realizo empleando un tamiz de malla 1.4 mm, logrando de esta manera una distribución adecuado del lubricante.

La compresión se realizo manteniendo constantes las variantes del equipo (máquina de comprimir FETTE), la fuerza de compresión con la que se trabajo fue 4-6 KgF, y la profundidad del punzón inferior con respecto a la superficie de la matriz en 6.2 mm, los punzones utilizados fueron de 6.2 mm de diámetro bicóncavo.

Cálculo e interpretación de los resultados. Se los realizaron según los procedimientos descritos por John Lawson y Col (Estrategias Experimentales para el mejoramiento continuo de la Calidad en la Industria). Los gráficos del diseño experimental se los realizaron con el programa estadístico MINITAB versión 13.1 según el Manual de MINITAB publicado por la universidad de Cataluña .Las formulas usadas son:

$$Efecto = \frac{\sum(+)-\sum(-)}{8}$$

$$t_{exp} = \frac{Efecto}{Sd}$$

$$Sd = \frac{(E_{AB})^2 + (E_{AC})^2 + (E_{AD})^2}{3}$$

3.4. Estudios de Optimización.

Esta etapa tiene como objetivo, encontrar en base a los resultados obtenidos en anteriores estudios (estudios de formulación), las mejores condiciones y cantidades de excipientes necesarios para el desarrollo de la fórmula final.

Los resultados que se obtienen hasta el momento son solo de diagnóstico; los mismos que pretenden optimizar al máximo, para aumentar la calidad del producto al final.

3.5. Formulación y procedimiento final de fabricación.

De acuerdo a los resultados obtenidos en los estudios previos, los cuales se evaluaron en función a los objetivos del presente trabajo, se prosiguió con la estructuración de la fórmula y procedimiento final de fabricación de comprimidos de Hioscina-N-Butil Bromuro.

Se fabricaron tres lotes ensayo de aproximadamente 6000 comprimidos según la fórmula y procedimiento final desarrollado, los diferentes resultados que brindan estos lotes ensayo son utilizados para el establecimiento de límites de control para la fórmula obtenida, y la determinación de las características de calidad.

3.6. Establecimiento de límites de control para las características críticas de la Calidad de formulación.

Los datos obtenidos en la elaboración de los lotes ensayo sirven para establecer de manera estadística los límites de alerta y de acción para las características críticas de calidad de la formulación, con estos límites se pretende controlar la calidad de los lotes industriales posteriores y de esta manera asegurar la calidad del producto obtenido.

Los procesos productivos presentan diferentes etapas dentro de las cuales se obtiene producto semielaborados sobre los cuales se realizó diferentes pruebas para el establecimiento de los límites de control. Los productos semielaborados y las pruebas realizadas en cada uno de ellos se muestran en el cuadro 10.

CUADRO 10. Pruebas realizadas para el establecimiento de límites de control en los diferentes productos Semielaborados

Producto semielaborado	Pruebas realizadas
Mezcla	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida por desecación • Índice de compresibilidad y proporción de Hausner • Angulo de reposo • Porcentaje de finos(partículas menores a 250 μm)
Comprimidos obtenidos en la etapa de compresión (C) del procedimiento de fabricación	<ul style="list-style-type: none"> • Peso individual de comprimidos • Diámetro de comprimidos • Espesor de comprimidos • Dureza de comprimidos • Friabilidad de comprimidos • Tiempo de disgregación
Comprimidos recubiertos obtenidos en la etapa de recubrimiento (D) del procedimiento de fabricación	<ul style="list-style-type: none"> • Peso individual de comprimidos • Diámetro de comprimidos • Espesor de comprimidos • Dureza de comprimidos • Tiempo de disgregación

3.6.1. Pruebas realizadas para el establecimiento de límites de control.

Los procedimientos para la realización de las diferentes pruebas estipuladas en el cuadro 1, se describen a continuación.

3.6.1.1. Pérdida por Desecación.

Se pesa una cantidad de muestra de aproximadamente 5 g de mezcla, estos se colocan en el analizador de humedad (Balanza AND MX50), programada a 80°C, se enciende el equipo hasta que el mismo señale que la prueba termino, se registra el resultado de pérdida por desecación (expresado como %p/p). Esta prueba se repite 3

veces con muestras tomadas de diferentes lugares, esto para evaluar la variabilidad de los resultados.

3.6.1.2. Índice de comprensibilidad y Proporción de Hausner.

El procedimiento es el mismo descrito en el punto 3.1.4 de este capítulo (página 45)

3.6.1.3. Ángulo de Reposo.

El procedimiento es el mismo descrito en el punto 3.1.6 de este capítulo (página 46)

3.6.1.4. Porcentaje de finos (partículas de diámetro menor a 250 µm).

Se pesa aproximadamente 100 g de granulado, estos deben depositarse sobre tamiz con luz de malla 250 µm, el tamiz debe estar colocado sobre su base previamente pesada. Se tapa el tamiz y se lo somete a agitación manual con movimientos de vaivén acompañados de un movimiento progresivo de rotación durante un periodo de tiempo de 5 minutos, se determina el peso de granulado fino que pasa por la malla de 250 µm y se realizan cálculo de porcentaje de finos.

3.6.1.5. Peso, diámetro y espesor de comprimidos con y sin cubierta pelicular.

Para la determinación de estas características de los comprimidos se toma 75 comprimidos escogidos al azar, a los cuales se determina el peso, diámetro y espesor de las muestras. El tamaño de muestras (75) corresponden según la ANSI/ASQC Z1,9-1193, para un tamaño de lote de 6000 comprimidos según la tabla maestra para inspección normal por variables de planes basados en variabilidad desconocida y con doble límite de especificaciones. El nivel de inspección adoptado es el V.²

3.6.1.6. Resistencia de los comprimidos a la rotura (dureza).

Se toman 25 comprimidos escogidos al azar como muestra, en estos comprimidos se determina la dureza en kilogramos-fuerza (KgF) de las muestras. Este tamaño de muestras corresponden según ANSI/ASQC Z1,9-1193, para un tamaño de lote de 6000 comprimidos, según la tabla maestra para inspección normal por variables de

planes basados en variabilidad desconocida y con doble límite de especificaciones. El nivel de inspección general adoptado es el II. El procedimiento para la determinación de la resistencia de los comprimidos a la rotura es el descrito en el Real Farmacopea Española 2ª edición.

3.6.1.7. Friabilidad de comprimidos.

Según el procedimiento descrito en la Real Farmacopea Española 2ª edición. Se realiza sobre tres muestras escogidas al azar para determinar su variabilidad.

3.6.1.8. Tiempo de disgregación.

Según el procedimiento descrito en la Real Farmacopea Española 2ª edición. Se realiza sobre tres muestras escogidas al azar para determinar su variabilidad.

3.6.2. Pruebas estadísticas utilizadas para el establecimiento de Límites de Control.

En primer lugar se comparan los resultados obtenidos de los tres lotes ensayo para cada característica de calidad estudiada. Si se establecen que no existen diferencia estadísticamente significativa entre los resultados de los lotes, se tratan los datos como provenientes de una población única homogénea, es decir, se juntan los resultados de los tres lotes y con ello se realiza los cálculos necesarios para el establecimiento de los límites de control. Si los resultados de los lotes demuestran ser estadísticamente diferentes el tratamiento estadístico se lo realiza para cada lote por separado.

3.6.2.1. Comparación estadística de los resultados.

La comparación de los resultados se la realiza por un Análisis de Varianza (ANOVA) de factor único. Para demostrar la validez del ANOVA los datos deben cumplir con los siguientes requisitos. Las muestras provienen de una población con una distribución aproximadamente normal y las varianzas de los grupos que se comparan deben ser homogéneas (Homogenidad de las varianzas). Los cálculos se realizan con las siguientes fórmulas y la correspondiente tabla de ANOVA.¹⁶

$$T = \sum X_n$$

$$V_R = \frac{\sum T^2}{n} + \frac{T^2}{N}$$

$$V = \sum \sum x_n^2 - \frac{T^2}{N}$$

$$V_n = V - V_R$$

Fuente de Variación	SC	gl	CM	F _{exp}	F _{tab}	P
Entre Muestras	Vr	h-1	VR/gk	(VR/gl)/(Vn/gl)	α= 0.05	
Dentro de las muestras	Vn	h(n-1)	Vn/gl			
Total	V	hn-1				

Donde N = hn = es el número total de medidas, h = es el número de grupos que se comparan, n =es el número de determinaciones dentro de cada grupo, gl = grados de libertad y α= nivel de significancia.

Los gráficos de cajas se la realiza con el programa estadístico MINITAB versión 13.1 o bien se puede usar como programa alternativo el SPSS.

3.6.2.2. Prueba de homogeneidad de varianzas.

La prueba de homogeneidad de varianzas permite verificar la hipótesis $H_0 \delta^2_1, \delta^2_2, \dots, \delta^2_3$ a partir de las varianzas $s^2_1, s^2_2, \dots, s^2_n$, observadas en K grupos.

Esta prueba es sensible tanto a la normalidad de los datos como a la igualdad de tamaño de los grupos muestrales.

Se la evalúa a través de la prueba de igualdad de varianzas de Cochran, Prueba de igualdad de varianzas de varios grupos muestrales del mismo tamaño ($n^1=n^2=\dots=n$) y cuando las muestras son aleatorias e independientes y preceden de poblaciones normales. El valor G_{exp} , se calcula de la siguiente manera.

$$G_{exp} = \frac{s_{max}^2}{\sum s_i^2} + \frac{s_{max}^2}{s_1^2 + s_{21}^2 + \dots + s_n^2}$$

Donde s^2_1 = varianza de cada grupo K, s^2_{maximo} = Varianza máxima de los K grupos. El número de grados de libertad es $v= n-1$. La hipótesis de igualdad de varianzas se rechaza (con riesgo α) cuando el estadístico G_{exp} hallado es superior al correspondiente valor $G_{(k,y, \alpha)}$ dado por tabla, aceptándose la hipótesis alternativa (varianza no homogénea).¹

3.6.2.3. Prueba de distribución aproximadamente normal.

Para determinar si las muestras provienen de una población con distribución aproximadamente normal se recurre a la prueba "*Normality Test*" del software estadístico MINITAB versión 13.1 basada en la prueba propuesta por Anderson Darling. El software muestra un gráfico de probabilidad normal juntamente con un valor P, si este valor P es mayor a 0.05, se puede afirmar con un 95% de confianza que los datos provienen de una distribución aproximadamente normal (manual de MINITAB 2003)

3.6.2.4. Establecimiento de Límites de control.

La finalidad de establecer límites de control para procesos productivos, es poder identificar resultados que no correspondan al comportamiento habitual del proceso es decir, poder discriminar un proceso fuera de control y tomar las acciones necesarias para corregir estas desviaciones desde un inicio, de esta manera se pretende asegurar la calidad del producto desde un inicio.

Se establece estadísticamente límites de alerta y de acción, el establecimiento de estos límites depende del tipo de distribución que siguen los datos en estudio, es así que podemos dividir dos casos particulares. Datos que siguen una distribución aproximadamente normal y datos que no siguen una distribución aproximadamente normal.

Límites de control para datos con distribución aproximadamente normal: Se recurre a los límites de tolerancia natural bilaterales, con estos límites de tolerancia podemos afirmar con un nivel de confianza que proporciona los datos estará dentro de los límites. Los límites de alerta corresponderán a los límites de tolerancia bilateral del 95% / 95% (95% de confianza de que el 95% de los datos están dentro de los límites hallados). Normalmente cualquier resultado debería encontrarse dentro de los límites de alerta pero existe la probabilidad de que algún dato pueda salir de estos límites, siempre y cuando este dato este dentro de los límites de acción, pero la probabilidad de que dos determinaciones consecutivas salgan fuera de los límites de alerta se convierten en indicativo de proceso fuera de control, en nuestro caso particular para la elaboración de lotes industriales, estos límites serán usados para asegurar la

reproducibilidad de los resultados de calidad de los lotes, los límites de acción exigen acciones a realizarse para corregir la desviación.

Para el cálculo de los límites descritos se recurre a una constante K, que depende del número de datos, el nivel de confianza y el porcentaje de datos dentro de los límites.

La constante K se saca de la tabla de control estadístico de procesos.²¹ . La fórmula para el cálculo de los límites es:

$$LTN = \bar{X} + Ks$$

Límites de control para datos que no cumplen con una distribución aproximadamente normal²¹: Es posible establecer límites de tolerancia no paramétricas (o libres de distribución) que son validos para cualquier distribución de probabilidad continua. Tales intervalos se basan en la distribución de los valores extremos (la mayor y menor observación maestra). Para límites de tolerancia bilaterales, el número de observaciones que hay que hacer para asegurar con una probabilidad de que por lo menos 100(1- α) % de la distribución caerá entre la mayor y la menor observaciones de la muestra es.

$$\alpha = 1 + \left[\frac{2-\alpha}{\alpha} \right] x^2 \quad \text{De esta fórmula se puede despejar} \quad \alpha = \frac{2}{\left(n - \frac{1}{2} \right) x^2 + 1}$$

De esta forma podemos establecer los límites de control, menor y mayor valores encontrados de un número de observaciones, estos límites de control tendrán un nivel de significancia (α) a partir de este valor se calcula el nivel de confianza (1- α) para los límites hallados.

3.7. Características de Calidad de los lotes ensayo pilotos elaborados.

Los lotes ensayo piloto elaborados se evalúan para determinar su calidad según especificaciones de la Farmacopea Británica 2007 (Cuadro 5), además de diferentes pruebas para comprobar la uniformidad de peso de los comprimidos.

3.8. Desarrollo y Validación de Métodos Analíticos.

Los métodos que se describen en este apartado, son generales y sirven para el desarrollo y validación del método de análisis cuantitativo.

3.8.1. Determinación de la robustez.

En primer lugar se debe definir un método de análisis tentativo que se espera optimizar, las pruebas de la robustez buscan elegir mejores niveles de las principales variables del método analítico. Los estudios de robustez se basan en el diseño estadístico experimental factorial fraccionado $2^{4-1} = 8$ experimentos, y solo nos interesa estudiar los efectos principales.

Dominio Experimental: Las variables estudiadas son las que nos dan una mejor idea de la robustez del método de análisis propuesto, la respuesta en estudio es el área cromatográfica de las muestras preparadas según el método analítico.

Trabajo Experimental: Se prepara la suficiente cantidad de una muestra homogénea (analito + matriz) a partir del cual se realizan los ensayos según el método de análisis en estudio, realizando las variaciones necesarias según el diseño experimental.

3.8.2. Estudios de estabilidad de la muestra preparada para análisis.

La estabilidad de las muestras preparadas antes del análisis, se evalúan en las soluciones iniciales que disuelven la muestra.

El diseño estadístico experimental es un análisis de varianza de factor único que compara los resultados de los diferentes factores en el tiempo, con los resultados de las determinaciones a un inicio. Cualquier degradación significativa nos daría como resultado diferencia significativa entre los resultados.

Dominio Experimental: La variable fundamental en el estudio es el tiempo transcurrido antes del análisis, además se evalúan el efecto que pueden presentar condición extrema de laboratorio (luz solar directa, oscuridad, temperatura de 40°C y condiciones normales). La variable respuesta en estudio es el área cromatográfica de una solución homogénea de principio activo y excipientes, a la concentración de trabajo habitual.

Trabajo experimental: Para la realización del trabajo experimental se prepara suficiente cantidad de muestra homogénea, de la cual se registran las áreas cromatográficas a tiempo cero, una vez obtenidos estos datos, se fracciona la muestra en diferentes envases los cuales se exponen a condiciones extremas mencionadas anteriormente; se realizó cinco replicas para cada condición, y se procedió al análisis de las muestra a diferente tiempos.

Cálculo e interpretación de resultados: Las determinaciones de ANOVA, homogeneidad de varianzas, y la prueba de distribución aproximadamente normal, se las realiza de la forma descrita en los apartados 3.6.2.1 (página 54), 3.6.2.2 (página 55) de este capítulo.

Si el ANOVA da como resultado que los grupos son estadísticamente diferentes, nos interesa identificar los grupos que son diferentes, para esto se recurre a un término conocido como “Diferencia Significativa Menor” (DSM), que compara la diferencia entre los promedios de las diferentes condiciones con el promedio del área a tiempo 0 con la “DSM”. Si se observa un valor mayor al DSM, este grupo es el que posiblemente difiere significativamente de las condiciones iniciales.

Para el cálculo de la DSM se recurre a la siguiente fórmula¹⁶

$$DSM = \sqrt{\frac{2 \times CM}{n}} \times t_{[\alpha \times h(n-1)]}$$

Donde:

CM = Cuadrado Medio dentro de las muestras

α = Nivel de significativa

h = Número de grupos comparados

n = Número de replicas de cada grupo

3.8.3. Determinación de la selectividad.

La variable en estudio es el efecto de interferencias (excipientes) sobre la determinación cuantitativa por el método de análisis desarrollado.

3.8.3.1. Selectividad frente a los excipientes de la formulación.

Su determinación se la realiza con la prueba del “t-student” para la comparación de promedios, estructurada especialmente para determinar si los diferentes excipientes afectan a la respuesta de los análisis de la concentración teórica de trabajo. Además se comparan los diferentes tiempos de retención de los excipientes, frente al analito.

Dominio Experimental: La variable fundamental en estudio es la presencia de la matriz durante la realización de los análisis, este efecto se evalúa a través de la adición de interferencias. La variable respuesta en estudio es el área cromatográfica (directamente proporcional a la concentración y cantidad de principio activo) de una solución homogénea de principio activo.

Trabajo Experimental: Se la realiza preparando muestras por el método de análisis a ser validado, se preparan muestras que contengan el analito (6 replicas) y muestras que contengan analito + matriz (6 replicas), la concentración del analito es la habitual de trabajo y la cantidad de matriz en el peor de los casos.

Cálculo e interpretación de resultados: Antes de realizar la prueba de t-student se debe verificar que los datos sigan una distribución aproximadamente normal se la realiza según lo descrito en el apartado 3.6.2.3. La realización de la prueba de homogeneidad de varianzas se la realiza de acuerdo a las siguientes fórmulas.

$$F_{\text{exp}} = \frac{S_1^2}{S_2^2}$$

$$S_1^2 > S_2^2$$

Si F_{exp} hallado es menor a F_{tab} (con n_1-1 gl para el numerador, n_2-1 gl para el denominador y con un $\alpha = 0.05$) se asume la homogeneidad de varianzas.

La prueba de t de student se la realiza de acuerdo a las siguientes hipótesis

$$H_0: \mu_A - \mu_B = 0 \quad H_1: \mu_A - \mu_B \neq 0$$

Para la prueba de varianzas se aplican las siguientes fórmulas.

Si las varianzas son Homogéneas: Calcular la varianza poblacional única:

$$\text{Para } n_A \neq n_B \quad s = \sqrt{\frac{(n_A - 1)S_A^2 + (n_B - 1)S_B^2}{n_A + n_B - 2}} \quad \text{Para } n_A = n_B \quad s = \sqrt{\frac{s_A^2 + s_B^2}{2}}$$

Varianza Homogéneas

$$t = \frac{X_A - X_B}{s \sqrt{\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B}}}$$

$$gl = n_A + n_B - 2$$

Si las varianzas son Heterogéneas: Se calcula la varianza de las dos muestras

El cálculo del valor t esta en función de:

$$t = \frac{X_A - X_B}{S \sqrt{\frac{S_A^2}{n_A} + \frac{S_B^2}{n_B}}}$$

$$t = \frac{\left[\frac{S_A^2}{n_A} + \frac{S_B^2}{n_B} \right]^2}{\frac{\left[\frac{S_A^2}{n_A} \right]^2}{n_A - 1} + \frac{\left[\frac{S_B^2}{n_B} \right]^2}{n_B - 1}}$$

Si t_{exp} es menor a t_{tab} , se acepta la hipótesis nula es decir, no existe diferencia estadísticamente significativa entre las determinaciones del analito con y sin interferencias por lo cual se puede afirmar con un 95% de confianza que el método de análisis es selectivo frente a los excipientes de la formulación.¹

3.8.4. Determinación de la linealidad y rango.

Se determina la linealidad y rango del sistema y método (analito y analito + matriz) respectivamente.

Dominio Experimental: La variable en estudio es la concentración del analito en el rango de trabajo establecido. La respuesta en estudio es el área cromatográfica de diferentes concentraciones del analito en estudio.

Trabajo Experimental: Se determina el rango de trabajo, dentro del cual se estudian 5 niveles de concentración analizados por triplicado (K=5, número de replicas =3) con un total de 15 determinaciones (N=15). Con estos datos se realiza el cálculo de regresión lineal, y se determina mediante pruebas estadísticas si la linealidad es adecuada o no.

Cálculo e interpretación de resultados: La realización del análisis estadístico para la linealidad es un trabajo grande que se presenta a continuación, dividida en las diferentes etapas que la componen

3.8.4.1. Regresión Lineal.

Los datos obtenidos se los expresa de forma matemática y gráfica como una recta de regresión lineal de tipo $y = bx + a$, obtenida por mínimos cuadrados. Las fórmulas usadas en los cálculos son:

$$r = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{\sqrt{\left[\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n} \right] \left[\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n} \right]}}$$

$$b = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}$$

$$a = \frac{\sum y - b \sum x}{n}$$

Donde $a =$ Es la ordenada en el origen de la recta de regresión

$b =$ Es la pendiente de la recta de regresión

$r =$ Es el coeficiente de correlación

3.8.4.2. Verificación de Modelo.

Para determinar si los resultados hallados por mínimos cuadrados son adecuados se debe verificar el modelo de regresión lineal, para este hecho se recurre a dos pruebas:

Distribución normal de los residuales y varianza residual constante (Homoscedasticidad).

Distribución normal de los residuales: De forma aproximada se determina la distribución aproximadamente normal de los residuales según el apartado 3.6.2.3.

Varianza residual constante (Homoscedasticidad): Se la determina por la representación de los residuales $e_1 (\hat{y}_1 - y_1)$. La manera habitual de realizarlo, consiste en representar gráficamente los residuales (eje de ordenadas) frente a los valores estimados y (eje de las abscisas). La distribución de los puntos debería ser aleatoria y no reflejar ninguna tendencia es decir, los residuales deberían reflejar la aleatoriedad en el desajuste predictivo del modelo por lo que los residuales no deben tener correlación alguna con los valores estimados.¹

3.8.4.3. Prueba de hipótesis para el coeficiente de correlación y consideraciones sobre el coeficiente de determinación (r^2).

El “r” indica el grado de relación entre la variable “x” (concentración) y la variable “y” (área). Mientras mas se acerque “r” a la unidad significa que existe correlación con una probabilidad elevada. El mejor indicador del modelo lineal no es “r” sino una prueba de hipótesis estadística en el cual se calcula el valor de t_{exp} con (n-2 gl), este valor se compara con un valor tabla. Para un nivel de confianza del 95%.

H_0 (Hipótesis nula) $r \neq 1$, no hay correlación entre x - y

H_1 (Hipótesis alternativa) $r = 1$, existe correlación estadísticamente significativa.

$$t_{\text{exp}} = \frac{|r| \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$$

Si $t_{\text{exp}} > t_{\text{tab}}$. se rechaza la (H_0), y se acepta la hipótesis alternativa (H_1) lo cual demuestra que “r” no es significativamente diferente de “1” (correlación estadísticamente representativa).

El “ r^2 ” es un valor que aporta mayor información estadística ya que expresa la proporción de la variación total de “y” explicada por el modelo.¹

3.8.4.4. Prueba de hipótesis para la pendiente y límites de confianza.

El análisis estadístico a ser realizado para la pendiente (b) nos proporciona evidencia de la linealidad del sistema o del método, a través de la comprobación de la existencia de una pendiente significativamente diferente de cero y sus intervalos de confianza no deberían incluir al cero (prueba t de student bilateral con un $\alpha = 0.05$ y n-2 gl)

Prueba de hipótesis

$$Sb = \sqrt{\frac{s^2_{xy}}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}} \quad \text{Donde:} \quad t_{\text{exp}} = \frac{|b - \beta|}{Sb} \quad S^2_{xy} = \frac{\sum y^2 - a\sum y - b\sum xy}{n-2} \quad bI = b \pm t_{\alpha} Sb$$

b' = Límites de confianza de la pendiente “b”

Sb = Es la desviación estándar de la pendiente

β = Es cero, esto por la hipótesis nula

t_{exp} = Es el valor experimental

S^2_{xy} = Es la varianza de las desviaciones estándar o es el error de la regresión

Cuando $t_{\text{exp}} > t_{\text{tab}}$ se rechaza la hipótesis nula (H_0) y se acepta la hipótesis alternativa (H_1), lo cual demuestra que la pendiente (b) es significativamente diferente de "0" (entonces existe una pendiente y por lo tanto una recta).

3.8.4.5 Prueba de hipótesis para la ordenada en el origen y límites de confianza.

El análisis estadístico a ser realizado para la ordenada en el origen (a) nos proporciona un indicativo del error sistemático del método, a partir de este dato se debe evaluar la prueba de proporcionalidad que permite evaluar si la recta pasa por el origen de coordenadas determinado si la variable independiente es significativamente diferente de cero.

Para llevar a cabo esta prueba se recurre a una prueba de significación de student (con $n-2$ gl, $\alpha = 0.05$). La ordenada al origen no debería diferir estadísticamente de cero para el grado de significancia elegido. Los intervalos de confianza de la ordenada al origen deben incluir al cero.

Prueba de Hipótesis

H_0 (Hipótesis Nula) $\alpha = 0$

H_1 (Hipótesis Alternativa) $\alpha \neq 0$

$$Sa = \sqrt{Sbx \frac{\sum x^2}{n}}$$

$$t_{\text{exp}} = \frac{|a - \alpha|}{Sa}$$

$$a = a \pm t_{\alpha} Sa$$

Donde:

a' = Son los límites de confianza del intercepto al origen.

Sa = Es la desviación estándar de la ordenada al origen.

α = Es cero, esto por la hipótesis nula.

Cuando $t_{\text{exp}} < t_{\text{tab}}$ se acepta la hipótesis nula (H_0), lo cual demuestra que la ordenada al origen (a) no es significativamente diferentes de cero "0" (no existe sesgo significativo de la ordenada al origen).

3.8.4.6. Homogenidad de Varianzas.

Los diferentes niveles de concentración deben cumplir con la homogeneidad de varianzas para determinar este hecho se recurre a la prueba descrita en el apartado 3.6.2.2

3.8.4.7. Análisis de Varianza (ANOVA).

Si el método cumple con las pruebas de distribución normal de residuales y la prueba de homogeneidad de varianzas, se puede realizar el ANOVA. Su determinación se la realiza a partir de las siguientes fórmulas y la tabla de ANOVA correspondiente:

$$S_{xx} = \sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}$$

$$S_{xy} = \sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}$$

$$SCr = \frac{(S_{xy})^2}{S_{xx}}$$

$$SCE = SCI + SCep$$

$$SC_{cc} = \frac{\sum (\sum y_i)^2}{m_i} - \frac{(\sum y)^2}{n}$$

$$SC_{cp} = \sum y^2 - \frac{\sum (\sum y_i)^2}{m_i}$$

$$SCI = SC_{cc} - SCr$$

Fuente de variación (Fv)	Grados de libertad (gl)	Suma de cuadrados (SC)	Cuadrado Medio (CM=Sc/gl)	F _{exp}	F _(0.05 g/n; g/d)
Regresión	1	SCr	SCr/1	F _{1exp}	
Error	N - 2	SCE	SCE / (N - 2)		
Desvió	K - 2	SCI	SCI / K - 2	F _{2exp}	
Dentro	N - K	SCep	SCep / N - K		
Total	N - 1				

Donde N = número total de determinaciones, K= número de niveles de concentración, SCr= suma de cuadrados de la regresión, SCep= suma de cuadrados del error puro. $\sum Y_i$ = suma de las respuestas para cada concentración; m_i = es el número de replicas para cada concentración; SCI= es la suma de cuadrados para el desvió de la linealidad; SC_{cc}= suma de cuadrados entre concentraciones; SCE= suma de cuadrados del error total.

Cuando $F_{1exp} > F_{1tab}$ demuestra la existencia de una pendiente distinta de cero, por lo tanto la regresión es estadísticamente representativa

Cuando $F_{1\text{exp}} < F_{1\text{tab}}$ demuestra la linealidad entre los resultados obtenidos o que la falta de ajuste no es estadísticamente representativa.¹

3.8.4.8. Prueba de linealidad , basada en el coeficiente de variación de los factores respuesta (f).

El factor respuesta (f) expresa la relación entre las respuestas y las concentraciones y pueden tomarse como una expresión aproximada de la sensibilidad de calibrado. En una calibración lineal los factores de respuesta deben ser semejantes entre si y cercanos al valor de la pendiente. Valores del coeficiente de variación del factor respuesta superiores al 5% sería indicativo de una falta de linealidad siendo recomendables valores no superiores al 2%. El procedimiento para su determinación es corregir las respuestas ($y_1 - a$), calcular f para cada concentración, determinar el promedio de (f) su desviación estándar (S_f) y el coeficiente de variación (CV%).¹

$$f = \frac{Y_1 - a}{X_1}$$

$$CV \% = \frac{S_f}{f} \times 100$$

3.8.4.9. Comparación de dos rectas de regresión.

Una recta esta definida por dos parámetros. Pendiente e intercepto al origen, la comparación de dos rectas conduce a formular las tres siguientes hipótesis estadísticas.¹

- Hipótesis de coincidencia (las dos rectas coinciden en cuanto a pendientes y ordenadas al origen)
- Hipótesis de paralelismo (las rectas tienen la misma pendiente)
- Hipótesis de igualdad de punto corte (las rectas tienen la misma ordenada al origen)

Para comparar las rectas de regresión (del sistema y del método), se recurre a la siguiente formula y la tabla de ANOVA, como se detalla.

$$T_{\text{exp}} = \frac{\frac{[SCE - (SCE_1 + SCE_2)]}{g/n}}{\frac{(SCE_1 + SCE_2)}{g/d}}$$

Donde N = número total de datos; h = número de modelos; gln = grados de libertad del numerador; gld = grados de libertad del denominador; SCE_1 = suma de cuadrados de error de la recta L1(linealidad del sistema); SCE_2 =suma de cuadrados del error de la recta L2 (linealidad del método); SCE_t = suma de cuadrados del error total (L1+L2).

Si $t_{exp} < t_{tab}$ esto demuestra que no existe diferencia estadísticamente representativa entre los parámetros en estudio.

	gl n	gl d	Fexp	Ftab
3.8.5. Entre Modelos	2(h-1)	N-2h		
Pendiente	h-1	N-2h		
Intercepto	h-1	N-h-1		

Determinación de la Precisión.

El objetivo de estudio de la precisión es conocer la variabilidad del método de ensayo, esta variabilidad es debida a errores aleatorios inherentes a todo método de ensayo. Los factores susceptibles de influir sobre los resultados de un ensayo no pueden ser siempre controlados (analista, equipo, reactivos, tiempo, etc) de ahí la importancia del estudio de la precisión. La precisión de un método analítico se expresa generalmente como coeficiente de variación (CV%) de una serie de medidas.

3.8.5.1. Repetibilidad del sistema instrumental.

Estudia la variabilidad debida únicamente al instrumento, para su determinación se prepara suficiente cantidad de una muestra de concentración nominal que contenga solo el analito. Se realiza 10 medidas consecutivas de la misma muestra y se registran los datos obtenidos (respuesta del instrumento). Se determina el coeficiente de variación (CV%) de las 10 medidas y se compara con un valor máximo aceptable de tablas propuestas por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) ¹ (Cuadro 11).

CUADRO 11. Valores máximos aceptables de coeficiente de Variación según intervalo de aceptación (A.E.F.I. 1999. p.70)

Intervalo de aceptación	CV(%) de Repetibilidad del Método	CV(%) de Repetibilidad del Sistema Instrumental
98.5 – 101.5	0.58	0.41
97.0 – 103.0	1.16	0.82
95.0 – 105.0	1.94	1.37
90.0 – 110.0	3.88	2.74
85.0 – 115.0	5.81	4.11

3.8.5.2. Repetibilidad del Método.

Se efectúan para determinar la repetibilidad de todo el proceso de análisis (desde la pesada y preparación de la muestra hasta el resultado final del análisis). Se la debe determinar a partir de una muestra inicial homogénea la cual es tratada varias veces por separado según el método de análisis. Para su determinación se prepara 6 muestras por separado a la concentración nominal, a partir de una muestra (analito + matriz) única homogénea se realiza las medidas correspondientes y se determina el coeficiente de variación (CV%), este valor se compara con el valor máximo aceptable de tablas propuesto por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH)(Cuadro 11). La Conferencia Internacional de Armonización recomienda introducir los intervalos de confianza (IC) en el estudio de la precisión, estos intervalos deben determinarse para cada nivel de concentración estudiado.

$$IC = X \pm t \frac{S}{n}$$

El cálculo de coeficiente de variación también nos permite deducir el número de replicas que se deben realizar en el método de ensayo para un determinado intervalo de aceptación. Esta relación se establece según la fórmula siguiente.

$$n = \left[\frac{CV \% \times Z}{100 - LA} \right]^2$$

Donde:

LA = Valor limite aceptado

n = Número de replicas que se deben realizar en el método de análisis

Z ($\alpha = 0.01$) = 2.58

CT (%) = Coeficiente de Variación.¹

3.8.5.3. Precisión Intermedia.

Se prepara muestras independientes (analito + matriz) a concentración nominal según el (cuadro 12). Se realizan las lecturas correspondientes, la estimación de la precisión intermedia se realiza con el cálculo del coeficiente de variación global de las respuestas obtenidas, es decir, considerando cada resultado independientemente.

CUADRO 12. Matriz de experimentos para la determinación de la precisión intermedia, Validación de Métodos Analíticos

Analista	Día 1	Día 2	Día 3
Analista X	Analista 1	Analista 1	Analista 1
	Analista 2	Analista 2	Analista 2
	Analista 3	Analista 3	Analista 3
Analista Y	Analista 1	Analista 1	Analista 1
	Analista 2	Analista 2	Analista 2
	Analista 3	Analista 3	Analista 3

Generalmente se aceptan valores del coeficiente de variación, inferiores al doble del coeficiente de variación del método. En caso de que no se cumpla es necesario evaluar cual es el factor responsable de la variabilidad.¹

3.8.6. Determinación de la exactitud.

La exactitud debe demostrar en todo el rango especificado para el método, se realiza como mínimo 9 determinaciones sobre 3 niveles de concentración (concentración nominal. y la concentración en los extremos del rango)

Su determinación se realiza preparando la matriz que contienen todos los ingredientes excepto el analito a determinar. Sobre la matriz se añade cantidades conocidas de un analito patrón a tres niveles de concentración dentro del rango a estudiar. Se realiza como mínimo 3 replicas para cada nivel.

Para determinar si el factor concentración tiene alguna influencia en los resultados se recurre a la prueba de homogeneidad de varianzas descrita en el apartado 3.6.2.2.

La exactitud se expresa como porcentaje de recuperación la valoración de una cantidad conocida de analito añadida sobre la muestra. Para su evaluación se utilizan las siguientes fórmulas.

$$\% R = \frac{X_m}{u} \times 100$$

$$t_{\text{exp}} = \frac{|100 - \% R| x \sqrt{n}}{CV}$$

Donde:

%R = Porcentaje de recuperación.

X_m = Valor medio hallado.

u = Valor aceptado como verdadero.

T tab ($\alpha=0.05$ gl = $n-1=8$) = 2.306

Si $t_{exp} < t_{tab}$ no existe diferencia significativa entre la recuperación media y el 100% por lo que la exactitud es correcta.¹

3.8.7. Determinación de los límites de detección y cuantificación.

Para la determinación del límite de detección (LD) y del límite de cuantificación (LC), el método propuesto está basado en la extrapolación de la recta de calibración a concentración cero. Se trata de un procedimiento aplicable a métodos analíticos instrumentales que proporciona resultados numéricos.

Se toma el dato pendiente de la recta de calibración, obtenida en la linealidad del método. Se determina una nueva curva de calibración a bajas concentraciones, para ello se prepara 3 muestras a concentraciones que se suponen cercanas al LC, se realiza 3 replicas, para cada concentración según las condiciones descritas en el método de análisis. A partir de los datos obtenidos de la curva de calibración a bajas concentraciones, se deduce una recta de calibrado que es la que se extrapola a la concentración cero ($x = 0$) de esta forma se tienen el valor de Y_b (señal de ruido).

Para el cálculo de la desviación estándar de la señal proporcionada por el ruido se debe construir la recta calculada, tomando como eje de ordenadas las desviaciones estándares de las respuestas y como eje de abscisas las concentraciones estudiadas.

De esta forma se obtiene una ecuación de dicha recta, donde se considera que la desviación de la respuesta " S_{b1} " corresponde al valor de la ordenada en el origen de esta recta.

Una vez calculado el valor promedio de la señal del ruido por extrapolación “ Y_{bl} ” y la desviación estándar de esta señal “ S_{bl} ” se calcula los límites de detección y cuantificación según las siguientes fórmulas.

$$LD = \frac{Y_{bl} + (3 \times S_{bl})}{b \times \sqrt{n}}$$

$$LC = \frac{Y_{bl} + (10 \times S_{bl})}{b \times \sqrt{n}}$$

Donde:

LD = Limite de detección

LC = Limite de cuantificación

Y_{bl} = Señal ruido

S_{bl} = Desviación estándar de la señal ruido

n = Número de pares de datos (3) en la realización de la curva de calibración a bajas concentraciones

b = Pendiente de la recta del estudio de linealidad.



CAPITULO IV



RESULTADOS Y DISCUSIONES

1. Determinación de las características fisicoquímicas y farmacotécnicas del principio activo.

Para el desarrollo racional de la forma farmacéutica evitando innumerables ensayos es fundamental caracterizar las propiedades fisicoquímicas y farmacotécnicas del principio activo que se va utilizar, y de acuerdo a los resultados obtenidos, elegir los mejores excipientes necesarios para el proceso de fabricación, que aseguren un producto con características de calidad adecuada a las premisas propuestas.

Existen muchas técnicas (descritas en la bibliografía especializada), para la determinación de las características farmacotécnicas del principio activo, pero el uso de equipos, instrumentos y/o reactivos especiales, imposibilita la realización de muchas de estas técnicas. De acuerdo a las disponibilidades de materiales con lo que cuenta el laboratorio "COFAR", solo se evaluaron las siguientes características, que sin embargo, proporcionan gran información para guiar de manera segura el desarrollo de la forma farmacéutica.

- Caracterización físico – química.
- Distribución del tamaño de partícula.
- Diámetro promedio y desviación estándar de partículas.
- Índice de comprensibilidad y proporción de Hausner.
- Flujo a través de orificios.
- Ángulo de reposo.
- Características de compresión.

1.1. Características Fisicoquímicas.

La comparación de los resultados obtenidos con las especificaciones se observa en el cuadro 13.

CUADRO 13. Resultados de ensayos de materia prima Hioscina-N-Butil Bromuro descritos por farmacopea oficiales y sus especificaciones

<i>Ensayo</i>	<i>Resultados</i>	<i>Especificaciones Farmacopea Británica BP-2007</i>
Envase y almacenamiento	Cumple requerimientos	Conservar en contenedores bien cerrados y protegidos de la luz
Identificación	Punto de Fusión 140 °C	139°C-141°C
	Cumple reacción de identificación para Bromuros	Descritas en (2.3.1)
	Añadir 0.2 ml de ácido nítrico fumante a aproximadamente 1 mg de la sustancia a examinar evaporar a sequedad en baño de agua. Disolver el residuo en 2 ml de acetona y añadir 0.1 ml de hidróxido de potasio de 30g/L en metanol. Desarrolla un color violeta	Descrita en (864)
Perdida por desecación	Cumple requerimientos, el cual es de 2.02%	No más del 2.5%
Valoración	Vg(1)=20.3ml → 99.34% Vg(2)=20.4ml → 99.30% Vg(3)=21.6ml → 99.81% Promedio Muestral = 99.483 % Desviación Estándar=0.283 % Coeficiente de Variación= 0.285 %	Hioscina-N-Butil Bromuro contiene no menos del 98% y no más del equivalente al 101% con respecto a la sustancia desecada

Los resultados de la valoración muestran, un promedio muestral y el intervalo de confianza para el promedio poblacional (con un 95% de confianza) dentro de las especificaciones de la farmacopea Británica 2007, es decir cumple con lo requerido.

1.2. Distribución del tamaño de partícula.

Los resultados obtenidos (en peso) se muestran en el Anexo 11 estos mismos resultados expresados en % p/p se muestran en el cuadro 14, y en el gráfico 1 y 2.

CUADRO 14. Resultados de distribución de tamaño de partícula para la materia prima Hioscina-N- Butil Bromuro expresada en %p/p

Luz de malla (um)	Replica 1	Replica 2	Replica 3	s	Promedio	Frecuencia acumulada	Probit
0	6 %p/p	5.3%p/p	8.5%p/p	1.682	6.6	6.6	3,445
212	53 %p/p	54%p/p	52%p/p	1.0	53	59.6	5,253
250	37%p/p	40%p/p	38%p/p	1.528	38.33	97.93	7,054
300	135%p/p	1.4%p/p	1.3%p/p	0.05	1.35	99.28	7,326
500	0,71%p/p	0,74%p/p	0,74%p/p	0.0173	0.73	100	

GRAFICO 1. Distribución de tamaño de partícula para la materia prima de Hioscina-N-Butil Bromuro, expresado en %(p/p)

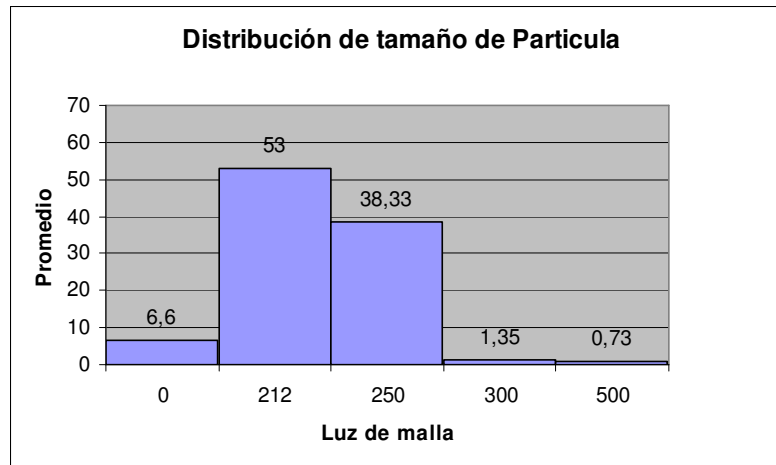
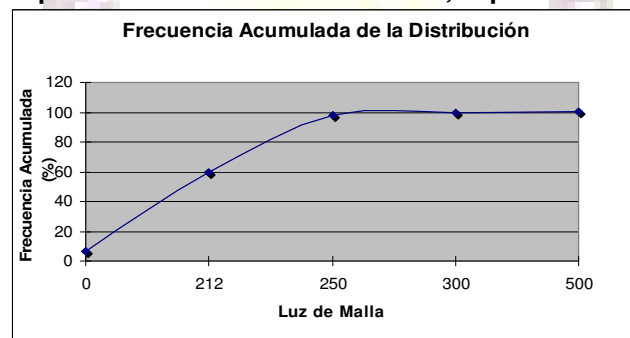


GRAFICO 2. Frecuencia acumulada de la distribución de tamaño de partícula para la materia prima Hioscina-N-Butil Bromuro, expresado en %(p/p)

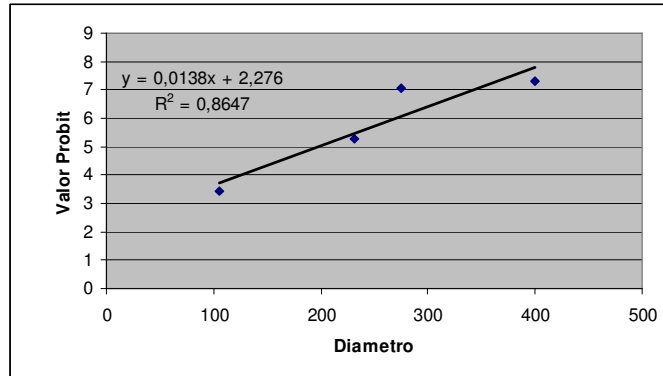


De acuerdo a los resultados obtenidos el 53.0% de las partículas tienen un diámetro menor a 212 um.

1.3. Diámetro promedio y desviación estándar de partículas.

Para la determinación del diámetro promedio y la desviación estándar de la materia prima Hioscina-N-Butil Bromuro se recurre al grafico 3 que muestra la ecuación de la recta de regresión (diámetro promedio frente a valores probit) hallada por mínimos cuadrados. A partir de los valores hallados de pendiente (0.0138) y ordenada al origen (2.276) se calculan el diámetro promedio de las partículas y su correspondiente desviación estándar.

GRÁFICO 3. Gráfica y ecuación de la recta de regresión lineal. Diámetro promedio vs. valor probit de la distribución de tamaño de partícula de Hioscina-N-Butil Bromuro



$$\delta = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i = 76.92 \mu m$$

$$U = -2.276 \times 76.92 \mu m + 5 = 209.5 \mu m$$

Se puede observar que la materia prima Hioscina-N-Butil Bromuro tiene un diámetro promedio de partícula de $209.5 \mu m$, una desviación estándar de $76.92 \mu m$. Y un coeficiente de variación $CV=36.71\%$.

1.4. Índice de comprensibilidad (IC) y proporción de Hausner (PH).

En el cuadro 15 se presentan los resultados obtenidos para la materia prima Hioscina-N- Butil Bromuro (Límites de confianza)

CUADRO 15. Resultados de Índice de comprensibilidad (IC) y Proporción de Hausner (PH) para la materia prima Hioscina-N-Butil Bromuro ($t_{(0.05, n-1)} = 2.776$)

Replica	V0 (mL)	V10 (mL)	V500 (mL)	V1250 (mL)	V10-V500	P(bulk)	P(taped)	IC	PH
1	103	91	76	74	15	0,971	1,351	28,155	1,392
2	104	92	76	74	16	0,962	1,351	28,846	1,405
3	105	92	76	74	16	0,952	1,351	29,523	1,419
4	103	92	76	74	16	0,971	1,351	28,155	1,392
5	103	91	75	73	15	0,971	1,369	29,126	1,410
Promedio	103,6	91,6	75,8	73,8	15,6	0,965	1,355	28,761	1,4038
S	0,8944	0,548	0,447	0,447	0,548	0,00828	0,00828	0,60335	0,01189
LC u(inferior)	102,48	90,92	75,24	73,24	14,92	0,95502	1,34478	28,012	1,38904
LCu(superior)	104,71	92,28	76,35	74,35	16,28	0,97559	1,36533	29,510	1,41858

Al comparar los resultados muestrales y poblacionales (límites de confianza) del IC y PH con los valores tabulados en el cuadro 16 se observa que las características de flujo del principio activo están clasificadas como pobre y para evitar este inconveniente se requiere de excipientes que mejoren dicha propiedad.

CUADRO 16. Relación entre características de flujo, Índice de comprensibilidad y proporción de Hausner (2º Suplemento, USP XXVIII, 2005, p.3602)

Índice de comprensibilidad (%)	Características de flujo	Proporción de Hausner
10	Excelente	1.00 - 1.11
11 - 15	Bueno	1.12 - 1.18
16 - 20	Regular	1.19 - 1.25
21-25	Pasable	1.26 -1.34
26-31	Pobre	1.35 - 1.45
32-37	Muy Pobre	1.46 -1.59
> 38	Extremadamente Pobre	>1.60

1.5. Flujo a través de orificios.

Las muestras sometidas a ensayo no fluyen libremente por los orificios de salida de 10 y 15 mm de diámetro, no se pudo realizar este ensayo por el orificio de salida de 25 mm de diámetro, debido a que no se cuenta con este dispositivo. Los resultados obtenidos se presentan en el cuadro17.

CUADRO 17. Resultados de flujo a través de orificios para la materia prima Hioscina-N- Butil Bromuro

Diámetro de Orificio	Cantidad de Muestra	Tiempo
10 mm	100 g	infinito
15 mm	100 g	infinito
25 mm	-----	-----

Los resultados obtenidos muestran que la materia prima de Hioscina-N-Butil Bromuro, no tiene buenas características de flujo, lo cual constituye un indicador para emplear en la formulación un excipiente que mejore la fluidez.

1.6. Ángulo de reposo.

Los ensayos realizados para la determinación del ángulo de reposos se muestran en el cuadro 18.

CUADRO 18. Resultados de ángulo de reposo para la materia prima Hioscina-N-Butil Bromuro ($t_{(0.05,n-1)} = 2.776$)

Replica	Diámetro de Cono (cm)	Altura del cono (cm.)	Angulo de reposo
1	12.5	12	40°
2	12.5	10	40°
3	12.5	15	50°
4	12.5	10	40°
5	12.5	10	40°
Promedio		11,4	42°1'
s		2	4°0
LC (inferior)		8,680	37°13'
LC (superior)		14,119	47°06'

Al comparar los resultados muestrales y poblacionales (límite de confianza), del ángulo de reposo con los valores tabulados en el cuadro 8, se observa que las características de flujo del principio activo están clasificadas entre regular y pasable.

Por lo cual se confirma que las características de flujo de la materia prima del principio activo no son las más adecuadas.

1.7. Características de compresión.

Las características de compresión obtenidas para la materia prima Hioscina-N-Butil Bromuro se muestran en el cuadro 19.

CUADRO 19. Resultado de características de compresión de materia prima de Hioscina-N- Butil Bromuro ($t_{(0.05,n-1)} = 2.776$)

Replica	A(g)	B	C	D	E	F (seg.)	G(Kg/F)
1	1,5526	2,315	0	-	-	30	1,8
2	1,5428	2,115	0	-	-	32	1,7
3	1,4728	2,226	0	-	-	30	1,1
4	1,4663	2,412	0	-	-	35	1,5
5	1,5421	2,255	0	-	-	34	1,1
Promedio	1,51532	2,2646	0	-----	-----	32,2	1,44
s	0,042	0,109		-----	-----	2	0
LC (inferior)	1,463	2,128	0	-----	-----	29,369	1,032
LC (superior)	1,568	2,400	0	-----	-----	35,030	1,848

Los resultados obtenidos nos indican que los lingotes de Hioscina-N-Butil Bromuro no presentan dificultad de eyección (C), no se laminan (D) y tampoco presentan adherencia a las caras de los punzones, ni a la matriz (E). La disgregación de los lingotes es inmediata en dichos comprimidos también se evaluó la dureza (G) los

cuales se destruyen con facilidad al manipularlos, además que dichos comprimidos son muy friables.

Con los parámetros anteriormente evaluados se evidencia que la formulación requiere una cantidad suficiente de excipiente para mejorar la comprensión.

1.8. Discusión de Resultados.

Los resultados de índice de compresibilidad, proporción de Hausner, flujo a través de los orificios y ángulo de reposo son en cierta manera coincidentes al reportar que el principio activo en estudio posee propiedades de flujo deficientes, esto puede ser un problema ya que se sabe que la deficiencia de flujo puede provocar uniformidad del comprimido deficiente, por lo tanto uniformidad de contenido no adecuada para el propósito del trabajo.

La distribución de tamaño, diámetro promedio y desviación estándar de partículas del principio activo, se pueden relacionar con la velocidad de disolución del principio activo, ya que este último, esta directamente relacionado con la superficie específica de las partículas y por ende a la distribución de tamaño, diámetro promedio, y desviación estándar de partículas.

2. Estudios de Compatibilidad principio activo – excipiente.

La descripción detallada de las variables estudiadas y sus niveles se muestran en el cuadro 20, la matriz del diseño experimental empleado es para los estudios de compatibilidad principio activo-excipientes, se presenta en el cuadro 21 (la estructura de confusión del diseño experimental se puede observar en el Anexo 12.

CUADRO 20. Variables en estudio y sus niveles, estudio de compatibilidad principio activo-excipientes

Variable		Nivel	
Código	Nombre	(-)	(+)
A	Diluyente	Lactosa Anhidra (4.7g = 47%)	Lactosa Monohidrato (4.7g = 47%)
B	Diluyente de compresión directa	Almidon 1500 (4g = 40%) Almidon Pregelatinizado	Celulosa microcristalina (4 g = 40%) (Avicel 101)
C	Disgregante	Croscarmelosa de Sodio (Acdisol) (0.5 g =5%)	Polivinilpirrolidona 30 (0.5 g =5%)
D	Lubricante	Estearato de Magnesio (0.3 g =3%)	Dioxido de silicio coloidal (0.3 g =3%)

CUADRO 21. Matriz del diseño experimental, estudios de compatibilidad principio activo excipiente

Mezcla	Valores Codificados				Valores Reales				Orden
	A	B	C	D	A	B	C	D	
1	-	-	-	-	Lactosa anhidra	Almidon 1500	Croscarmelosa de sodio	Estearato de Magnesio	1
2	+	-	-	+	Lactosa Monohidrato	Almidon 1500	Croscarmelosa de sodio	Aerosil	3
3	-	+	-	+	Lactosa anhidra	Celulosa Microcristalina	Croscarmelosa de sodio	Aerosil	7
4	+	+	-	-	Lactosa Monohidrato	Celulosa Microcristalina	Croscarmelosa de sodio	Estearato de Magnesio	2
5	-	-	+	+	Lactosa anhidra	Almidon 1500	Polivinilpirrolidona 30	Dioxido de silicio coloidal	8
6	+	-	+	-	Lactosa Monohidrato	Almidon 1500	Polivinilpirrolidona 30	Estearato de Magnesio	6
7	-	+	+	-	Lactosa anhidra	Celulosa Microcristalina	Polivinilpirrolidona 30	Estearato de Magnesio	4
8	+	+	+	+	Lactosa Monohidrato	Celulosa Microcristalina	Polivinilpirrolidona 30	Dioxido de silicio coloidal	5

Los resultados de valoración obtenidos al inicio antes de introducir la diferentes muestras en condiciones de estrés (juntamente con los cálculos necesarios se muestran en el cuadro 22.

CUADRO 22. Resultados Iniciales de valoración de mezclas, estudio de Compatibilidad principio activo- excipiente

Mezcla	Replica 1		Replica 2		C(%p/p) expresado como Hioscina-N-Butil bromuro		Promedio	s	CV (%)
	Cm	Area	Cm	Area	Replica 1	Replica 2			
1	0,5003	3902684,333	0,5001	4279428,67	4,70967321	4,972416298	4,841	0,185	3,837
2	0,5005	4140887,5	0,5005	4566037,75	4,99513467	5,301197203	5,148	0,216	4,203
3	0,5003	4176785,5	0,5002	4352348,6	5,04045244	5,056133468	5,048	0,011	0,219
4	0,5008	3823870,5	0,5001	4226694,25	4,60995523	4,911142353	4,760	0,212	4,473
5	0,5006	3889954,667	0,5007	4001232,5	4,69149812	4,643599337	4,667	0,033	0,725
6	0,5007	4178033	0,5001	4499674,5	5,03792997	5,228327555	5,133	0,134	2,622
7	0,5006	4004046,667	0,5007	4155067	4,82909931	4,822130772	4,825	0,0049	0,102
8	0,5003	3971518,667	0,5003	4154989,33	4,79274096	4,825895956	4,809	0,023	0,487
Estándar	0,022	4140780	0,025	4302307,67	Pureza de la materia prima = 100%				

2.1. Muestras almacenadas a 50° C durante 8 semanas.

Los resultados de valoración que se obtuvieron después de 8 semanas de almacenamiento a 50°C se muestran en el Cuadro 23.

CUADRO 23. Resultado de valoración de las mezclas después de 8 semanas a 50° C. compatibilidad principio activo – excipiente

Mezcla	Replica 1		Replica 2		C(%p/p) expresado como Hioscina-N-butil bromuro		% Degradación		Media	s
	Cm	Area	Cm	Area	Replica1	Replica2	Replica1	Replica2		
1	0,5002	4493205,333	0,5003	4279428,67	4,72268362	4,503390286	0,118	0,067	0,092	0,036
2	0,5002	4586229	0,5005	4566037,75	4,82045822	4,803078823	0,327	-0,111	0,108	0,310
3	0,5003	4638541,5	0,5006	4352348,6	4,87446794	4,577381663	0,173	-0,162	0,005	0,237
4	0,5001	4527009	0,5005	4226694,25	4,75916517	4,446118661	0,00138	0,211	0,106	0,148
5	0,5003	4416407	0,5004	4001232,5	4,64103519	4,209793417	0,026	0,007	0,016	0,013
6	0,5004	4658571	0,5007	4499674,5	4,89453786	4,731379734	0,238	-0,103	0,067	0,242
7	0,5	4095326,5	0,5007	4155067	4,306206	4,369027092	0,519	-0,514	0,002	0,731
8	0,5009	4851843	0,5005	4154989,33	5,09251107	4,370691258	-0,283	0,306	0,011	0,417
Estándar	0,0252	4755144,667	0,0252	4748492	Pureza de la materia prima = 100%					

Los resultados del diseño experimental se presentan en el cuadro 24. Para identificar los efectos significativos de los variables en estudio, se recurre al valor t, así los valores de t mayores al t de tablas ($\alpha=0.05$), se consideran significativos.

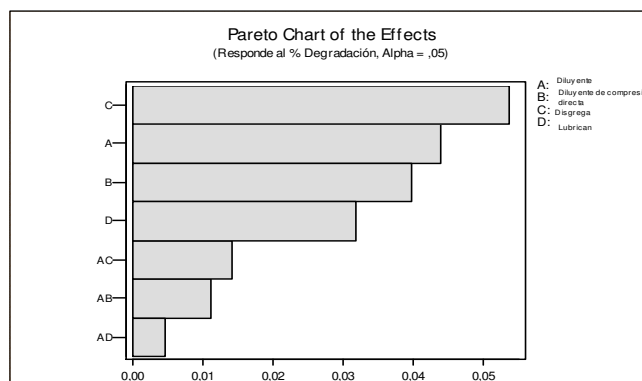
Una interpretación mas sencilla se logra a través del gráfico 4, que identifica los efectos significativos de las variables en estudio a través de una barra que corresponde al t de tablas, las alturas de los efectos que sobrepasen esta línea afectan significativamente el porcentaje de degradación del principio activo.

El análisis estadístico y el gráfico de pareto demuestran que las variables en estudio, no afectan al porcentaje de degradación del principio activo (con un 95% de confianza).

CUADRO 24. Cálculo del diseño experimental para muestras almacenadas a 50°C durante 8 semanas, estudio de compatibilidad principio activo – excipientes

Exp	A	B	C	D	AxB	AxC	BxC	%D	S ²
1	-	-	-	-	+	+	+	0,09289371	0,00129718
2	+	-	-	+	-	-	+	0,10820945	0,09635898
3	-	+	-	+	-	+	-	0,00554408	0,05663695
4	+	+	-	-	+	-	-	0,10648573	0,02209291
5	-	-	+	+	+	-	-	0,01693478	0,00018351
6	+	-	+	-	-	+	-	0,06731571	0,05867038
7	-	+	+	-	-	-	+	0,00246375	0,53446487
8	+	+	+	+	+	+	+	0,01172206	0,17394933
Suma (+) + suma (-)	0,411	0,4115	0,41	0,411	0,411	0,411	0,4115	Sp =	0,34344834
Suma (+) - suma (-)	0,175	0,1591	0,214	0,1267	0,044	0,056	0,0190	Sd =	0,17172417
Efectos	0,043	-0,0397	0,0536	0,0316	0,011	0,014	0,0047	t _(0,05;16)	2,12
t experimental	0,256	-0,2316	0,312	-0,184	0,064	-0,08	0,0276		

GRÁFICO 4. Pareto para los efecto de muestras almacenadas a 50°C por 8 semanas, estudios de compatibilidad principio activo-excipiente



2.1.1. Interpretación de Resultados.

En el gráfico se evidencia que ningún excipiente presenta efecto significativo en la degradación del principio activo.

2.2. Características organolépticas de las muestras almacenadas en condición extrema (50°C por 8 semanas).

En las muestras que fueron sometidas a dichas condiciones, se observa que no existe cambio en las características organolépticas, lo cual denota que no existe degradación del principio activo y dicha suposición se confirma al realizar la valoración.

El anexo 13 muestra las fotografías de todas las muestras sometidas a las condición de almacenamiento extrema.

2.3. Discusión de Resultados.

Como no se evidencia ningún efecto significativo de las variables individuales y sus interacciones dobles sobre la degradación del principio activo evaluadas, se puede emplear cualquiera de los excipientes, debido a que ninguna induce la degradación del principio activo.

3. Estudios de Formulación.

La vía de compresión directa emplea excipientes acordes a este fin y la selección de los mismos nos conducirá a mejorar la fluidez, por consiguiente asegurar procesos tecnológicos óptimos que garanticen características farmacotécnicas adecuadas para la forma farmacéutica (uniformidad de peso, dureza, friabilidad).

Se decidió trabajar sobre la base de 10 g de principio activo (Hioscina-N-Butil Bromuro) para cada mezcla, sobre las cuales se describen las variables y sus correspondientes niveles ver cuadro 25, la matriz del diseño experimental empleado para los estudios de formulación se presenta en el cuadro 26 (la estructura de confusión de este diseño experimental se puede observar en el anexo 14).

CUADRO 25. Variables en estudio y sus niveles; estudios de formulación.

Variable		Nivel	
Código	Nombre	(-)	(+)
A	Diluyente	Lactosa Anhidra (56.4 g)	Lactosa Monohidrato (56.4 g)
B	Diluyente de compresión directa	Almidon 1500 (45.98 g) Almidon Pregelatinizado	Celulosa microcristalina (45.98 g) (Avicel 101)
C	Disgregante	Croscarmelosa de Sodio (6 g) (Acdisol)	Polivinilpirrolidona 30 (6 g)
D	Lubricante	Estearato de Magnesio (2.484 g)	Dioxido de Silicio coloidal (2.484 g)

CUADRO 26. Matriz del diseño experimental, estudios de formulación

Mez-cla	Valores Codificados				Valores Reales				Orden
	A	B	C	D	A	B	C	D	
1	-	-	-	-	Lactosa anhidra	Almidon 1500	Croscarmelosa de sodio	Estearato de Magnesio	7
2	+	-	-	+	Lactosa Monohidrato	Almidon 1500	Croscarmelosa de sodio	Dioxido de silicio coloidal	2
3	-	+	-	+	Lactosa anhidra	Celulosa Microcristalina	Croscarmelosa de sodio	Aerosil	5
4	+	+	-	-	Lactosa Monohidrato	Celulosa Microcristalina	Croscarmelosa de sodio	Estearato de Magnesio	8
5	-	-	+	+	Lactosa anhidra	Almidon 1500	Polivinilpirrolidona 30	Dioxido de silicio coloidal	3
6	+	-	+	-	Lactosa Monohidrato	Almidon 1500	Polivinilpirrolidona 30	Estearato de Magnesio	6
7	-	+	+	-	Lactosa anhidra	Celulosa Microcristalina	Polivinilpirrolidona 30	Estearato de Magnesio	1
8	+	+	+	+	Lactosa Monohidrato	Celulosa Microcristalina	Polivinilpirrolidona 30	Dioxido de silicio coloidal	4

Con dicha matriz se obtiene ocho formulas diferentes cada una esta constituida por 4 excipientes y el principio activo, las mismas que fueron comprimidas y evaluadas en peso, dureza, disgregación, friabilidad, porcentaje de comprimidos defectuosos y la respectiva valoración, los cuales se detallaran en el cuadro 33.

3.1 Efectos significativos sobre la uniformidad de peso.

Para su determinación se peso 20 comprimidos, la respuesta en estudio es el coeficiente de variación del peso de cada mezcla los resultados obtenidos se muestran en el Anexo 15

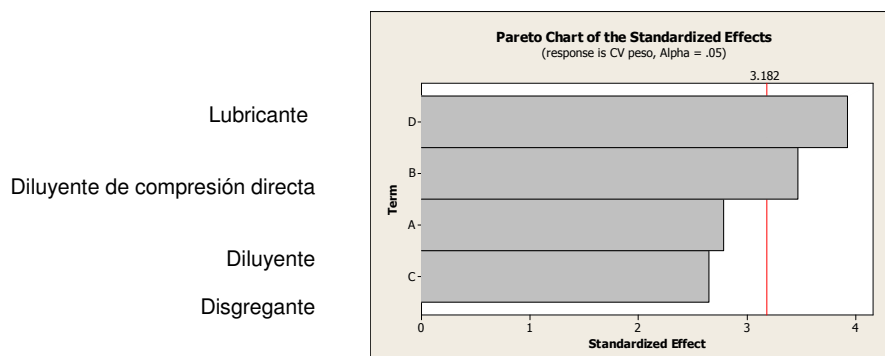
Los cálculos correspondientes al diseño experimental se presentan en el cuadro 27. La identificación de los efectos significativos de las variables en estudio se facilita con el gráfico 5.

El cálculo del valor t requiere la desviación estándar que se la determina a partir de los efectos de las interacciones dobles, suponiendo que las interacciones dobles no tienen efectos significativos, el (diseño experimental es de diagnóstico y su objetivo es conocer los efectos principales de las variables en estudio).

CUADRO 27. Cálculo del diseño experimental para la uniformidad de peso, Estudios de formulación

Exp	A	B	C	D	AxB = CxD	AxC = BxD	AxD = BxC	CV%	S	S ²
1	-	-	-	-	+	+	+	1,456	0,0018	3,320E-06
2	+	-	-	+	-	-	+	7,634	0,0025	6,316E-06
3	-	+	-	+	-	+	-	2,051	0,0076	5,802E-05
4	+	+	-	-	+	-	-	1,422	0,0030	9,085E-06
5	-	-	+	+	+	-	-	6,416	0,0097	9,560E-05
6	+	-	+	-	-	+	-	5,471	0,0017	3,12E-06
7	-	+	+	-	-	-	+	2,459	0,0066	4,442E-05
8	+	+	+	+	+	+	+	5,506	0,0068	4,712E-05
Suma (+) + suma (-)	32,418	32,418	32,418	32,418	32,418	32,418	32,4188			
Suma (+) - suma (-)	7,6485	-9,539	7,2889	10,801	-2,8151	-3,449	1,6941	Sd	0,6875	
Efectos	1,9121	-2,384	1,8222	2,700	-0,7037	-0,8623	0,4235	t _(0,05,3)	3,1824	
t experimental	2,7808	-3,468	2,6501	3,9272						

GRÁFICO 5 Pareto para los efectos de uniformidad de peso estudios de formulación

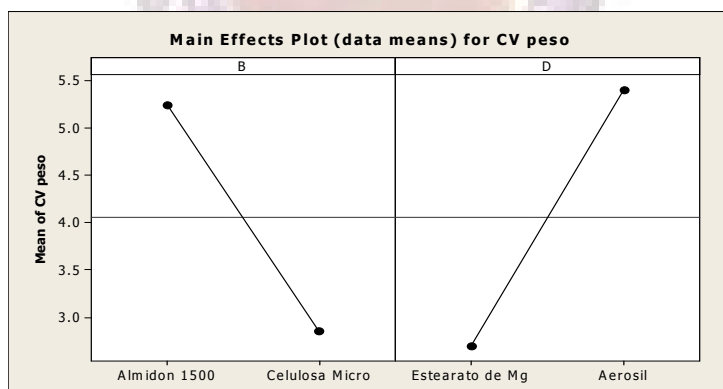


El análisis estadístico y el gráfico de pareto demuestran que las variables que afectan significativamente a la uniformidad de peso de los comprimidos son (en orden creciente) B y D.

3.1.1. Interpretación de Resultados.

En el gráfico 6 se observan los efectos significativos principales

GRÁFICO 6. Promedios de los efectos significativos principales que afectan la uniformidad de peso, estudios de formulación



Variable B (Diluyente de Compresión Directa)

Se evidencia que al emplear como diluyente de compresión directa el Almidon 1500, disminuye la uniformidad de peso (aumenta el % CV), en comparación con la uniformidad de peso de los comprimidos obtenidos con Croscarmelosa de sodio PH 101.

Variable D (Lubricantes)

Al emplear como lubricante estearato de magnesio, mejora de manera significativa la uniformidad de peso de los comprimidos, esto en comparación con la uniformidad de peso de los comprimidos obtenidos con dióxido de silicio coloidal

3.2. Efectos significativos sobre la dureza de los comprimidos.

Para su determinación se mide la dureza de 10 comprimidos de cada mezcla y se determina su promedio y su varianza, los resultados obtenidos se muestran en el Anexo 16.

3.2.1. Interpretación de efectos sobre el promedio de dureza.

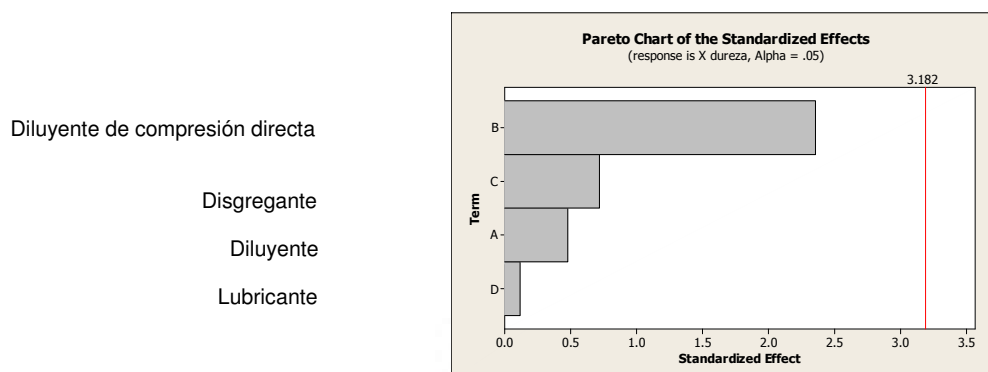
Los cálculos estadísticos del diseño experimental se presentan en el cuadro 28. La identificación de los efectos significativos de las variables en estudio se facilita con el gráfico 7.

CUADRO 28. Cálculo del diseño experimental para el promedio de dureza de los comprimidos, estudios de formulación

Exp	A	B	C	D	AxB = CxD	AxC = BxD	AxD = BxC	Promedio (KgF)	
1	-	-	-	-	+	+	+	0,99	
2	+	-	-	+	-	-	+	4,5	
3	-	+	-	+	-	+	-	4,82	
4	+	+	-	-	+	-	-	5,18	
5	-	-	+	+	+	-	-	1,11	
6	+	-	+	-	-	+	-	1,61	
7	-	+	+	-	-	-	+	5,74	
8	+	+	+	+	+	+	+	3,64	
Suma (+) + suma (-)	27,59	27,59	27,59	27,59	27,59	27,59	27,59		
Suma (+) - suma (-)	2,27	11,17	-3,39	0,55	-5,75	-5,47	2,15	Sd	1,186
Efectos	0,5675	2,7925	-0,8475	0,1375	-1,4375	-1,3675	0,5375	$t_{(0,05;3)}$	3,182
t experimental	0,4781	2,3529	-0,7141	0,1158					

El análisis estadístico y el gráfico de Pareto nos muestran que no existe ninguna variable que afecta significativamente (con un 95% de confianza) al promedio de dureza. La interpretación del efecto significativo se facilita con el gráfico 7

GRAFICO 7. Promedios de los efectos principales significativos que afectan la dureza de los comprimidos, estudios de formulación



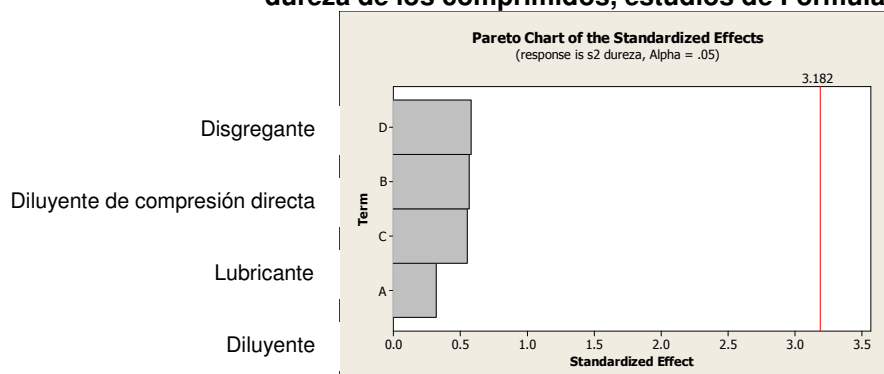
3.2.2. Efectos sobre la variabilidad de la dureza (s^2).

Los cálculos del diseño experimental para la evaluación del efecto de las variables sobre la variabilidad (s^2) de la dureza de los comprimidos se muestran en el cuadro 29, la identificación de las variables que pueden afectar significativamente al promedio de la dureza se facilita con el gráfico 8.

CUADRO 29. Cálculo del diseño experimental para la variabilidad (s^2) dureza de los comprimidos, estudios de formulación.

Exp	A	B	C	D	AxB = CxD	AxC = BxD	AxD = BxC	s2	
1	-	-	-	-	+	+	+	0,0343	
2	+	-	-	+	-	-	+	0,8377	
3	-	+	-	+	-	+	-	0,5817	
4	+	+	-	-	+	-	-	1,0084	
5	-	-	+	+	+	-	-	0,7387	
6	+	-	+	-	-	+	-	0,1476	
7	-	+	+	-	-	-	+	0,5582	
8	+	+	+	+	+	+	+	0,3226	
Suma (+) + suma (-)	4,2296	4,2296	4,2296	4,2296	4,2296	4,2296	4,2296		
Suma (+) - suma (-)	0,4034	0,7125	-0,695	0,7323	-0,0212	-2,0567	-0,7236	Sd	0,3147
Efectos	0,1008	0,1781	-0,1737	0,1830	-0,0053	-0,5141	-0,1809	$t_{(0,05;3)}$	3,1824
t experimental	0,3204	0,5660	-0,5520	0,5817					

GRAFICO 8. Pareto de los efectos, variabilidad (s^2) de dureza de los comprimidos, estudios de Formulación



El análisis estadístico y el gráfico de pareto demuestran que las variables no afectan significativamente (con un 95% de confianza) a la variabilidad de dureza.

3.3. Efectos significativos sobre el tiempo de disgregación de los comprimidos.

Para su determinación se mide el tiempo de disgregación (minutos) en el desintegrador que emplea como medio agua destilada y una temperatura de 37°C, dicha determinación se realiza de 6 comprimidos de cada mezcla y se determina su promedio y su varianza, los resultados obtenidos se muestran en el Anexo 17.

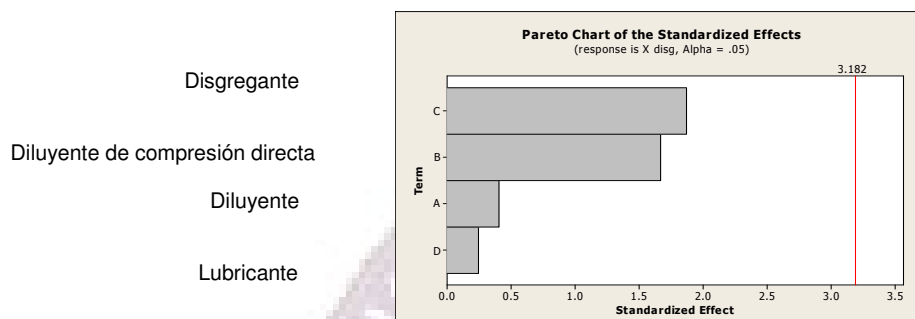
3.3.1. Interpretación de efectos sobre el promedio del tiempo de disgregación.

Los cálculos estadísticos del diseño experimental se presentan en el cuadro 30. La identificación de los efectos significativos de las variables en estudio se facilita con el gráfico 9.

CUADRO 30. Cálculo del diseño experimental para el promedio de tiempo de disgregación de los comprimidos, estudios de formulación

Exp	A	B	C	D	AxB = CxD	AxC = BxD	AxD = BxC	Promedio	
1	-	-	-	-	+	+	+	3,448	
2	+	-	-	+	-	-	+	1,646	
3	-	+	-	+	-	+	-	2,948	
4	+	+	-	-	+	-	-	1,478	
5	-	-	+	+	+	-	-	4,256	
6	+	-	+	-	-	+	-	3,318	
7	-	+	+	-	-	-	+	33,548	
8	+	+	+	+	+	+	+	25,48	
Suma (+) + suma (-)	76,122	76,122	76,122	76,122	76,122	76,122	76,122		
Suma (+) - suma (-)	-12,278	50,786	57,082	-7,462	-6,798	-5,734	52,122	Sd	7,6318
Efectos	-3,0695	12,696	14,270	-1,8655	-1,6995	-1,4335	13,0305	$t_{(0,05;3)}$	3,1824
t experimental	-0,4021	1,6636	1,8698	-0,24443					

GRAFICO 9. Pareto de los efectos, promedio del tiempo de disgregación de los comprimidos , estudios de formulación



El análisis estadístico y el gráfico de pareto demuestran (con un 95%) de confianza que las variables no afectan significativamente al promedio del tiempo de disgregación.

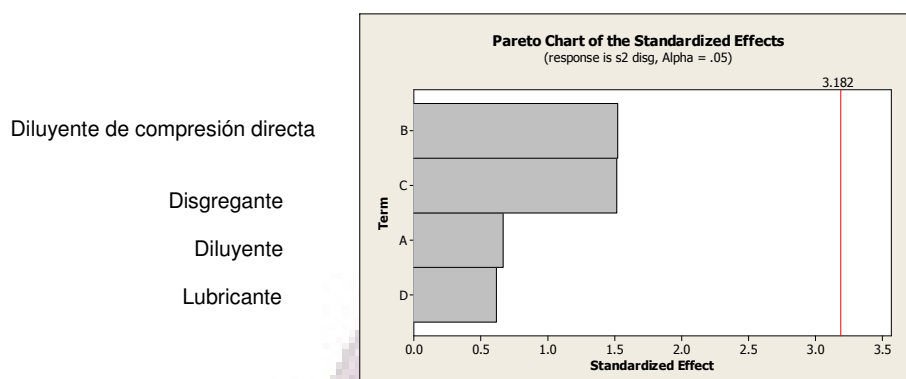
3.3.2. Interpretación de efectos sobre la variabilidad del tiempo de disgregación.

Los cálculos estadísticos del diseño experimental se presentan en el cuadro 31, la identificación de los efectos significativos de las variables en estudio se facilita con el gráfico 10.

CUADRO 31. Cálculo del diseño experimental para la variabilidad (s^2) del tiempo de disgregación de los comprimidos (expresado en minutos), estudios de formulación

Exp	A	B	C	D	AxB = CxD	AxC = BxD	AxD = BxC	s2	
1	-	-	-	-	+	+	+	0,0249	
2	+	-	-	+	-	-	+	0,315	
3	-	+	-	+	-	+	-	1,767	
4	+	+	-	-	+	-	-	0,238	
5	-	-	+	+	+	-	-	0,833	
6	+	-	+	-	-	+	-	0,835	
7	-	+	+	-	-	-	+	64,63	
8	+	+	+	+	+	+	+	26,125	
Suma (+) + suma (-)	94,77346	94,7734	94,7734	94,7734	94,77346	94,77346	94,77346		
Suma (+) - suma (-)	-39,7437	90,7554	90,0812	-36,689	-40,32772	-37,26754	87,42488	Sd	14,901
Efectos	-9,93593	22,6888	22,520	-9,1724	-10,08193	-9,316885	21,85622	$t_{(0,05; 3)}$	3,182
t experimental	-0,66678	1,52261	1,51130	-0,6155					

GRÁFICO 10. Pareto para los efectos, variabilidad (s^2) del tiempo de disgregación de los comprimidos, estudios de formulación



El análisis estadístico y el gráfico de Pareto demuestran que ninguna de las variables en estudio afecta de manera significativa (con un 95% de confianza) a la variabilidad del tiempo de disgregación de los comprimidos.

3.4. Efectos significativos sobre el porcentaje de comprimidos defectuosos.

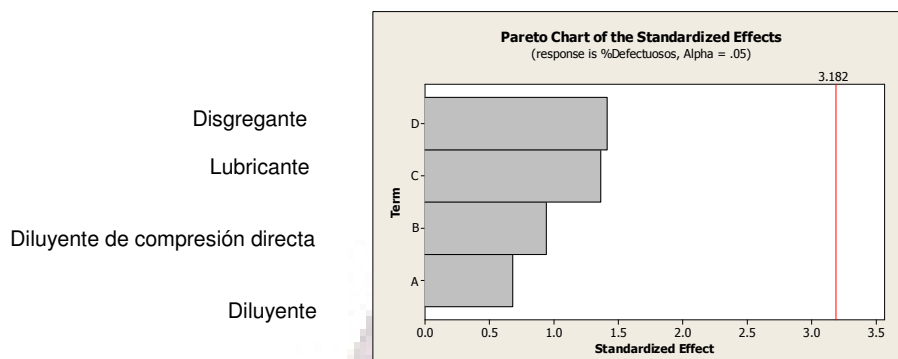
Para su determinación se pesa el total de comprimidos obtenidos, se separa los comprimidos defectuosos (laminados, decapados) y se determina el peso de estos, con dichos datos se calcula el porcentaje total de comprimidos defectuosos. Los resultados obtenidos se muestran en el Anexo 32.

Los cálculos estadísticos del diseño experimental se presentan en el cuadro 32. La identificación de los efectos significativos de las variables en estudio se facilita con el gráfico 11.

CUADRO 32 Cálculo del diseño experimental para el porcentaje de comprimidos defectuosos estudios de formulación

Exp	A	B	C	D	AxB = CxD	AxC = BxD	AxD = BxC	% de Defectuosos	
1	-	-	-	-	+	+	+	0,705	
2	+	-	-	+	-	-	+	26,367	
3	-	+	-	+	-	+	-	53,245	
4	+	+	-	-	+	-	-	5,675	
5	-	-	+	+	+	-	-	3,201	
6	+	-	+	-	-	+	-	0,987	
7	-	+	+	-	-	-	+	12,775	
8	+	+	+	+	+	+	+	4,382	
Suma (+) + suma (-)	107,3421	107,342	107,342	107,342	107,342	107,342	107,342		
Suma (+) - suma (-)	-32,514	44,817	-64,647	67,053	-79,411	11,300	-18,880	Sd	11,8939
Efectos	-8,128	11,204	-16,161	16,763	-19,852	2,825	-4,720	$t_{(0,05; 3)}$	3,18244
texperimental	-0,683	0,942	-1,358	1,409					

GRÁFICO 11. Pareto para los efectos, porcentaje de comprimidos defectuosos estudios de formulación



El análisis estadístico y la gráfica de Pareto demuestran que ninguna de las variables en estudio afecta de manera significativa (con un 95% de confianza) al porcentaje de comprimidos defectuosos.

3.5. Resumen de resultados.

Para entender mejor los resultados y poder elegir los mejores niveles de las variables en estudio, se presenta el resumen de los estudios de formulación, en el cuadro 33, donde se especifica los niveles más adecuados para los objetivos del estudio.

CUADRO 33. Resumen de resultados, estudios de formulación

Variables – Respuesta en estudio	Niveles adecuados para obtener condiciones farmacotecnicas de la formulación			
	Tipo de Diluyente (A)	Diluyente de compresión directa(B)	Disgregantes (C)	Lubricantes (D)
Uniformidad de Peso	Lactosa anhidra Lactosa monohidrato	Celulosa microcristalina PH 101	Croscarmelosa de sodio	Estearato de Magnesio
Promedio de dureza	Lactosa anhidra Lactosa monohidrato	Celulosa microcristalina PH 101	Croscarmelosa de sodio	Estearato de Magnesio
Variabilidad de dureza	Lactosa anhidra Lactosa monohidrato	Celulosa microcristalina PH 101	Croscarmelosa de sodio	Estearato de Magnesio
Promedio del tiempo de disgregación	Lactosa anhidra Lactosa monohidrato	Celulosa microcristalina PH 101	Croscarmelosa de sodio	Estearato de Magnesio
Variabilidad del tiempo de disgregación	Lactosa anhidra Lactosa monohidrato	Celulosa microcristalina PH 101	Croscarmelosa de sodio	Estearato de Magnesio
Porcentaje de comprimidos defectuosos	Lactosa anhidra Lactosa monohidrato	Celulosa microcristalina PH 101	Croscarmelosa de sodio	Estearato de Magnesio

3.6. Discusión de los resultados.

Variable A (Diluyente): Dicha variable corresponde al empleo de lactosa anhidra y lactosa monohidrato como diluyente, los niveles de esta variable no afectan significativamente a la uniformidad de peso, promedio de dureza, variabilidad de dureza, tiempo de disgregación, variabilidad del tiempo de disgregación, tampoco influye al porcentaje de comprimidos defectuosos. Por todo lo expuesto anteriormente se puede emplear ya sea la lactosa anhidra, la cual es más específica para comprimidos de compresión directa, pero también se puede emplear lactosa monohidrato.

Por tal motivo y de acuerdo a las posibilidades del laboratorio se decide seguir el estudio con lactosa anhidra en la proporción de 56.4 g para 10 g de principio activo.

Variable B (Diluyentes de compresión directa): Se observa que el empleo de almidón 1500 afecta significativamente a la variable uniformidad de peso por el contrario el empleo de celulosa microcristalina PH 101, no presenta efecto significativo en la uniformidad de peso, dureza, variabilidad en la dureza, tiempo de disgregación, variabilidad en el tiempo de disgregación y porcentaje de comprimidos defectuosos. Por las razones expuestas se decide continuar los estudios, utilizando como diluyente de compresión directa celulosa microcristalina PH 101.

Variable C (Disgregante): Se evidencia que al emplear polivinilpirrolidona 25 afecta al tiempo de desintegración, y no así los demás parámetros farmacotécnicos.

Por tal motivo se optó por emplear croscarmelosa de sodio (acdisol) el cual no presenta ningún efecto significativo respecto a la uniformidad de peso, dureza, variabilidad de la dureza, tiempo de disgregación, variabilidad en el tiempo de disgregación, y tampoco el porcentaje de comprimidos defectuosos. Por las razones expuestas se decidió continuar con los estudios empleando este excipiente como disgregante.

Variable D (Lubricante): Al emplear dióxido de silicio coloidal como lubricante en sus niveles estudiados afecta a la uniformidad de peso y no a los demás parámetros farmacotécnicos, debido a ello se emplea estearato de magnesio el cual no afecta a la uniformidad de peso dureza, variabilidad de dureza, tiempo de disgregación, variabilidad del tiempo de disgregación, porcentaje de comprimidos defectuosos.

En resumen para los posteriores estudios de formulación se decidió utilizar los siguientes excipientes en las cantidades expuestas en el cuadro 34.

CUADRO 34 Excipientes y sus cantidades a ser usadas en ensayos posteriores, según resultados de estudios de formulación

Función	Cantidad para 10 g de principio Activo
Diluyente	Lactosa Anhidra (47 %)
Diluyente de compresión directa	Celulosa Microcristalina PH 101 (38%)
Disgregante	Croscarmelosa de sodio (5%)
Lubricante	Estearato de Magnesio (2%)

3.7. Selección de la fórmula apropiada:

En el cuadro de resultados ver anexo 10-15-16-17-18, se reúnen las variable numéricas calculadas a partir de los datos experimentales obtenidos, los cuales al ser analizados nos llevan a realizar las siguientes observaciones

La **fórmula 1**, se descarto por no cumplir con algunos parámetros farmacotécnicos tales como la uniformidad de peso ver anexo 29 no presenta una dureza apropiada y por tanto la friabilidad es elevada, la variación de peso se debe a que en la composición de la misma tiene como diluyente al almidon 1500, el cual influye en dicho parámetro fármaco técnico lo cual se refuta en la sección 5.6.

La **fórmula 2**, se descarto debido al incumplimiento de algunos parámetros farmacotécnicos, así la uniformidad en los pesos ver anexo 29 y lo cuál se refuta en el punto 5.6, ya que el mismo lleva en la fórmula dióxido de silicio coloidal y almidon 1500 ver anexo 29.

La **fórmula 3**, cumple con todas las especificaciones de los parámetros farmacotécnicos y fisicoquímicos, la cuál fue empleada para poder llevar a cabo los tres lotes ensayos.

Fórmula 4, cumple con los parámetros farmacotécnicos y fisicoquímicos, lleva en la fórmula lactosa monohidrato a diferencia de la fórmula 3, la cual tiene lactosa anhidra la cual es característica de compresión directa y se optó por la fórmula 3.

Fórmula 5. La cual se descarto debido al incumplimiento de algunos parámetros farmacotécnicos, especialmente en la uniformidad de peso debido a que la fórmula esta constituida por almidon 1500, y dióxido de silicio coloidal, la presencia de los mismos y el inconveniente que presentan se detalla en la sección 5.6, también se evidencia una dureza baja y friabilidad elevada.

Fórmula 6, se descarto debido al incumplimiento de algunos parámetros farmacotécnicos como variación de peso, la dureza es baja lo cual se debe a la presencia de almidon 1500, el inconveniente que presenta dicho excipiente se detalla en la sección 5.6.

Fórmula 7, se descarta por el incumpliendo de algunos parámetros farmacotécnicos existe variación de peso, y la disgregación se encuentra fuera de especificaciones, ver anexo 30-31-32, debido a la presencia en la fórmula de polivinilpirrolidona 25, el inconveniente que presenta dicho excipiente se explica en la sección 5.6.

Fórmula 8, también se descarto debido al incumplimiento de algunos parámetros farmacotécnicos como la variación de peso, la disgregación se encuentra próxima al límite superior, el mismo se debe a la presencia de dióxido de silicio coloidal y polivinilpirrolidona 25.

4. Formulación y procedimiento final de fabricación.

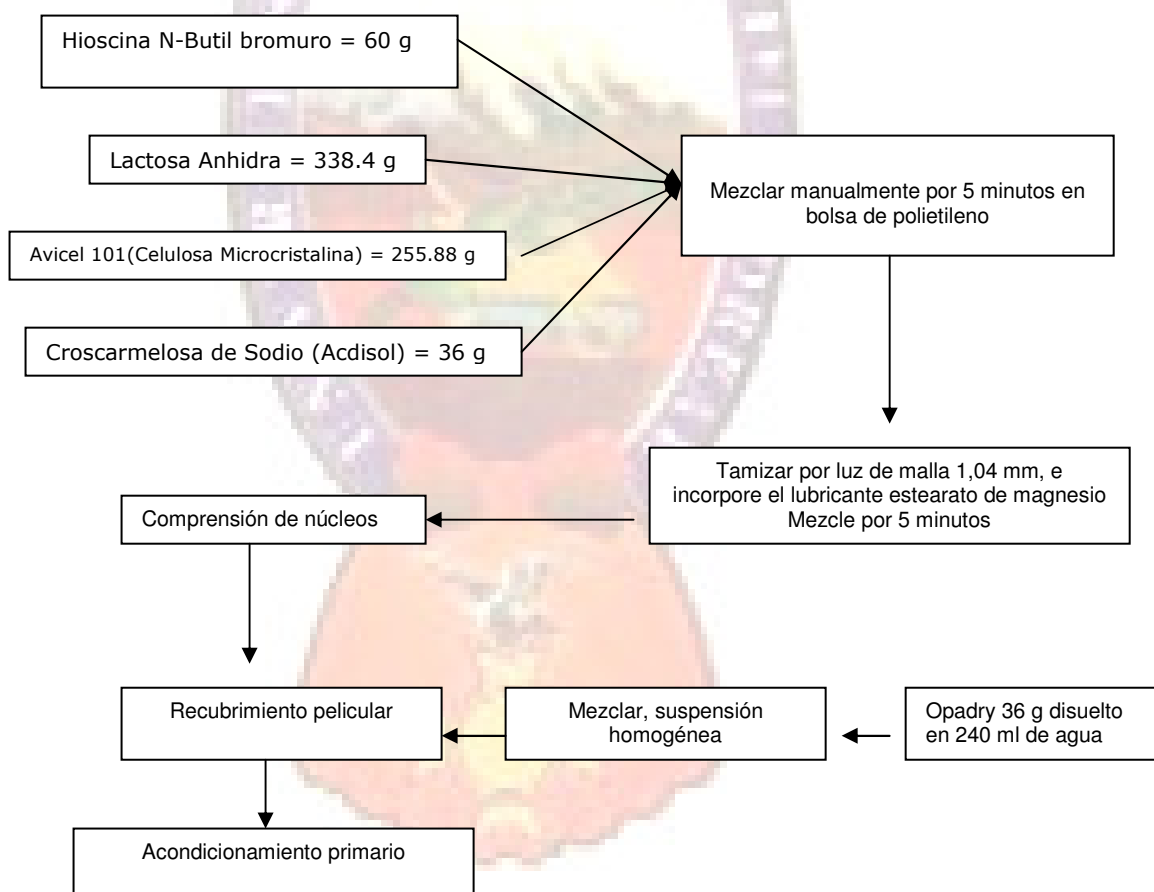
A partir de los resultados obtenidos en anteriores estudios se define la composición cualitativa y cuantitativa final para la elaboración de la forma farmacéutica, así como su procedimiento de fabricación. Para mejorar el sabor del comprimido, se decide recurrir al recubrimiento pelicular, obtenida en el presente estudio.

La composición cualitativa - cuantitativa de los comprimidos recubiertos de Hioscina-N-Butil Bromuro de 10 mg, se muestra en el cuadro 35 y 36 el procedimiento de fabricación.

CUADRO 35. Composición cualitativa- cuantitativa de la formulación desarrollada para comprimidos recubiertos de Hioscina-N- Butil Bromuro de 10 mg

MATERIAS PRIMAS	Cantidad teórica Por: 1 comp.	Cantidad Real Para: 6000
Hioscina N-Butil Bromuro	0,01 g	60 g
Lactosa Anhidra	0,0564 g	338,4 g
Celulosa Microcristalina 101(Avicel)	0,04598 g	275,88 g
Croscarmelosa de Sodio (Acdisol)	0,006 g	36 g
Estearato de Magnesio	0,002484 g	14,904 g
Material de recubrimiento (Opadry OY-S-7322)	0,006 g	36 g
Peso sin recubrimiento	0,120864 g	725,184 g
Peso con recubrimiento	0,126864 g	812,088 g

CUADRO 36. Procedimiento general de fabricación para comprimidos recubiertos de Hioscina-N- Butil Bromuro por 10 mg



4.1. Descripción del procedimiento general de fabricación.

Etapa A. Mezcla.

- Mezclar manualmente por 5 minutos en bolsa de polietileno, los siguientes componentes

Hioscina N-Butil bromuro = 60 g
Lactosa Anhidra = 338.4 g
Celulosa Microcristalina 101(Avicel) = 255.88 g
Croscarmelosa de Sodio (Accisol) = 36 g

Etapa B. Tamizado.

- Tamizar por luz de malla 1,04 mm, e incorpore el lubricante estearato de magnesio 12 g, mezcle por 5 minutos

Etapa C. Compresión.

- Preparar y acondicionar la maquina de comprimir con las siguientes características

Punzones bicóncavos de 6.2 mm
Fuerza de compresión = 4-6 Kg/F

- Regular la carga de las matrices para obtener comprimidos con un peso promedio de aproximadamente de 0.123 g

Etapa D. Recubrimiento Pelicular.

- Pesar el equivalente al 5% p/p (con respecto al peso total del comprimido a recubrir) de OPADRY blanco OY-S-7322.
- Mezclar en 240 ml de agua, realizar el recubrimiento pelicular de los comprimidos, en paila de recubrimiento manteniendo las siguientes características
- Al inicio no calentar el lecho de comprimidos hasta formar las primeras capas de cubierta, esto para evitar perdida de humedad por desecación de los núcleos, operar el equipo según las necesidades de los comprimidos de tal forma de distribuir lo más homogéneamente posible la cubierta pelicular sobre los comprimidos.

- Una vez terminado el recubrimiento dejar enfriar el lecho a medio ambiente y recoger los comprimidos en bolsa de polietileno de alta densidad, para su posterior acondicionamiento primario.

4.2. Elaboración de lotes ensayos.

A cada lote ensayo (tamaño 6000 comprimidos) elaborado se le asigna el lote correspondiente (codificación interna de Laboratorios COFAR S.A.), los cuales son: 6209197-A, 6209197-B, 6209197-C, los principales resultados de rendimiento hallados en la elaboración de los lotes ensayo se presentan secuencialmente según el proceso de fabricación en los cuadros 37, 38 y 39.

CUADRO 37. Rendimiento de la mezcla final obtenidos en la etapa A, del procedimiento general de fabricación, lotes piloto industrial

Lote	Peso de la mezcla			Cantidad adicionada de excipiente(g)	Peso total obtenido
	Tara	Bruto	Neto	Estearato de magnesio	
6209197-A	8	718.2	710.2	14.904	725.104
6209197-B	8	718.5	710.5	14.904	725.404
6209197-C	8	717.1	709.1	14.904	724.004

CUADRO 38. Rendimiento de compresión obtenido en la etapa C del procedimiento general de fabricación, lotes piloto industrial

Lote	Peso total de comprimidos obtenidos		
	Tara	Bruto	Neto
6209197-A	8	708.2	700.2
6209197-B	8	708.5	700.5
6209197-C	8	717.1	709.1

CUADRO 39. Rendimiento de compresión obtenido en la etapa D del procedimiento general de fabricación, lotes piloto industrial

Lote	Peso total de comprimidos obtenidos (g)			Peso de componentes de recubrimiento (g)
	Tara	Bruto	Neto	Opadry OY-S-7322
6209197-A	8	700	692	36
6209197-B	8	698	690	36
6209197-C	8	698	690	36

Antes de la compresión se valoró cada lote para calcular el peso promedio de los comprimidos que contienen la cantidad estipulada del principio activo, los resultados de valoración se muestran en el cuadro 40.

CUADRO 40. Datos de valoración de la mezcla final obtenida en la etapa “C” del procedimiento de fabricación, lotes ensayo piloto

Lote	CM (g)	Area	%p/p	Peso teórico por comprimido (g)
6209197-A	0.3168	5426826	100.56	0.1237
6209197-B	0.3168	5395114	100	0.123
6209197-C	0.3165	5384220	99.83	0.1228

5. Establecimiento de límites de control para las características de calidad de la formulación.

A partir de los datos obtenidos en la fabricación de los lotes ensayo, se establecen los límites de control para los puntos críticos de la formulación, con estos límites se pretende controlar la calidad de lotes industriales posteriores y de esta manera asegurar la calidad del producto obtenido.

5.1. Índice de compresibilidad y proporción de Hausner.

Los resultados y cálculos iniciales obtenidos durante la elaboración de los tres lotes ensayo se presentan en el cuadro 41.

CUADRO 41. Resultados iniciales de índice de compresibilidad (IC) y proporción de Hausner (PH), lotes ensayo.

LOTE 6209197 - A									
Réplica	V0 (ml)	V10(ml)	V500(ml)	V1250	V10-V500	P(bulk)	P(taped)	IC	PH
1	160	149	130	128	19	0,625	0,781	20	1,25
2	166	154	129	127	25	0,602	0,787	23,494	1,307
3	162	153	125	124	28	0,617	0,806	23,456	1,306
4	162	152	125	124	27	0,617	0,806	23,456	1,306
5	164	153	126	125	27	0,609	0,8	23,780	1,312
Promedio	162,8	152,2	127	125,6	25,2	0,614	0,796	22,837	1,296
s	2,2803	1,923	2,345	1,816	3,633	0,0085	0,011	1,592	0,0260

LOTE 6209197 - B									
Réplica	V0(ml)	V10(ml)	V500(ml)	V1250	V10-V500	P(bulk)	P(taped)	IC	PH
1	159	146	124	122	22	0,628	0,819	23,270	1,303
2	160	145	124	122	21	0,625	0,819	23,75	1,311
3	157	145	124	123	21	0,636	0,813	21,656	1,276
4	156	144	124	123	20	0,641	0,813	21,153	1,268
5	160	145	126	122	19	0,625	0,819	23,75	1,311
Promedio	158,4	145	124,4	122,4	20,6	0,631	0,817	22,716	1,294
s	1,816	0,707	0,894	0,547	1,140	0,0072	0,00365	1,225	0,0204
LOTE 6209197 - C									
Réplica	V0(ml)	V10(ml)	V500(ml)	V1250	V10-V500	P(bulk)	P(taped)	IC	PH
1	161	149	126	125	23	0,621	0,8	22,360	1,288
2	156	145	124	122	21	0,641	0,819	21,794	1,278
3	156	145	123	121	22	0,641	0,8266	22,435	1,289
4	158	147	124	122	23	0,632	0,819	22,784	1,295
5	156	145	123	122	22	0,641	0,8192	21,794	1,278
Promedio	157,4	146,2	124	122,4	22,2	0,635	0,817	22,234	1,285
s	2,190	1,788	1,224	1,516	0,836	0,00873	0,009995	0,43179	0,0071

5.1.1. Índice de Compresibilidad.

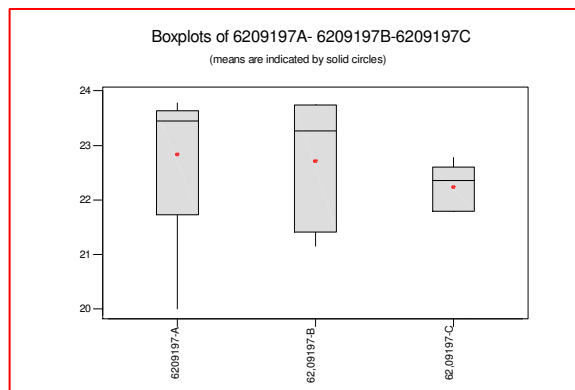
En el anexo 19 el ($G_{exp} < G_{tab}$), a través de la prueba de Cochran, demuestra la homogeneidad de varianzas de los resultados de los tres lotes ensayo para el grado de significancia escogido ($\alpha = 0.05$).

La tabla de ANOVA (obtenida a partir del anexo 19) para la comparación de los resultados se observa en el cuadro 42, el gráfico 12 muestra esta comparación de forma gráfica

CUADRO 42. Resultados de ANOVA para la comparación de los resultados de Índice de compresibilidad (IC), lotes ensayo

Fuente	GL	SC	CM	Fo	Ft
Entre muestras	2	1,0186	0,5093	0,362	3,885
Dentro de las muestras	12	16,8939	1,407		
Total	14	17,9126			

GRÁFICO 12. Gráfico de cajas para los resultados de Índice de compresibilidad (IC), lotes ensayo



Los resultados del ANOVA demuestran (con un 95% de confianza) que no existe diferencia estadísticamente significativa ($F_{exp} < F_{tab}$) entre los resultados de índice de compresibilidad de los lotes piloto en estudio. Por lo tanto se asume los resultados como provenientes de una población única, el análisis descriptivo de la combinación de resultados se muestra en el anexo 19.

Las principales observaciones del anexo 20 son: La prueba de normalidad de Anderson- Darling muestra un valor $P = 0.117$ (mayor a 0.05), lo que demuestra (con un 95% de confianza) que los datos se distribuyen de forma aproximadamente normal, los datos tienen un promedio de índice de compresibilidad de 22.596% con una desviación estándar de 1.131%, además se puede afirmar (con un 95% de confianza) que el promedio poblacional de la determinación está entre 21.969% – 23.222%.

Los límites de control determinados para este parámetro de calidad de la formulación se presentan en el cuadro 43.

CUADRO 43. Límite de control para el índice de compresibilidad, Lotes ensayo

Promedio	22,595	Límites de alerta		Límites de acción	
s	1,083	19,396	25,795	17,607	27,584
n	15				

5.1.2. Proporción de Hausner.

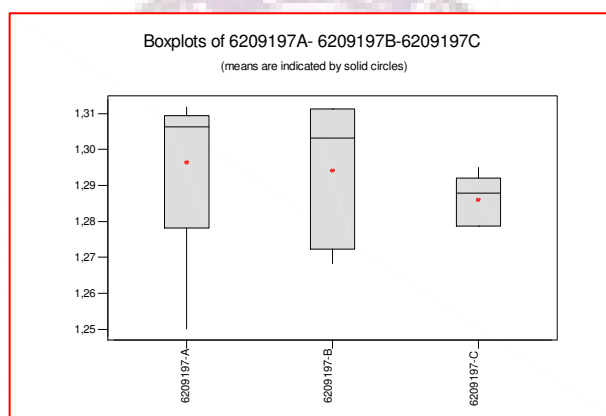
El anexo 21 demuestra ($G_{exp} < G_{tab}$), a través de la prueba de Cochran, la homogeneidad de varianzas de los resultados de los tres lotes ensayo para el grado de significancia escogido ($\alpha = 0.05$).

La tabla de ANOVA (obtenida a partir del anexo 21 para la comparación de los resultados se observa en el cuadro 44 y el gráfico 13.

CUADRO 44. Resultados del ANOVA para la comparación de resultados de proporción de Hausner (PH), lotes ensayo

Fuente	GL	SC	CM	Fo	Ft
Entre muestras	2	0,00030363	0,00015182	0,397	3,885
Dentro de las muestras	12	0,00458306	0,00038192		
Total	14	0,00488669			

GRÁFICO 13. Gráfico de cajas para los resultados de proporción de Hausner (PH) lotes ensayo



El análisis de varianza demuestra (con un 95% de confianza) que no existe diferencia estadísticamente significativa ($F_{exp} < F_{tab}$) entre los resultados de la proporción de Hausner de los lotes en estudio. Por lo tanto se asume los resultados como provenientes de una población única, el análisis descriptivo de la combinación de los resultados se muestra en el anexo 22.

Las principales observaciones del anexo 22 son la prueba de normalidad de Anderson – Darling muestra un valor $P = 0.128$ (mayor a 0.05), lo que demuestra (con un 95% de confianza) que los datos se distribuyen de forma aproximadamente normal, los datos tienen un promedio de Proporción de Hausner de 1.292 con una desviación estándar de 0.0187, además se puede afirmar (con un 95% de confianza) que el promedio poblacional de las determinaciones está entre 1.282-1.302

Los límites de control determinados para este parámetro de calidad de la formulación se presentan en el cuadro 45.

CUADRO 45. Límites de control para la proporción de Hausner, lotes ensayo piloto

Promedio	1,292	Límites de alerta		Límites de acción	
s	0,01868287	1,236	1,347	1,206	1,378
n	15				

5.1.3. Ángulo de reposo.

Los resultados y cálculos iniciales obtenidos durante la elaboración de los tres lotes ensayo se presentan en el anexo 23.

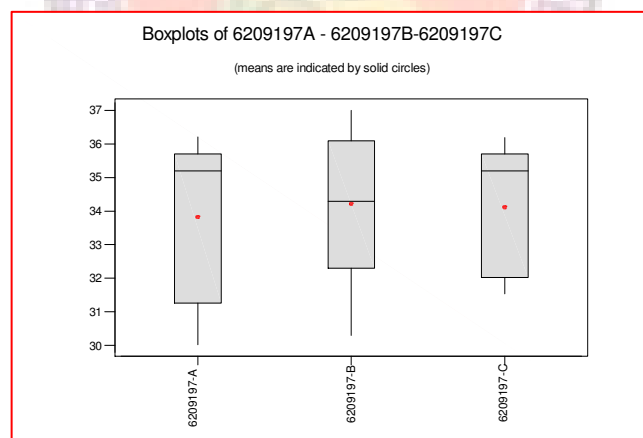
El anexo 23 demuestra ($G_{exp} < G_{tab}$), a través de la prueba de Cochran la homogeneidad de varianzas de los resultados de los tres lotes ensayo para el grado de significancia escogido ($\alpha = 0.05$).

La tabla de ANOVA (obtenida a partir del anexo 23) para la comparación de los resultados se observa en el cuadro 46 y el gráfico 14

CUADRO 46. Resultados del ANOVA para la comparación de resultados de ángulo de reposo, lotes ensayo

Fuente	GL	SC	CM	Fo	Ft
Entre muestras	2	0,4253	0,2126	0,0386	3,885
Dentro de las muestras	12	65,9943	5,4995		
Total	14	66,4197			

GRÁFICO 14. Gráfico de cajas para los resultados de ángulo de reposo, lotes ensayo



El análisis de varianza demuestra (con un 95% de confianza) que no existe diferencia estadísticamente significativa ($F_{exp} < F_{tab}$) entre los resultados de ángulo de reposo de los lotes en estudio. Por lo tanto se asume los resultados como provenientes de una población única, el análisis descriptivo de la combinación de los resultados se muestra en el anexo 24.

Las principales observaciones del anexo 25 son la prueba de normalidad de Anderson – darling muestra un valor $P = 0.052$ (mayor a 0.05), lo que demuestra (con un 95% de

confianza) que los datos se distribuyen de forma aproximadamente normal, los datos tienen un promedio de ángulo de reposo de $34^{\circ}.05'$ con una desviación estándar de $2^{\circ}18'$, además se puede afirmar (con un 95% de confianza) que el promedio poblacional de las determinaciones esta entre $32^{\circ}85'$ - $35^{\circ}26'$.

Los límites de control determinados para este parámetro de calidad de la formulación se presentan en el cuadro 47.

CUADRO 47. Límites de control para el ángulo de reposo, lotes ensayo

Promedio	34,0573	Límites de alerta		Límites de acción	
s	2,178	27,623	40,491	24,027	44,087
n	15				

5.1.4. Porcentaje de finos.

Los resultados y cálculos iniciales obtenidos durante la elaboración de los tres lotes ensayo se presentan en el cuadro 48.

CUADRO 48. Resultados y cálculos de Porcentaje de finos, lotes ensayo

Replica	6209197 A	6209197 B	6209197 C
1	20	18	15,2
2	15,423	16,683	16,683
3	15,169	16,434	16,418
4	16,267	14,471	14,5
5	18,943	18,272	13,944
Promedio	17,160	16,772	15,349
s	2,180	1,514	1,187
$s^{(2)}$	4,7552	2,294	1,409
Ti	85,803	83,860	76,745
Ti ²	7362,186	7032,622	5889,864
h	3	ΣT	246,409
n	5	ΣTi^2	20284,67
N	15		
G_{exp}	0,2578	G_{tab}	0,7457

El cuadro 48 demuestra ($G_{exp} < G_{tab}$), a través de la prueba de Cochran la homogeneidad de varianzas de los resultados de los tres lotes ensayo para el grado de significancia escogido ($\alpha = 0.05$).

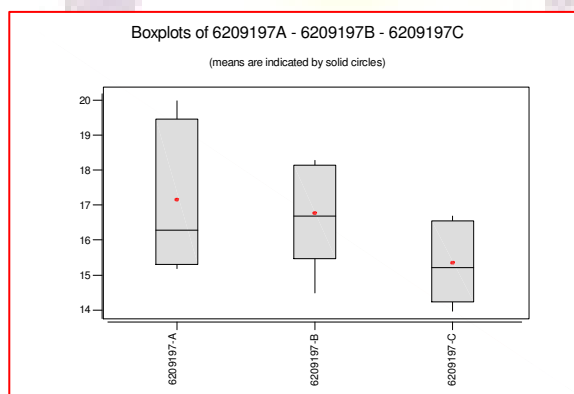
La tabla de ANOVA para la comparación de los resultados se observa en el cuadro 48, 49 y el gráfico 15.

CUADRO 49. Resultados del ANOVA para la comparación de resultados de porcentaje de finos, lotes ensayo

Fuente	GL	SC	CM	Fo	Ft
Entre muestras	2	9,096	4,5480	1,613	3,885
Dentro de las muestras	12	33,835	2,8195		
Total	14	42,931			

El análisis de varianza demuestra (con un 95% de confianza) que no existe diferencia estadísticamente significativa ($F_{exp} < F_{tab}$) entre los resultados de porcentaje de finos de los lotes en estudio. Por lo tanto se asume los resultados como provenientes de una población única, el análisis descriptivo de la combinación de los resultados se muestra en el anexo 27.

GRÁFICO 15. Gráfico de cajas para los resultados de porcentaje de finos, lotes ensayo



Las principales observaciones del anexo 27 son: La prueba de normalidad de Anderson – Darling muestra un valor $P = 0.503$ (mayor a 0.05), lo que demuestra (con un 95% de confianza) que los datos se distribuyen de forma aproximadamente normal, los datos tienen un promedio de porcentaje de finos de 16.427%, con una desviación estándar de 1.751, además se puede afirmar (con un 95% de confianza) que el promedio poblacional de las determinaciones está entre 15.458% – 17.397%.

Los límites de control determinados para este parámetro de calidad de la formulación se presentan en el cuadro 50.

CUADRO 50. Límites de control para el porcentaje de finos, lotes ensayo piloto

Promedio	16,4272	Límites de alerta		Límites de acción	
s	1,7511	11,619	21,234	8,932	23,922
n	15				

5.2. Comprimidos obtenidos en la etapa “C”(compresión) del procedimiento de fabricación.

5.2.1. Diámetro de los comprimidos.

Los resultados obtenidos durante la elaboración de los tres lotes ensayo piloto se presentan en el anexo 28.

El anexo 28 demuestra ($G_{\text{exp}} < G_{\text{tab}}$), a través de la prueba de Cochran, la homogeneidad de varianzas de los tres lotes ensayo piloto para el grado de significancia escogido ($\alpha = 0.05$).

El anexo 29 demuestra que los resultados de diámetro de los comprimidos no siguen una distribución aproximadamente normal ($P < 0.05$). Entonces se recurre a la estadística no paramétrica para poder inferir las conclusiones necesarias. Entre todos los resultados de los tres lotes piloto, se observa un valor inferior de 6.2 mm y un valor superior de 6.3 mm, este valor representa los límites de tolerancia natural del proceso. Con un 95 % de confianza ($\alpha = 0.95$; $\chi^2 = 9.49$) se puede afirmar que el 98% de los datos estarán dentro de estos límites ($n = 225$)

$$\alpha = \frac{2}{\left[\frac{n-1}{2} \right] \left(\frac{4}{\chi} \right) + 1}$$

$$\alpha = \frac{2}{\left[\frac{225-1}{2} \right] \left(\frac{4}{9.49} \right) + 1} = 0.02$$

5.2.2. Espesor de comprimidos.

Los resultados obtenidos durante la elaboración de los lotes ensayo se presentan en el anexo 30 demuestra ($G_{\text{exp}} > G_{\text{tab}}$), a través de la prueba de Cochran, la no homogeneidad de varianzas de los resultados de los tres lotes ensayo para el grado de significancia escogido ($\alpha=0.05$).

En el anexo 31 demuestra que los resultados de espesor de los comprimidos no siguen una distribución aproximadamente normal ($P < 0.05$). Entonces se recurre a la estadística no paramétrica para poder inferir las conclusiones necesarias.

Entre todos los resultados de los lotes se observa un valor inferior de 4.0 mm y un valor superior de 4.2 mm, este intervalo representa los límites de tolerancia natural del proceso con un 95% de confianza ($\alpha = 0.95$; $\chi^2 = 9.49$) se puede afirmar que el 98% de los datos estarán dentro de estos límites ($n=225$).

5.2.3. Peso de comprimidos.

Los resultados obtenidos durante la elaboración de los tres lotes ensayo se presenta en el anexo 32, demuestra ($G_{\text{exp}} < G_{\text{tab}}$) a través de la prueba de Cochran, la homogeneidad de varianzas de los resultados de peso individual de los tres lotes ensayo para el grado de significancia escogido ($\alpha = 0.05$).

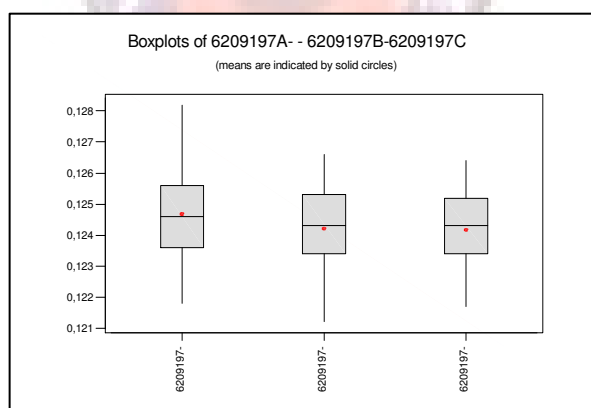
El anexo 33 demuestra que los resultados de peso individual de los comprimidos cumple con el requisito de distribución aproximadamente normal ($P > 0.05$).

La tabla ANOVA (obtenida a partir del anexo 32) para la comparación de los resultados se observa en el cuadro 51 y el gráfico 16

CUADRO 51. Resultados de ANOVA para la comparación de resultados de peso individual de comprimidos, lotes ensayo

Fuente	GL	SC	CM	Fo	Ft
Entre muestras	2	1,24728E-05	6,2364E-06	3,608	3,365
Dentro de las muestras	222	0,000383689	1,72833E-06		
Total	224	0,000396162			

GRAFICO 16 Gráfico de cajas para los resultados de peso individual de comprimidos, lotes ensayo



El análisis de varianza demuestra (con un 95% de confianza) que existe diferencia estadísticamente significativa ($F_{\text{exp}} > F_{\text{tab}}$) entre los resultados del peso individual de comprimidos de lotes en estudio.

Como los lotes son estadísticamente diferentes, no se puede asumir los resultados como provenientes de una población única por lo cual los resultados de peso individual de los tres lotes se los trata como datos independientes.

5.2.4. Dureza de comprimidos.

Los resultados obtenidos durante la elaboración de los tres lotes ensayo, se presentan en el anexo 34, demuestra ($G_{exp} < G_{tab}$) a través de la prueba de Cochran, la homogeneidad de varianzas de los resultados de dureza de los tres lotes ensayo para el grado de significancia escogido ($\alpha = 0.05$).

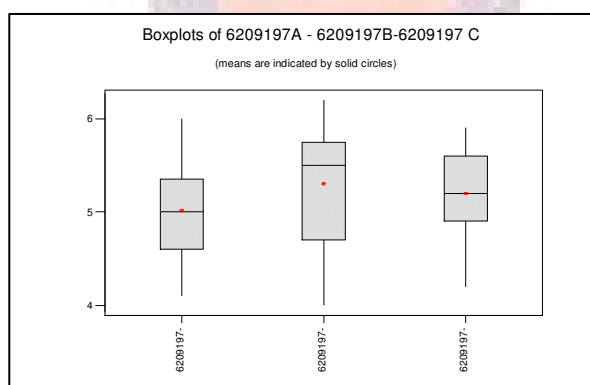
El anexo 35 demuestra que los resultados de dureza de los comprimidos cumplen con el requisito de distribución aproximadamente normal ($P > 0.05$)

La tabla de ANOVA (obtenida a partir del anexo 34) para la comparación de los resultados se observa en el cuadro 52 y el gráfico 17.

CUADRO 52. Resultados de ANOVA para la comparación de los resultados de dureza de los comprimidos, lotes ensayo

Fuente	GL	SC	CM	Fo	Ft
Entre muestras	2	1,0634	0,53173	1,875	3,365
Dentro de las muestras	72	20,416	0,28355		
Total	74	21,47947			

GRAFICA 17. Gráfico de cajas para los resultados de dureza de los comprimidos, lotes ensayo



El análisis de varianza demuestra (con un 95% de confianza) que no existe diferencia estadísticamente significativa ($F_{exp} < F_{tab}$) entre los resultados de dureza de los lotes en estudio. Por lo tanto se asume los resultados como provenientes de una población única, el análisis descriptivo de la combinación de resultados se presenta en el anexo 36.

La principales observaciones del anexo 36 son: La prueba de normalidad de Anderson – Darling muestra un valor $P= 0.116$ (mayor a 0.05), lo que demuestra (con un 95% de confianza) que los datos se distribuyen de forma aproximadamente normal, los datos tienen un promedio de dureza de 5.169 KgF, con una desviación estándar de 0.53876 KgF, además, se puede afirmar (con un 95% de confianza) que el promedio poblacional de las determinaciones esta entre 5.045KgF – 5.29 KgF

Los límites de control determinados para este parámetro de calidad de la formulación se muestran en el cuadro 53.

CUADRO 53. Límites de control para la dureza de los comprimidos, lotes ensayo piloto

Promedio	5,169	Límites de alerta		Límites de acción	
s	0,538	3,906	6,431	3,4397	6,899
n	75				

5.2.5. Tiempo de disgregación de comprimidos.

Los resultados obtenidos durante la elaboración de los lotes ensayo se presenta en el anexo 37, dicho anexo demuestra ($G_{exp} < G_{tab}$), a través de la prueba de Cochran, la homogeneidad de varianzas de los resultados del tiempo de disgregación de los tres lotes ensayo para el grado de significancia escogido ($\alpha = 0.05$).

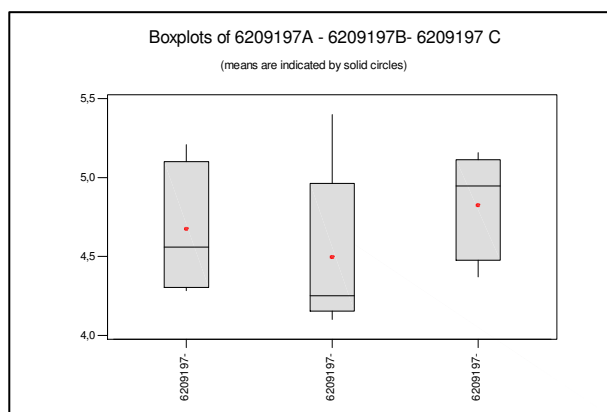
El anexo 38 demuestra que los resultados del tiempo de disgregación de los comprimidos, cumplen con el requisito de distribución aproximadamente normal ($P > 0.05$).

La tabla de ANOVA (obtenida a partir del anexo 37) para la comparación de los resultados se observa en el cuadro 54 y el gráfico 18.

CUADRO 54. Resultados del ANOVA para la comparación de resultados del tiempo de disgregación de comprimidos, lotes ensayo

Fuente	GL	SC	CM	Fo	Ft
Entre muestras	2	0,2728	0,1364	0,7226	3,8853
Dentro de las muestras	12	2,2654	0,1887		
Total	14	2,5382			

GRAFICA 18. Gráfico de cajas para los resultados de tiempo de disgregación de los comprimidos, lotes ensayo.



El análisis de varianza demuestra (con un 95 % de confianza) que no existe diferencia estadísticamente significativa ($F_{exp} < F_{tab}$) entre los resultados de tiempo de disgregación de los lotes en estudio. Por lo tanto se asume los resultados como provenientes de una población única, el análisis descriptivo de la combinación de resultados se muestra en el anexo 39.

La principales observaciones del anexo 39 son: La prueba de normalidad de Anderson – Darling muestra un valor $P = 0.134$ (mayor a 0.05), lo que demuestra (con un 95% de confianza) que los datos se distribuyen de forma próximamente normal, los datos tienen un promedio de tiempo de disgregación de 4.665 minutos, con una desviación estándar de 0.42579 minutos, además se puede afirmar (con un 95% de confianza) que el promedio poblacional de las determinaciones esta entre 4.42 - 4.90 minutos

Los límites de control determinados para este parámetro de calidad de la formulación se muestran en el cuadro 55.

CUADRO 55. Límites de control para el tiempo de disgregación de los comprimidos, lotes ensayo.

Promedio	4,665	Límites de alerta		Límites de acción	
s	0,425	3,667	5,663	3,298	6,032
n	15				

5.2.6. Friabilidad de comprimidos.

Los resultados obtenidos durante la elaboración de los lotes ensayo se presenta en el anexo 40.

El anexo 40 demuestra ($G_{exp} < G_{tab}$), la homogeneidad de varianzas de los resultados de friabilidad de los tres lotes ensayo para el grado de significancia escogido ($\alpha = 0.05$).

El anexo 41 demuestra que los resultados de friabilidad de los comprimidos, cumplen con el requisito de distribución aproximadamente normal ($P > 0.05$)

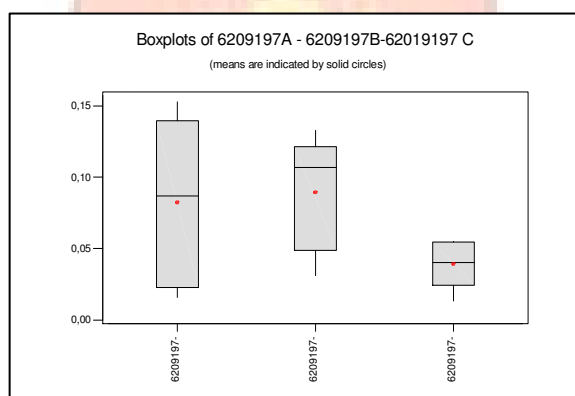
El ANOVA (obtenida a partir del anexo 40) para la comparación de los resultados se observa en el cuadro 56 y el gráfico 19

CUADRO 56. Resultados del ANOVA para la comparación de resultados de friabilidad de comprimidos, lotes ensayo.

Fuente	GL	SC	CM	Fo	Ft
Entre muestras	2	0,007355	0,0036775	2,007	3,365
Dentro de las muestras	12	0,02198776	0,00183231		
Total	14	0,02934277			

El análisis de varianza demuestra (con un 95 % de confianza) que no existe diferencia estadísticamente significativa ($F_{exp} < F_{tab}$) entre los resultados de tiempo de disgregación de los lotes en estudio. Por lo tanto se asume los resultados como provenientes de una población única, el análisis descriptivo de la combinación de resultados se muestra en el anexo 42.

GRÁFICA 19. Gráfico de cajas para los resultados de friabilidad de los comprimidos, lotes ensayo.



La principales observaciones del anexo 42 son: La prueba de normalidad de Anderson – Darling muestra un valor $P = 0.235$ (mayor a 0.05), que demuestra (con un 95% de confianza) que los datos se distribuyen de forma aproximadamente normal, los datos tienen un promedio de friabilidad 0.0703 %p/p, con una desviación estándar de 0.0458% p/p, además se puede afirmar (con un 95% de confianza) que el promedio poblacional de las determinaciones esta entre 0.045%p/p – 0.096%p/p

Los límites de control determinados para este parámetro de calidad de la formulación se muestran en el cuadro 57.

CUADRO 57. Límites de control para la friabilidad de los comprimidos, lotes ensayo piloto.

Promedio	0,070304	Límites de alerta		Límites de acción	
s	0,04578113	0.0	0,205	0.0	0,281
n	15				

5.3. Comprimidos recubiertos obtenidos en la etapa “D” (recubrimiento) del procedimiento de fabricación.

5.3.1. Diámetro de comprimidos recubiertos.

Los resultados obtenidos durante la elaboración de los tres lotes ensayo se presentan en el anexo 43.

El anexo 43 demuestra a través de la prueba de Cochran ($G_{exp} > G_{tab}$), que las varianzas no son homogéneas para el grado de significancia escogido ($\alpha = 0.05$).

La prueba de distribución aproximadamente normal de los datos (anexo 44) muestra que ninguno de los tres lotes ensayo cumple con esta condición ($P > 0.05$).

Como los resultados del diámetro de comprimidos recubiertos no siguen una distribución aproximadamente normal y sus varianzas son estadísticamente diferentes, entonces se recurre a la estadística no paramétrica para establecer las conclusiones necesarias.

Entre todos los resultados de los tres lotes ensayo, se observa un valor inferior de 6.25 mm y un valor superior de 6.4 mm, este valor representa los límites de tolerancia

natural del proceso. Con un 95 % de confianza ($\alpha = 0.95$; $X^2 = 9.49$) se puede afirmar que el 98% de los datos estarán dentro de estos límites ($n = 225$).

Con los datos obtenidos se calcula el incremento promedio de diámetro y su desviación estándar, que corresponde a la cubierta pelicular, este cálculo se lo realiza con las siguientes fórmulas, los resultados se muestran en el cuadro 58.

$$\bar{X}_{\text{cubierta}} = \bar{X}_{\text{comp.recubierta}} - \bar{X}_{\text{nucleo}} \quad S^2_{\text{cubierta}} = S^2_{\text{comp.recubierto}} - S^2_{\text{nucleos}}$$

CUADRO 58. Resultados del incremento de diámetro correspondiente a la cubierta pelicular, lotes ensayo.

Lote:6209197 A	Promedio	s²	S	CV (%)
Comprimidos recubiertos	6,361 g	0,00103	0,0321	0,504
Comprimidos	6,290 g	0,000846	0,0291	0,462
Cubierta pelicular	0,0704 g	0,000182	0,0135	19,162
Lote: 6209197 B	Promedio	s²	S	CV (%)
Comprimidos recubiertos	6,361 g	0,00057	0,0239	0,376
Comprimidos	6,295 g	0,000505	0,0225	0,357
Cubierta pelicular	0,0665 g	6,567E-05	0,0081	12,180
Lote:6209197 C	Promedio	s²	S	CV (%)
Comprimidos recubiertos	6,361 g	0,000757	0,0275	0,432
Comprimidos	6,291 g	0,000736	0,0271	0,431
Cubierta pelicular	0,07 g	2,069E-05	0,00455	6,499

5.3.2. Espesor de comprimidos recubiertos.

Los resultados obtenidos durante la elaboración de los lotes ensayo se presentan en el anexo 46.

La prueba de distribución aproximadamente normal de los datos (anexo 45) muestra que ninguno de los datos de los tres lotes cumple con esta condición ($P > 0.05$).

En el anexo 45 demuestra que los resultados de espesor de los comprimidos recubiertos no siguen una distribución aproximadamente normal ($P < 0.05$) Entonces se recurre a la estadística no paramétrica para poder inferir las conclusiones necesarias.

Entre todos los resultados de los lotes se observa un valor inferior de 4.10 mm y un valor superior de 4.2 mm, este intervalo representa los límites de tolerancia natural del proceso. Con un 95% de confianza ($\alpha = 0.95$; $X^2 = 9.49$) se puede afirmar que el 98% de los datos estarán dentro de estos límites ($n=225$).

Con los datos obtenidos se calcula el incremento promedio del espesor y su desviación estándar, que corresponde a la cubierta pelicular, los resultados se muestran en el cuadro 59.

CUADRO 59. Resultados del incremento de espesor correspondiente a la cubierta pelicular, lotes ensayo.

Lote:6209197 A	Promedio (g)	s²	S	CV (%)
Comprimidos recubiertos	4,138	0,00127	0,0356	0,861
Comprimidos	4,115	0,00125	0,0354	0,859
Cubierta pelicular	0,0232	1,856E-05	0,00430	18,569
Lote:6209197 B	Promedio (g)	s²	S	CV (%)
Comprimidos recubiertos	4,126	0,000823	0,0287	0,695
Comprimidos	4,105	0,000771	0,0278	0,677
Cubierta pelicular	0,0209	5,184E-05	0,0072	34,395
Lote:6209197 C	Promedio (g)	s²	S	CV (%)
Comprimidos recubiertos	4,116	0,000149	0,0122	0,297
Comprimidos	4,099	0,000132	0,0115	0,279
Cubierta pelicular	0,017	1,824E-05	0,00427	25,0244

5.3.3. Peso de comprimidos recubiertos.

Los resultados obtenidos durante la elaboración de los tres lotes ensayo se presenta en el anexo 47.

Como los pesos individuales de los comprimidos sin recubierta pelicular dieron como resultados diferencia estadísticamente significativa no tiene sentido comparar los resultados de peso de los comprimidos con cubierta pelicular. Con los datos obtenidos se calcula el incremento de promedio del peso y su desviación estándar, que corresponde a la cubierta pelicular, los resultados se muestran en el cuadro 60.

CUADRO 60. Resultados del incremento de peso, correspondientes a la cubierta pelicular, lotes ensayo piloto

Lote: 6209197 A	Promedio	s2	s	CV (%)
Comprimidos recubiertos	0,128	2,916E-06	0,00170	1,328
Comprimidos	0,124	2,125E-06	0,00145	1,169
Cubierta pelicular	0,00384	7,917E-07	0,000889	23,162
Porcentaje promedio de incremento de peso				3,089
Lote: 6209197 B	Promedio	s2	s	CV (%)
Comprimidos recubiertos	0,1280	2,171E-06	0,00147	1,151
Comprimidos	0,124	1,744E-06	0,00132	1,063
Cubierta pelicular	0,00380	4,274E-07	0,000653	17,166
Porcentaje promedio de incremento de peso				3,065932414
Lote: 6209197 C	Promedio	s2	s	CV (%)
Comprimidos recubiertos	0,127	1,697E-06	0,00130	1,0180
Comprimidos	0,124	1,247E-06	0,00111	0,899
Cubierta pelicular	0,00378	4,495E-07	0,000670	17,724
Porcentaje promedio de incremento de peso				3,046

5.3.4. Dureza de comprimidos recubiertos.

Los resultados obtenidos durante la elaboración de los lotes ensayo se presentan en el anexo 48.

El anexo 48 demuestra ($G_{exp} < G_{tab}$) la homogeneidad de varianzas de los resultados de dureza de los tres lotes ensayo para el grado de significancia escogido ($\alpha = 0.05$).

La prueba de distribución aproximadamente normal de los datos (anexo 49) muestra que solo el grupo de datos de los lotes 6209197-A, 6209197-C cumplen con esta condición. Entonces se recurre a la estadística no paramétrica para poder inferir algunas conclusiones.

Entre todos los resultados de los lotes se observa un valor inferior 4 KgF y un valor superior de 5.9 KgF, este intervalo representa los límites de tolerancia natural del proceso. Con un 95% de confianza ($\alpha = 0.95$; $X^2 = 9.49$) se puede afirmar que el 93.8% de los datos estarán dentro de estos límites ($n = 75$).

$$\alpha = \frac{2}{\left[\frac{n-1}{2}\right] \left(\frac{4}{\chi^2}\right) + 1}$$

$$\alpha = \frac{2}{\left[\frac{75-1}{2}\right] \left(\frac{4}{9.49}\right) + 1} = 0.062$$

5.3.5. Tiempo de disgregación de comprimidos recubiertos.

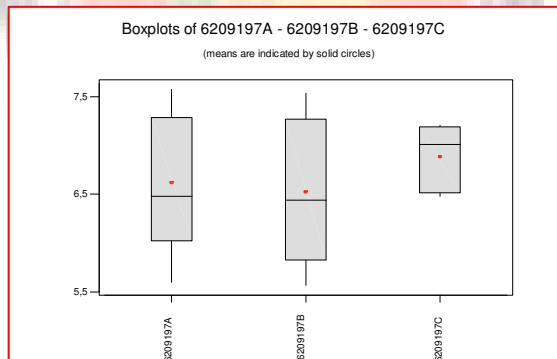
Los resultados obtenidos durante la elaboración de los lotes ensayo se presentan en el anexo 50.

El anexo 50 demuestra a través de la prueba de Cochran que el ($G_{exp} < G_{tab}$), la homogeneidad de varianzas de los resultados de tiempo de disgregación de los tres lotes piloto para el grado de significancia escogido ($\alpha = 0.05$).

CUADRO 61. Resultados del ANOVA para la comparación de los resultados, de tiempo de disgregación de comprimidos recubiertos, lotes ensayo

Fuente	GL	SC	CM	Fo	Ft
Entre muestras	2	0,348	0,174	0,413	3,365
Dentro de las muestras	12	5,061	0,421		
Total	14	5,410			

GRÁFICO 20. Gráfico de cajas para los resultados de tiempos de disgregación de comprimidos recubiertos, lotes ensayo.



El análisis de varianza demuestra (con un 95 % de confianza) que no existe diferencia estadísticamente significativa ($F_{exp} < F_{tab}$) entre los resultados de tiempo de disgregación de los lotes en estudio. Por lo tanto se asume los resultados como provenientes de una población única, el análisis descriptivo de la combinación de resultados se muestra en el anexo 52.

Las principales observaciones del anexo 52 son: La prueba de normalidad de Aderson-Darling muestra un valor $P = 0.347$ (mayor a 0.05), lo que demuestra (con un

95% de confianza) que los datos se distribuyen de forma aproximadamente normal, los datos tienen un promedio de tiempo de disgregación de 6.677 minutos, con una desviación estándar de 0.622 minutos, además se puede afirmar (con un 95% de confianza) que el promedio poblacional de las determinaciones está entre 6.33-7.02 minutos

Los límites de control determinados para este parámetro de calidad de la formulación se presentan en el cuadro 62.

CUADRO 62. Límites de control para el tiempo de disgregación de comprimidos recubiertos, lotes ensayo.

Promedio =	6,677	Límites de alerta		Límites de acción	
S =	0,621	4,840	8,513	3,814	9,540
n =	15				

5.4. Resumen de resultados.

El cuadro 63 muestra el resumen del establecimiento de límites de control para las características de calidad del proceso productivo.

CUADRO 63. Resumen de límites de control para las características de calidad del proceso productivo.

Mezcla final obtenida en la etapa " B " del procedimiento de fabricación			
Parámetros de Control	Limites de confianza para μ	Limites de Alerta	Limites de Acción
Índice de compresibilidad	21.969 – 23.222%	19,39 - 25,79%	17,60 - 27,58%
Proporción de Hausner	1.281-1.302	1,239 - 1,34	1,20 - 1,37
Angulo de reposo	32.851-35.264°	27,51 - 40,07°	23,99 - 43,58°
Porcentaje de finos	15.458 – 17.397%	11,62 - 21,23%	8,93 - 23,92%
Comprimidos obtenidos en la etapa " C " del procedimiento de fabricación			
Parámetros de Control	Limites de confianza para μ	Limites de Alerta	Limites de Acción
Diámetro de comprimidos	-----	-----	6.2 – 6.3 mm
Espesor de comprimidos	-----	-----	4.0 – 4.2 mm
Dureza de comprimidos	5.045 – 5.29 KgF	3,601 - 6,40 KgF	3,083 - 6,919 KgF
Tiempo de disgregación	4.42 - 4.90 min.	3,664 - 5,666 min.	3,294 - 6,037 min.
Friabilidad	0.045%p/p – 0.096%p/p	-0,056 - 0,173 %p/p	0,035 - 0,082 %p/p
Comprimidos recubiertos obtenidos en la etapa " D " del procedimiento de fabricación			
Parámetros de Control	Limites de confianza para μ	Limites de Alerta	Limites de Acción
Diámetro de comprimidos	-----	-----	6.25 – 6.40 mm
Espesor de comprimidos	-----	-----	4.10 – 4.20 mm
Dureza de comprimidos	-----	-----	4.0 – 5.9 KgF
Tiempo de disgregación	6.33 -7.02 min.	4,455 - 8,187 min.	3,413 - 9,229 min.

5.5. Discusión de resultados.

El establecimiento de límites de control para las diferentes etapas del proceso productivo tiene la finalidad de detectar desviaciones significativas de los resultados que pueden afectar a la calidad del producto, con estos límites podemos detectar cuando el proceso se sale de su comportamiento habitual, pudiendo afectar en las características de calidad final de lotes industriales a ser elaborados posteriormente.

El hecho de implementar controles en proceso asegura desde un inicio que el producto final salga con las características de calidad adecuadas para el producto (proceso productivo controlado), además facilita de gran manera la validación posterior del proceso productivo de lotes industriales.

6. Características de calidad de los lotes ensayo elaborados.

6.1. Valoración del principio activo.

Los cuadros 64,65 y 66 muestran que los resultados de valoración del principio activo están dentro de las especificaciones de la farmacopea Británica 2007.

**CUADRO 64. Resultados de valoración del principio activo, lote ensayo
Lote: 6209197 A**

Replica	Muestra		Estándar		Resultado de Hioscina		
	Peso (mg)	Area	Peso (mg)	Area	%p/p	mg/comp.	R (%)
Replica 1	315,7	5073525,33	25,1	5029766,33	8,019	10,128	101,281
Replica 2	315,7	5137951,67	25,1	5193152,33	7,866	9,934	99,340
Replica 3	315,8	5156619,67	25,2	5172606,67	7,955	10,046	100,464
						Promedio	100,362
						s	0,974
Peso promedio por comprimido recubierto				126,29		CV	0,970

**CUADRO 65. Resultados de valoración del principio activo, lote ensayo
Lote: 6209197 B**

Replica	Muestra		Estándar		Resultado de Hioscina		
	Peso (mg)	Area	Peso (mg)	Area	%p/p	mg/Comp	R (%)
Replica 1	315,8	5158772,33	25	4987642,67	8,188	10,343	103,431
Replica 2	315,5	5142462	25	4938209,33	8,252	10,424	104,235
Replica 3	315,7	5199168,5	25	5112556,67	8,053	10,173	101,726
						Promedio	103,130
						s	1,281
Peso promedio por comprimido recubierto				126,32		CV	1,242

CUADRO 66. Resultados de valoración del principio activo, lote piloto industrial**Lote: 6209197 C**

Replica	Muestra		Estándar		Resultado de Hioscina		
	Peso (mg)	Area	Peso (mg)	Area	%p/p	mg/Comp.	R (%)
Replica 1	318,7	5047176,5	25	5047176,5	7,844	9,996	99,96
Replica 2	318,5	5167764	25	5167764	7,849	10,00	100,03
Replica 3	318,6	5144188,5	25	5144188,5	7,847	10	100
						Promedio	100,00
						s	0,0313
Peso promedio por comprimido:				127,44		CV	0,0313

6.2. Uniformidad de Unidades de Dosificación.

Los cuadros 67, 68 y 69 muestran respectivamente los resultados de uniformidad de unidades de dosificación de los lotes ensayos elaborados

CUADRO 67. Resultados de uniformidad de unidades de dosificación, lote ensayo piloto**Lote: 6209197 A**

Resultado de valoración (%R) =		100,36		Peso promedio (mg) =		126,29	
Peso (mg)	126,8	123,5	128,9	124	124,7		
R % =	100,77	98,14	102,44	98,54	99,09		
Peso (mg)	126,6	125,6	118,8	129,8	122,8		
R % =	100,60	99,81	94,41	103,15	97,59		
Desviación estándar relativa = CV (%) =				2,538 %			

CUADRO 68. Resultados de uniformidad de unidades de dosificación, lote ensayo Lote:**6209197 B**

Resultado de valoración(%R) =		103,13		Peso promedio (mg) =		126,32	
Peso (mg)	128	126,2	128,9	124	124,7		
R % =	104,50	103,03	105,24	101,24	101,81		
Peso (mg)	126,6	125,6	118,8	129	122,8		
R % =	103,36	102,54	96,99	105,32	100,26		
Desviación estándar relativa = CV (%) =				2,476%			

**CUADRO 69. Resultados de uniformidad de unidades de dosificación, lote ensayo piloto
Lote: 6209197 C**

Resultado de valoración(%R) =		100,00	Peso promedio (mg) =		127,44
Peso (mg)	125	126,5	122,2	127,7	124,2
R % =	98,08	99,26	95,89	100,20	97,46
Peso (mg)	126,2	127,8	121,2	123,3	124,7
R % =	99,03	100,28	95,10	96,75	97,85
Desviación estándar relativa = CV (%) =		1,782%			

Los resultados de los tres lotes muestran que ninguno de los valores de %R, esta fuera de los límites de 85.0 % - 115.0 %, y que las desviaciones estándar relativa (CV%) es inferior al 6%, esto demuestra que los lotes ensayo cumplen con este requisito especificado por la USP XXIX.

6.3. Uniformidad de Peso.

Según la Real .Farmacopea .Española. 2ª ed., 2003, al pesar 20 unidades escogidas al azar el peso individual de 2 de las 20 unidades puede desviarse del peso promedio en un porcentaje más elevado al 5%, pero el peso de ninguna unidad puede desviarse en más del doble de este porcentaje (10%).

Los pesos de los comprimidos sin cubierta pelicular, nos sirven para determinar esta característica de calidad. Un resumen de los datos que nos interesan se presenta en el cuadro 70.

La capacidad del proceso (Cpk) se calcula con las siguientes fórmulas (suponiendo que los resultados están centrados alrededor del teórico). Donde LES= Límite de especificación superior, LEI = Límite de especificación Inferior.

$$C_{pi} = \frac{u - LEI}{3s}$$

$$C_{ps} = \frac{LES - u}{3s}$$

Cpk es el menor valor entre Cpi y Cps

Otro parámetro interesante es la desviación estándar máxima permitida ($s_{m\acute{a}xima}$) para el 5% de variación, esta se la calcula con la siguiente fórmula.

$$s_{m\acute{a}ximo} = \frac{LES - LEI}{6}$$

CUADRO 70. Resultados de uniformidad de peso, lotes ensayo.

Lote: 6209197 A, Resultado expresado en gramos					
Promedio (g) =	0,124	LEI =	0,117	Valor mínimo =	0,122
s =	0,00134	LES=	0,129	Valor máximo =	0,128
Cpi=	1,534	Cps=	1,533	CpK =	1,533
Smaximo=	0,00206				
Lote: 6209197 B Resultado expresado en gramos					
Promedio (g) =	0,124	LEI =	0,1178	Valor mínimo =	0,122
s =	0,00140	LES=	0,130	Valor máximo =	0,128
Cpi=	1,473	Cps=	1,473	CpK =	1,473
Smaximo=	0,00207				
Lote: 6209197 C Resultado expresado en gramos					
Promedio (g) =	0,124	LEI =	0,118	Valor mínimo =	0,122
s =	0,00136	LES=	0,130	Valor máximo =	0,128
Cpi=	1,523	Cps=	1,523	CpK =	1,524
Smaximo=	0,00207				

El cuadro 70 muestra que ninguna de las 75 determinaciones de peso, salen fuera de los límites (+/-5%), las desviaciones estándar son menores a la $s_{\text{máximo}}$ y las capacidades del proceso están por encima de 1,33 (valor mínimo aceptado), lo cual se cumple con los lotes, **6209197 A, 6209197 B, 6209197 C.**

6.4. Resumen de resultados.

El cuadro 71 muestra las características de calidad de los lotes ensayos elaborados.

CUADRO 71. Resumen de características de calidad de los lotes ensayo.

Características de Calidad	Especificaciones	Resultados
Valoración de principio activo (comprimidos recubiertos)	Los comprimidos de Hioscina-N-Butil Bromuro contienen no menos de 92.5% y no más de 107.5% de Hioscina-N- Butil Bromuro $C_{21}H_{30}BrNO_4$ (BP-2000)	Lote: 6209197 A <ul style="list-style-type: none"> R = 100.362 % CV= 0.9709 %
		Lote: 6209197 B <ul style="list-style-type: none"> R = 103.130 % CV= 1.242 %
		Lote: 6209197 C <ul style="list-style-type: none"> R = 100.00 % CV= 0.031 %
Uniformidad de unidades de dosificación	Ninguna unidad individual esta fuera de los límites 85.0% - 115.0% y la desviación estándar relativa es inferior a 6%	Lote: 6209197 A <ul style="list-style-type: none"> Valores individuales: 100.767% 98.145% - 102.436% - 98.542% 99.098% - 100.608% - 99.814% 94.409% - 103.152% - 97.588% Desviación estándar relativa: 2.54%
		Lote: 6209197 B <ul style="list-style-type: none"> Valores individuales: 104.502% 103.033% - 105.237% - 101.236% 101.808% - 103.359% - 102.543% 96.991% - 105.318% - 100.2588% Desviación estándar relativa: 2.48%
		Lote: 6209197 C: <ul style="list-style-type: none"> Valores individuales: 98.085% 99.262% - 95.888% - 100.204% 97.458% - 99.027% - 100.282% 95.104% - 96.751% - 97.85% Desviación estándar relativa: 1.78 %
Uniformidad de Peso (comprimidos si recubierta pelicular)	Máxima variación de peso: 5% p/p $S_{\text{máximo}} = 0.0020 \text{ g}$ Cpk ideal ≥ 1.33	Lote: 6209197 A <ul style="list-style-type: none"> s = 0,00134435 Cpk=1,53
		Lote: 6209197 B <ul style="list-style-type: none"> s = 0,00140374 Cpk=1,47
		Lote: 6209197 C <ul style="list-style-type: none"> s = 0,0013562 Cpk=1,52

6.5. Discusión de resultados.

Los tres lotes ensayo elaborados cumplen con las especificaciones de calidad estipuladas en la Farmacopea Británica 2007. Por estas consideraciones se puede afirmar que la formulación posee una capacidad de proceso adecuada para las especificaciones de calidad del producto.

Por ende se puede mejorar los inconvenientes farmacotécnicos (dureza y desintegración) ver cuadro 72 que se va teniendo actualmente con la fórmula y proceso de fabricación empleada en Laboratorios "COFAR".

ANEXO 72. Datos fármaco técnicos de diferentes lotes de comprimidos de Hioscina-N-Butil Bromuro, obtenidos por el proceso de fabricación húmeda

LOTE	Promedio de dureza KgF Parámetro 4 KgF-6 KgF	Promedio de Fiabilidad (%) No >1%	Promedio de disgregación (min.)
1	2,3	0,527	20min 7seg
2	2,69	0,054	26min 37seg
3	3,85	0,145	24min 27seg
4	3,9	0,041	24min 38seg
5	3,79	0,24	29min 10seg

7. Desarrollo y validación de métodos analíticos.

Para llevar a cabo los diferentes ensayos se preparo una matriz cuya concentración de excipientes (cuadro 35) fue del 200% con respecto al analito (Hioscina-N-Butil Bromuro), dicha cantidad de excipientes empleada de manera exagerada es usada para forzar al máximo el método analítico desarrollado.

7.1. Método de análisis Cuantitativo.

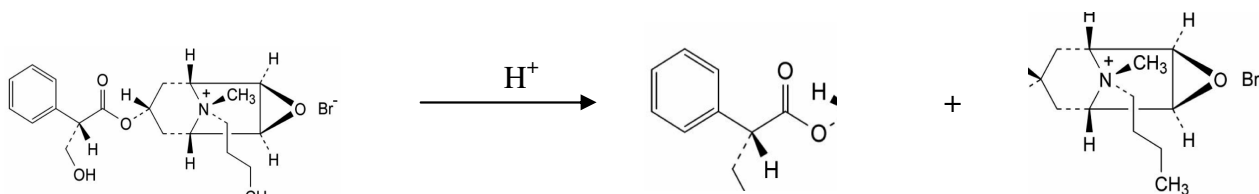
7.1.1. Desarrollo del método analítico.

El método de análisis para comprimidos de Hioscina-N-Butil Bromuro descrito por la farmacopea británica, se considera validado, pero tomando en cuenta los innumerables ensayos a ser realizados en este estudio, el costo de análisis resulta muy elevado, debido al empleo reactivos, lauril sulfato de sodio, acetonitrilo grado HPLC, además a la disponibilidad de los mismos en cuanto a cantidad es muy limitada.

Por tal motivo resulto necesario adecuar el método de análisis descrito en dicha farmacopea, se opto por emplear el mismo método instrumental (HPLC = cromatógrafo líquido de alta resolución) pero se modifico la fase móvil, logrando optimizar convenientemente para los fines de estudio.

El método de análisis se fundamenta en la hidrólisis ácida de la Hioscina–N-Butil

Bromuro dando lugar de esta manera a la butilescolina y al ácido trópico, debido a



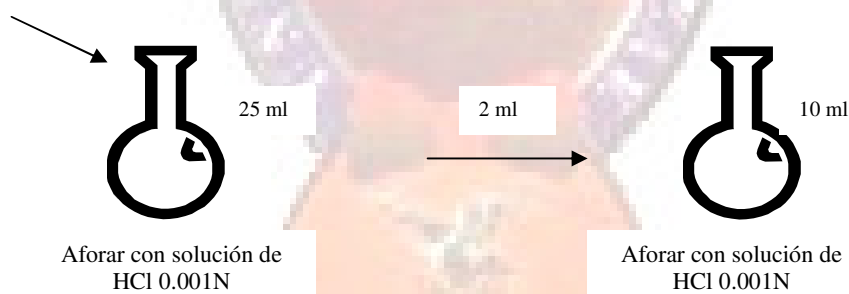
que el ácido trópico presenta como fórmula estructural un anillo aromático, lo cual constituye un grupo que puede ser detectado por la región UV.

El método original propuesto presenta características que fueron modificadas para su optimización y posterior validación. Las principales características que se modificaron se muestran en el anexo 53.

Con Hioscina-N-Butil Bromuro se toma en cuenta las Ácido Trópico nicas (Butil Bromuro de escopolina reacción de hidrólisis. El esquema del método de análisis original desarrollado se presenta en el cuadro 73.

CUADRO 73. Esquema General del análisis cuantitativo desarrollado

Aprox. 125 mg de
Hioscina -N- Butil Bromuro



Las razones que justifican el método desarrollado son:

- Mediante ensayos se determinó que a una concentración de 1000 ug/ml presenta una altura y área cromatográfica adecuada.

7.1.2. Estudio de robustez.

Las variables en estudio y sus correspondientes niveles, se muestran en el cuadro 74, la matriz del diseño experimental se muestra en el cuadro 75 (la estructura de confusión de este diseño experimental se muestra en el anexo 54).

CUADRO 74. Variables en estudio y sus niveles, estudio de robustez, desarrollado del método de análisis cuantitativo.

Variable		Nivel	
Código	Nombre	(-)	(+)
A	Flujo	1,5ml/min.	1,2ml/min.
B	Tipo de Columna	Fabricante x (Supelco)	Fabricante Y (cromassil)
C	Columna	C8	C18
D	Tiempo de Inyección	1 hora	6 horas

CUADRO 75. Matriz del diseño experimental, estudio de robustez, desarrollado del método de análisis cuantitativo

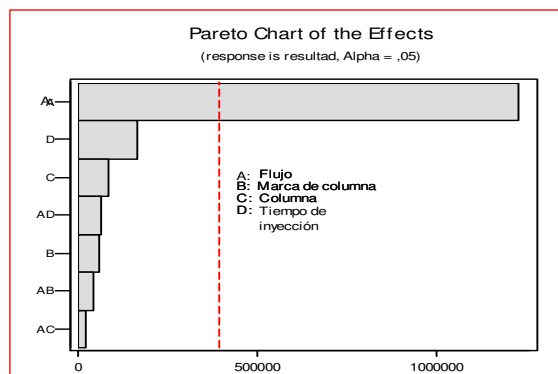
Exp	Valores codificados		Valores Reales				Orden		
	A	B	C	D	A	B		C	D
1	-	-	-	-	1,5ml/min.	Fabricante X	C8	1 hora	5
2	+	-	-	+	1,2ml/min.	Fabricante X	C8	6 hora	7
3	-	+	-	+	1,5ml/min.	Fabricante Y	C8	6 hora	3
4	+	+	-	-	1,2ml/min.	Fabricante Y	C8	1 hora	8
5	-	-	+	+	1,5ml/min.	Fabricante X	C18	6 hora	1
6	+	-	+	-	1,2ml/min.	Fabricante X	C18	1 hora	6
7	-	+	+	-	1,5ml/min.	Fabricante Y	C18	1 hora	2
8	+	+	+	+	1,2ml/min.	Fabricante Y	C18	6 hora	4

Para la realización del trabajo experimental se preparo suficiente cantidad de una muestra homogénea según lo descrito en el anexo 55. Los resultados y cálculos del diseño experimental se muestran en el cuadro 76, la identificación de las variables que afectan significativamente se facilita con el gráfico 21.

CUADRO 76. Cálculos del diseño experimental para estudios de robustez, desarrollo del método de análisis cuantitativo

Exp	A	B	C	D	AxB	AxC	AxD	Áreas
1	-	-	-	-	+	+	+	4959515
2	+	-	-	+	-	-	+	6333053,33
3	-	+	-	+	-	+	-	5205667
4	+	+	-	-	+	-	-	6329305
5	-	-	+	+	+	-	-	5121234
6	+	-	+	-	-	+	-	6125600
7	-	+	+	-	-	-	+	4909706
8	+	+	+	+	+	+	+	6325632,67
$\Sigma(+)+\Sigma(-)$	45309713	45309713	45309713	45309713	45309713	45309713	45309713	
$\Sigma(+)-\Sigma(-)$	-9876984	-4797854,67	5628320,667	-5029054	-5190423,33	-5206069,33	-4621492	
Efectos	-2469246	-1199463,67	1407080,167	-1257263,5	-1297605,83	-1301517,33	-1155373	
T_{exp}	-1,970126007	-0,95701059	1,122660614	-1,00312708	Sd =	1253344,2		
$t_{(0,05,3)}$	3,182449291							

GRÁFICO 21. Pareto para los efectos del diseño experimental, estudios de robustez, desarrollo del método de análisis cuantitativo

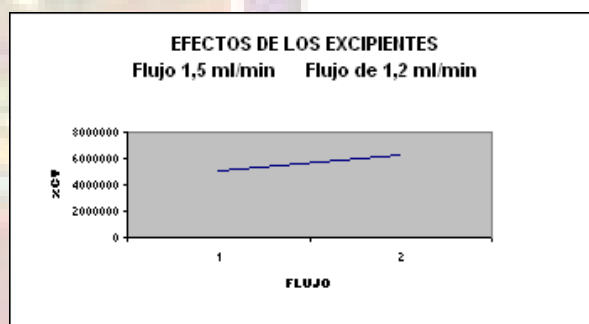


El análisis estadístico y el gráfico de pareto muestra (con un 95% de confianza) que una de las variables en estudio como es el flujo afectan considerablemente en los resultados (area cromatográfica), ver gráfico 22.

GRÁFICO 22. Efectos significativos en el estudio de robustez, validación del método analítico.

Variable A (Flujo)

Flujo 1,5 ml/min.	Flujo de 1,2 ml/min.
5049030,5	6278397,75



Efecto principal de A (flujo): se observa que al emplear el flujo de 1.2 ml/min., el área del principio activo se incrementa como también el tiempo de retención tiende a ser mayor, a diferencia de lo que ocurre al emplear el flujo de 1.5 ml/min., por tal motivo se decido emplear este último.

Respecto a las demás variables en sus niveles estudiados, no afectan de manera significativa a la variabilidad de los resultados (área cromatográfica), se evidencia también que el tipo de marca de columna (X=supelco y Y=cromassil) no presenta un efecto significativo, por tal motivo puede emplearse cualquiera de las dos marcas; el tipo de columna que se empleó (octilsilano C8 y octadecilsilano C18) no tiene efecto significativo, y finalmente la solución preparada es muy estable (variable tiempo transcurrido antes de la lectura, no significativo). De acuerdo a los resultados

originados por los estudios de robustez, se observa que el análisis propuesto inicialmente posee muy buenas características para poder ser validado.

7.1.3. Puesta a punto y definición del método analítico definitivo.

El procedimiento de análisis definitivo a ser validado se describe a continuación.

Preparación de solución de ácido clorhídrico 0.001N.

Diluya 1 ml de una solución de ácido clorhídrico 1N, a un matraz aforado de 1000 ml, y lleve a volumen con agua destilada.

Preparación de la Fase Móvil.

Agua grado HPLC

Preparación del estándar.

Pesar aproximadamente 125 mg de Hioscina-N-Butil Bromuro, anotar la cantidad exacta pesada (X), transferir a un matraz aforado de 25 ml conteniendo este 10 ml de ácido clorhídrico 0.001N, disolver y aforar con el mismo solvente.

De la anterior solución medir 2 ml y transferir a un matraz aforado de 10 ml llevar a volumen con la solución de ácido clorhídrico 0.001N.

Filtrar la solución obtenida por el filtro membrana de 0.22 μ m.

Preparación de la Muestra.

Pesar una cantidad de muestra equivalente a 125 mg de Hioscina-N-Butil Bromuro, anotar la cantidad exacta pesada (Y), transferir a un matraz aforado de 25 ml conteniendo este 10 ml de ácido clorhídrico 0.001N, adicionar 10 ml de la solución de ácido clorhídrico, agitar aproximadamente 10 minutos y aforar con la misma solución.

Filtrar la solución obtenida, descartando los primeros 5 ml, y medir 2 ml del filtrado; llevar a un matraz aforado de 10 ml y enrasar con la solución de ácido clorhídrico 0.001N, filtrar por el filtro membrana de 0.22 um.

Procedimiento.

La solución estándar y muestra, que fueron filtradas por filtro membrana de 0.22 um., se procede a inyectar al cromatógrafo líquido de alta resolución, bajo las condiciones mencionadas a continuación

Sistema Cromatográfico.

Parámetros	Especificaciones
Fase Móvil	Agua Grado HPLC
Columna	Octilsilano C8 (L7 según clasificación USP XXIX)
Detector	210 nm
Flujo	1.5 ml/min.
Tiempo de corrida	5 minutos
Volumen de Inyección	20 µl
Temperatura	Ambiente (22-28°C)
Concentración final	1000 ug/ml

Cálculos: Realizar los cálculos correspondientes según las siguientes fórmula.

$$X = ((LC_A/C_U) (r_U/r_S)) * P$$

$$R\% = \frac{mg/comp}{10} * 100$$

$$mg/comp = \frac{C (\%p/p)}{100} * X$$

X = Cantidad de Hioscina-N-Butil Bromuro (%p/p)

L = Concentración teórica de Hioscina N-Butil bromuro

C_A= Concentración en µg del estándar

C_U= Concentración en µg de muestra

R_U= Área encontrada de la muestra

R_S= Área encontrada del estándar

X = Peso promedio de comprimidos

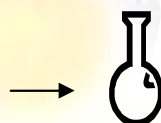
P = Pureza al tanto por uno del estándar (1)

7.1.4. Estudios de estabilidad de la muestra preparada para análisis.

Para la realización de los ensayos se preparo suficiente cantidad de una muestra homogénea según se detalla el cuadro 77.

CUADRO 77. Preparación de muestra homogénea, estudios de estabilidad de la solución inicial, método de análisis cuantitativo.

250 mg de Hioscina N-Butil bromuro y
5.844 g de matriz (peores condiciones)



250 ml



Ensayos

De la solución se realizo los ensayos según método de análisis, se anotaron las áreas a tiempo cero, y se procedió a fraccionar en diferentes envases los cuales fueron expuestas a condiciones establecidas en el diseño metodológico (cinco replicas para cada condición) y se analizaron las diferentes muestras a diferentes tiempos.

Las diferentes condiciones de almacenamiento y los tiempos de análisis se resumen en el cuadro 78.

CUADRO 78. Condiciones de almacenamiento y tiempos de análisis, estabilidad de la solución, desarrollo del método de análisis cuantitativo

Tiempo	Condiciones Normales	Temperatura de 40°C	Luz solar directa	Oscuridad
0 horas	0 N	-----	-----	-----
1 hora	1 N	1 T	1 L	1 O
2 horas	2 N	2 T	2 L	2 O
4 horas	4 N	4 T	4 L	4 O
20 horas	20 N	20 T	20 L	20 O

Donde: N= Condiciones Normales, T= Temperatura, L= Luz Solar, O= Oscuridad

Los resultados obtenidos durante los ensayos de estabilidad se muestran en el Anexo 56, este mismo demuestra (con un 95% de confianza) la homogeneidad de varianzas ($G_{exp} < G_{tab}$) de los grupos en estudio.

El anexo 57 muestran que todos los grupos de datos (diferentes condiciones de almacenamiento) siguen la distribución aproximadamente normal ($P > 0.05$).

La tabla del ANOVA (cuadro 79) demuestra (con un 95% de confianza) que una o más muestras cambiaron ($F_{exp} > F_{tab}$) y no es igual a las lecturas iniciales (las condiciones de almacenamiento y el tiempo influyen en las lecturas)

CUADRO 79. Resultados de ANOVA para la comparación de resultados de los nuevos grupos expuestos a diferentes condiciones ambientales, estudios de estabilidad de la solución inicial que disuelve la muestra, desarrollo del método de análisis cuantitativo

Fuente	GL	SC	CM	Fo	Ft
Entre muestras	16	1,903E+11	11894334283	3,6608	1,79455739
Dentro de las muestras	68	2,209E+11	3249058241		
Total	84	4,112E+11			

En los gráficos 23-24 se observa las condiciones que más se alejan de las condiciones iniciales durante el tiempo de estudio correspondan a una temperatura de 40°C. observándose un aumento en la respuesta en el transcurso del tiempo de estudio.

GRÁFICO 23. Gráfico de cajas para los resultados de los grupos expuestos a diferentes condiciones ambientales, estudios de estabilidad de la solución que disuelve la muestra, desarrollo del método de análisis cuantitativo.

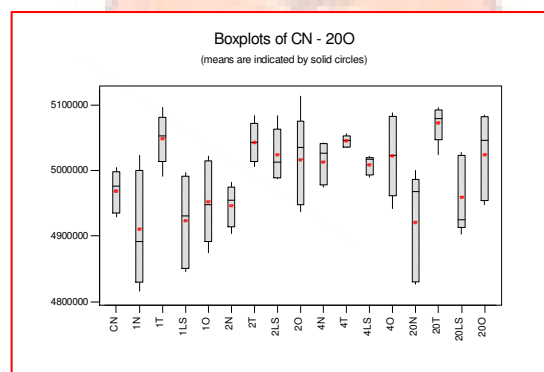
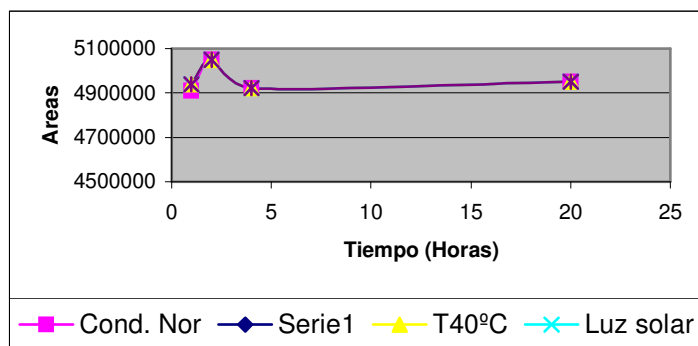


GRÁFICO 24 Gráfico de área promedio de los grupos expuestos a diferentes condiciones ambientales frente al tiempo de almacenamiento, estudios de estabilidad de la solución inicial que disuelve la muestra, desarrollo del método de análisis cuantitativo.



CUADRO 80. Resultados de DSM para estudios de estabilidad de la solución inicial que disuelve la muestra, desarrollo del método de análisis cuantitativo

Resultados de la DSM	t(alfa,h(n-1)1,995
71920,32543	
Tiempo O -1h Condiciones Normales	58296.8
Tiempo O -2h Condiciones Normales	22273
Tiempo O -4h Condiciones Normales	44631.6
Tiempo O -20h Condiciones Normales	44631.6
Tiempo O -1h Temperatura de 40°C	80279.6
Tiempo O -2h Temperatura de 40°C	74487.4
Tiempo O -4h Temperatura de 40°C	76353
Tiempo O -20h Temperatura de 40°C	83671.6
Tiempo O -1h Luz solar Directa	45355.4
Tiempo O -2h Luz solar directa	55079.6
Tiempo O -4h Luz Solar Directa	22228.8
Tiempo O -20h Luz Solar Directa	9028.6
Tiempo O -1h Oscuridad	16517.4
Tiempo O -2h Oscuridad	47665.2
Tiempo O -4h Oscuridad	53884.6
Tiempo O -20h Oscuridad	-55150

El cuadro 80 denota que las muestras almacenadas a temperatura de 40°C, presentan en los cuatro tiempos de almacenamiento, una diferencia con el promedio inicial superior a la diferencia significativa menor (DSM).

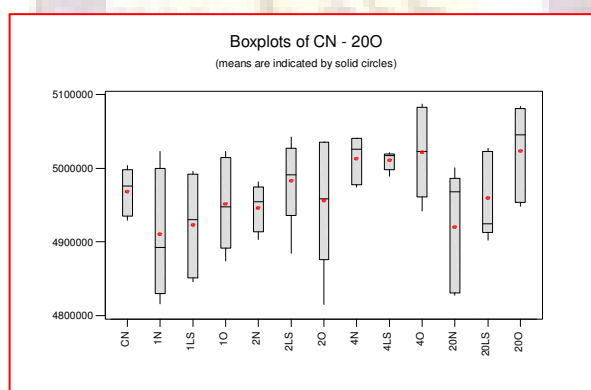
Para confirmar la variabilidad en aquellas que las condiciones citadas (muestras expuestas a condiciones 40°C) son las diferentes, se realiza un nuevo ANOVA pero sin tomar en cuenta el grupo expuesto a 40°C, los resultados se muestran en el cuadro 81 (estos resultados fueron obtenidos a partir de los resultados del anexo 56-58, que

demuestra también la homogeneidad de varianza). El gráfico 25, muestra esta misma comparación en forma gráfica.

CUADRO 81 Resultados del ANOVA para la comparación de muestras almacenadas en diferentes condiciones excluyendo las muestras expuestas a la temperatura de 40°C, estudios de estabilidad de la solución que disuelve la muestra, desarrollo del método de análisis cuantitativo

Fuente	GL	SC	CM	Fo	Ft
Entre muestras	12	87004410627	7250367552	1.788	1.944
Dentro de las muestras	52	2,10789E+11	4053625449		
Total	64	2,97793E+11			

GRÁFICO 25. Gráfico de cajas para los resultados de las muestras almacenadas en diferentes condiciones (excluyendo las muestras expuestas a 40°C), estudios de estabilidad de la solución inicial que disuelve la muestra, desarrollo del método de análisis cuantitativo



El ANOVA que no incluye las condiciones de almacenamiento expuestas a la temperatura de 40°C demuestra (con un 95% de confianza) que no existe diferencia estadísticamente significativa ($F_{exp} < F_{tab}$) entre las diferentes muestras sometidas a condiciones normales, luz, oscuridad después de 20 horas de almacenamiento en las condiciones citadas.

Por lo cual se concluye que las muestras son estables después de 20 horas, en dichas condiciones también se evidencia que existe variabilidad en aquellas muestras que fueron sometidas a una temperatura de 40°C, por lo cual se debe evitar y controlar la temperatura de trabajo durante el análisis de rutina.

7.1.5. Validación del método analítico desarrollado.

7.1.5.1. Determinación de la selectividad frente a los excipientes de la fórmula.

El cromatograma de la Hioscina-N-Butil Bromuro, preparado según método de análisis desarrollado se muestra en el gráfico 26, el cromatograma de la matriz (mezcla de excipientes en las peores condiciones) preparada según método de análisis se muestra en el gráfico 27 (los cromatogramas correspondiente a cada uno de los excipientes utilizados en el desarrollo del presente trabajo se muestran en el [anexo 61](#)).

GRÁFICO 26. Cromatograma del principio activo (Hioscina-N-Butil Bromuro= analito), estudio de selectividad frente a excipientes de la formulación, validación del método de análisis cuantitativo.

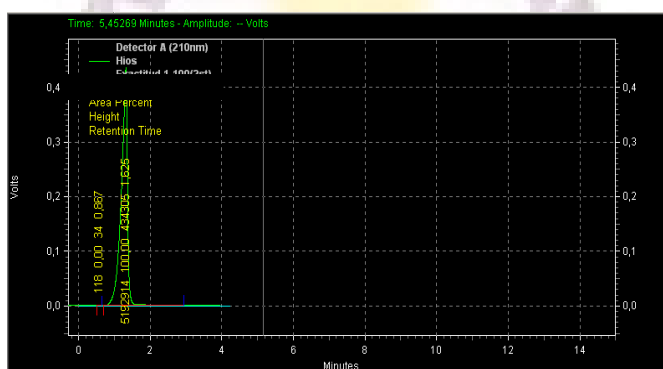
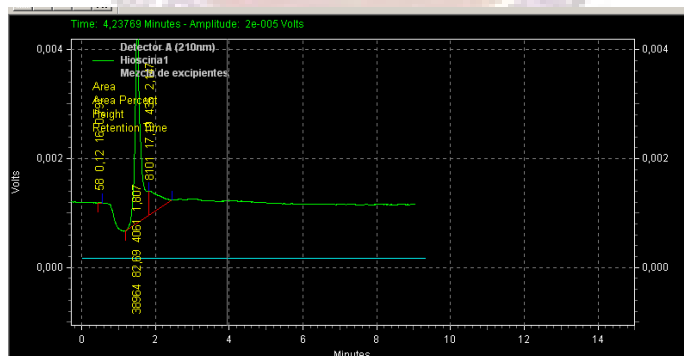


GRÁFICO 27. Cromatograma de la matriz (mezcla de excipientes), estudio de selectividad frente a excipientes de la formulación, validación del método de análisis cuantitativo.



Los resultados obtenidos para la determinación de la selectividad del método analítico frente a los excipientes de la formulación (matriz) se presentan en el cuadro 82, el anexo 60 demuestra que los grupos de datos siguen una distribución aproximadamente normal ($P < 0.05$)

CUADRO 82. Resultados de las determinaciones para los estudios de selectividad frente a excipientes de la formulación (matriz), validación del método de análisis cuantitativo.

Replica	Analito sin excipiente (Área)	Analito con excipiente (Área)
1	5040987	5154151
2	5068293	5164986
3	5008550	5075604
4	5077330	5008053
5	5000795	5071210
Promedio	4925191	5094800,8
s	235137,93	64997,36
s ²	55289849760	4224658080

$$F_{\text{exp}} = 2.417 \quad F_{\text{tab}} (\alpha=0.05, 5, 5) = 5.053$$

La prueba de F (fisher) demuestra la homogeneidad de la varianza ($F_{\text{exp}} < F_{\text{tab}}$) de los resultados de análisis con y sin interferencias, para el nivel de significancia elegido ($\alpha = 0.05$)

Los resultados de la prueba t de student muestran los siguientes resultados

$$t_{\text{exp}} = 0.096 \quad t_{(0.05,10)} = 2.228$$

Como $t_{\text{exp}} < t_{\text{tabla}}$ se acepta la hipótesis nula es decir, no existe diferencia estadísticamente significativa entre las determinaciones del analito con y sin interferencias, por lo cual se puede afirmar con un 95% de confianza que el método de análisis es selectivo frente a los excipientes de la fórmula (matriz).

7.1.5.2. Determinación del rango y linealidad.

La concentración teórica a la cual se llega por el método de análisis desarrollada es de 1000 µg/ml de Hioscina-N-Butil Bromuro. El rango de trabajo y las concentraciones escogidas para la determinación de la linealidad del sistema se realiza a.

500 µg/ml (50%); 750 µg/ml (75%); 1000 µg/ml (100%); 1250 µg/ml (125%);
1500 µg/ml (150%)

7.1.5.2.1. Linealidad del Sistema.

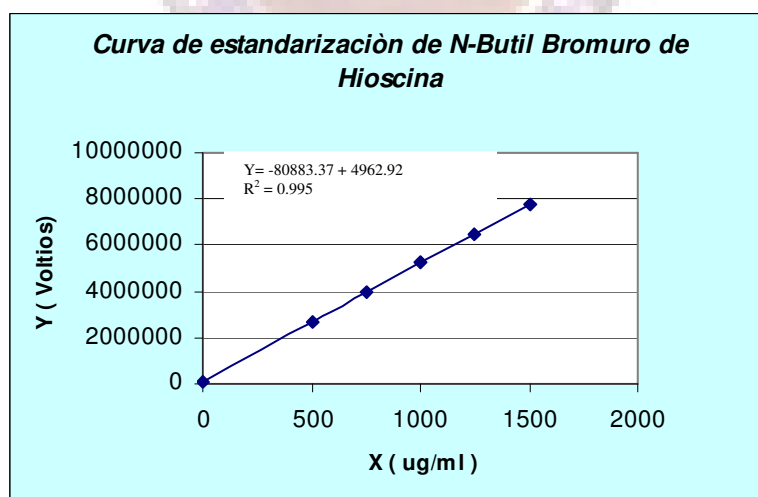
La preparación de las muestras para la determinación de linealidad del sistema se lo realizó según especifica el Anexo 62, los resultados obtenidos así como los cálculos

de regresión lineal se muestran en el cuadro 83 y el gráfico 28 muestra la recta de la regresión lineal del sistema.

CUADRO 83. Resultados de las determinaciones hallados en los estudios de linealidad del sistema, Validación del método de análisis cuantitativo

C(ug/ ml)	Area (Y)	X ²	Y ²	xy	Ŷ	e
500	2373274,333	250000	5,63243E+12	1,40811E+18	2400577,156	27302,82222
500	2583056,667	250000	6,67218E+12	1,66805E+18	2400577,156	-182479,5111
500	2405998,667	250000	5,78883E+12	1,44721E+18	2400577,156	-5421,511111
750	3605751	562500	1,30014E+13	7,31331E+18	3641307,417	35556,41667
750	3722928,667	562500	1,38602E+13	7,79636E+18	3641307,417	-81621,25
750	3485141,5	562500	1,21462E+13	6,83224E+18	3641307,417	156165,9167
1000	4764509	1000000	2,27005E+13	2,27005E+19	4882037,678	117528,6778
1000	4995558,333	1000000	2,49556E+13	2,49556E+19	4882037,678	-113520,6556
1000	4745630	1000000	2,2521E+13	2,2521E+19	4882037,678	136407,6778
1250	5988616	1562500	3,58635E+13	5,60368E+19	6122767,939	134151,9389
1250	6320039,667	1562500	3,99429E+13	6,24108E+19	6122767,939	-197271,7278
1250	6028390	1562500	3,63415E+13	5,67836E+19	6122767,939	94377,93889
1500	7225778,333	2250000	5,22119E+13	1,17477E+20	7363498,2	137719,8667
1500	7520215	2250000	5,65536E+13	1,27246E+20	7363498,2	-156716,8
1500	7465678	2250000	5,57363E+13	1,25407E+20	7363498,2	-102179,8
ΣX	ΣY	ΣX ²	ΣY ²	ΣXY	n	se
15000	73230565,17	16875000	4,03928E+14	6,42003E+20	15	-1,16415E-08

GRÁFICO 28. Recta de regresión lineal para los resultados de linealidad del sistema validación de método de análisis cuantitativo



Los parámetros de regresión lineal y su correspondiente ecuación (y =area y x = concentración en ug/ml) se muestran a continuación.

$$\begin{aligned} \text{Pendiente (b)} &= 4962,921 \\ \text{Intercepto al Origen (a)} &= -80883,367 \\ \text{Coeficiente de correlación (r)} &= 0,9975 \\ \text{Coeficiente de determinación (r}^2\text{)} &= 0,9950 \end{aligned}$$

$$Y = X (-80883,367) + 4962,921$$

Verificación del modelo de regresión:

Se lo realiza a partir de los anexos 64 y 65, estos gráficos demuestran respectivamente; distribución aproximadamente normal de los residuales ($P > 0.05$) y una varianza residual constante ya que el coeficiente de correlación ($r^2 = 1 \times 10^{-28}$) es prácticamente inexistente.

Prueba de hipótesis para “r” y consideraciones sobre “r²”:

Los valores del coeficiente de correlación “r” y del coeficiente de determinación “r²” son muy cercanos a la unidad, a partir de r², se puede afirmar que el 99.50% de la variación total de “Y” (área) es explicada por el modelo de regresión lineal. La prueba de hipótesis para “r” muestra los siguientes resultados.

$$t_{\text{exp}} = 51,113 \quad t_{(\alpha=0.05;n-2)} = 2,160$$

Como el $t_{\text{exp}} > t_{\text{tab}}$, entonces se rechaza la hipótesis nula (H_0) y se acepta la hipótesis alternativa (H_1), lo cual demuestra que “r” es significativamente diferente de “0” (correlación estadísticamente representativa)

Prueba de hipótesis para la pendiente (b) y los límites de confianza.

Los resultados de la prueba de hipótesis muestran los siguientes resultados.

$$\begin{aligned} S^2_{xy} &= 17685608252 & S_b &= 97,120 \\ t_{\text{exp}} &= 51,113 & t_{(\alpha=0.05;n-2)} &= 2,1604 & b_{\text{inferior}} &= 3173,609 & b_{\text{superior}} &= 5163,018 \end{aligned}$$

Como $t_{\text{exp}} > t_{\text{tab}}$, entonces se rechaza la hipótesis nula (H_0) y se acepta la hipótesis alternativa (H_1), lo cual demuestra que la pendiente b es significativamente diferente

de "0" (existe una pendiente y por lo tanto una recta). Los límites de confianza no incluyen al cero.

Prueba de hipótesis para origen (a) y límites de confianza:

Los resultados de la prueba de hipótesis muestran los siguientes datos

Sa = 103011,479			
$t_{exp} = -0,7908$	$t_{(\alpha=0.05;n-2)} = 2,1604$	$a_{inferior} = -292470,315$	$a_{superior} = 129547,115$

Como $t_{exp} < t_{tab}$, entonces se acepta la hipótesis nula (H_0), lo cual demuestra que la ordenada al origen (a) no es significativamente diferente de "0" (no existe sesgo significativo de la ordenada al origen). Los límites de confianza para la ordenada al origen incluyen al cero.

Prueba de hipótesis para homogeneidad de varianzas.

Para el cálculo del valor G_{exp} se recurre a los resultados expuestos en el **cuadro 84**.

CUADRO 84. Resultados de los cálculos para la determinación de la homogeneidad de varianzas, linealidad del sistema, validación del método de análisis cuantitativo

Y	Y-a	F((Y-a)/x)	Promedio de f	s o f	s ²
2373274,333	2454735,933	4909,472			
2583056,667	2664518,267	5329,036	5071,143	225,727	50952,696
2405998,667	2487460,267	4974,920			
3605751	3687212,6	4916,283			
3722928,667	3804390,267	5072,520	4914,758	158,530	25131,849
3485141,5	3566603,1	4755,470			
4995558,333	5077019,933	5077,019			
4764509	4845970,6	4845,970			
4745630	4827091,6	4827,091	4916,694	139,167	19367,397
5988616	6070077,6	4856,062			
6320039,667	6401501,267	5121,201			
6037063,5	6118525,1	4894,820	4957,361	143,207	20508,194
7225778,333	7307239,933	4871,493			
7520215	7601676,6	5067,784			
7465678	7547139,6	5031,426	4990,235	104,427	10905,117

$G_{exp} =$	0,198
$G_{(\alpha=0.05; k, n-1)} =$	0,6838

Como $G_{exp} < G_{tab}$, entonces se acepta la hipótesis nula (H_0), lo cuál demuestra que existe homogeneidad de varianzas, por lo tanto el factor concentración no influye en la variabilidad de los resultados para este grado de significancia escogido ($\alpha = 0.05$).

ANOVA: Los resultados del ANOVA se observa en el cuadro 85.

CUADRO 85. Resultados del ANOVA para la linealidad del sistema, validación del método de análisis cuantitativo

Fuente	DF	SC	CM	Fo	Ft
Regresión	1	4,620E+13	4,620E+13	2612,512	4,667
Error	13	2,299E+11	17685608252		
Desvío	3	24267299146	8089099715	0,393	3,708
Dentro	10	2,056E+11	20564560813		
Total	14	4,643E+13			

$$F1_{exp} = 2612, 512 \quad t_{(\alpha=0.05; 1-13)} = 4,667$$

Como $F1_{exp} > F_{tab}$ entonces esto demuestra la existencia de una pendiente distinta de cero por lo tanto la regresión es estadísticamente representativa.

$$F2_{exp} = 0.393 \quad t_{(\alpha=0.05; 3-10)} = 3,708$$

Como $F2_{exp} < F_{tab}$, entonces se demuestra que la falta de ajuste de los datos a la recta de regresión no es estadísticamente representativa.

Prueba de linealidad basada en los coeficientes de variación de los factores de respuesta (f): A partir de los datos del cuadro 84 se calcula el coeficiente de variación de los factores de respuesta, los resultados se muestran a continuación

Promedio de f	s(f)	CV%
4970,0382	154,211	3,103

Como el $CV = 3.102 \%$, este valor es inferior al 5%, por lo tanto la linealidad es muy representativa.

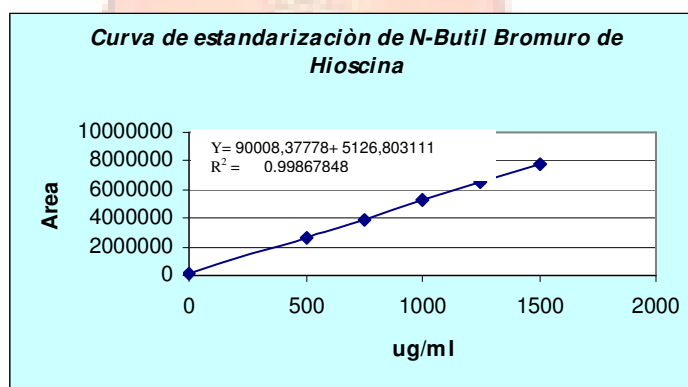
7.1.5.2.2. Linealidad del Método.

La preparación de las muestras para la determinación de la linealidad del método se lo realizo según el Anexo 66, los resultados obtenidos así como los cálculos de regresión lineal se muestra en el cuadro 86 el gráfico 29 muestra la recta de regresión lineal del método .

CUADRO 86. Resultados de las determinaciones hallados en los estudios de linealidad del método, validación del método de análisis cuantitativo.

C ug/ ml	Altura	X ²	Y ²	xy	Ŷ	e
500	2574272,333	250000	6,62688E+12	1287136167	2653409,933	79137,6
500	2639193,667	250000	6,96534E+12	1319596833	2653409,933	14216,266
500	2717377	250000	7,38414E+12	1358688500	2653409,933	-63967,067
750	3877880,333	562500	1,5038E+13	2908410250	3935110,711	57230,378
750	3954861,333	562500	1,56409E+13	2966146000	3935110,711	-19750,622
750	3936668	562500	1,54974E+13	2952501000	3935110,711	-1557,289
1000	5164913,667	1000000	2,66763E+13	5164913667	5216811,489	51897,822
1000	5250967	1000000	2,75727E+13	5250967000	5216811,489	-34155,511
1000	5272798	1000000	2,78024E+13	5272798000	5216811,489	-55986,511
1250	6467656,667	1562500	4,18306E+13	8084570833	6498512,267	30855,6
1250	6511255,333	1562500	4,23964E+13	8139069167	6498512,267	-12743,066
1250	6665451	1562500	4,44282E+13	8331813750	6498512,267	-166938,733
1500	7720421	2250000	5,96049E+13	11580631500	7780213,044	59792,044
1500	7680246	2250000	5,89862E+13	11520369000	7780213,044	99967,044
1500	7818211	2250000	6,11244E+13	11727316500	7780213,044	-37997,956
15000	78252172,33	16875000	4,57575E+14	87864928167	15	6,51926E-09

GRÁFICO 29. Recta de regresión lineal para los resultados de linealidad del método, validación del método de análisis cuantitativo



Los parámetros de regresión lineal se muestran a continuación.

$$\begin{aligned}
 \text{Pendiente (b)} &= 5126,803 \\
 \text{Intercepto al Origen (a)} &= 90008,378 \\
 \text{Coeficiente de correlación (r)} &= 0,9993 \\
 \text{Coeficiente de determinación (r}^2\text{)} &= 0,9986
 \end{aligned}$$

$$Y = 5126,803 X + 90008,378$$

Verificación del modelo de regresión. Se lo realiza a partir de los anexos 67 y 68, estos gráficos demuestran respectivamente; distribución aproximadamente normal de los residuales ($P > 0.05$) y una varianza residual constante ya que el coeficiente de correlación ($r^2 = 9 \cdot 10^{-27}$) es prácticamente inexistente.

Prueba de hipótesis para “r” y consideraciones sobre “r²”. Los valores del coeficiente de correlación “r” y del coeficiente de determinación “r²” son muy cercanos a la unidad, a partir de “r²”, se puede afirmar que el 99.86% de la variación total de “Y” (área) es explicada por el modelo de regresión lineal. La prueba de hipótesis para “r” muestra los siguientes resultados.

$$t_{\text{exp}} = 99,117 \quad t_{(\alpha=0.05; n-2)} = 2,1603$$

Como el $t_{\text{exp}} > t_{\text{tab}}$, entonces se rechaza la hipótesis nula (H_0) y se acepta la hipótesis alternativa (H_1), lo cual demuestra que “r” es significativamente diferente de “0” (correlación estadísticamente representativa).

Prueba de hipótesis para la pendiente (b) y los límites de confianza. Los resultados de la prueba de hipótesis muestran los siguientes resultados.

$$\begin{aligned}
 S^2_{xy} &= 5016483534 & S_b &= 51,725 \\
 t_{\text{exp}} &= 99,117 & t_{(\alpha=0.05; n-2)} &= 2,1604 & b_{\text{inferior}} &= 4173,225 & b_{\text{superior}} &= 5232,756
 \end{aligned}$$

Como $t_{\text{exp}} > t_{\text{tab}}$, entonces se rechaza la hipótesis nula (H_0) y se acepta la hipótesis alternativa (H_1), lo cual demuestra que la pendiente “b” es significativamente diferente de “0” (entonces existe una pendiente y por lo tanto una recta). Los límites de confianza no incluyen al cero.

Prueba de hipótesis para origen (a) y límites de confianza. Los resultados de la prueba de hipótesis muestran los siguientes datos.

Sa = 54862,466			
$t_{exp} = 1,640$	$t_{(\alpha=0.05;n-2)} = 2,1604$	$a_{inferior} = -22371,896$	$a_{superior} = 202388,652$

Como $t_{exp} < t_{tab}$, entonces se acepta la hipótesis nula (H_0), lo cual demuestra que la ordenada al origen (a) no es significativamente diferente de "0" (no existe sesgo significativo de la ordenada al origen). Los límites de confianza para la ordenada al origen incluyen al cero.

Prueba de hipótesis para homogeneidad de varianzas: Para el cálculo del valor se recurre a los resultados expuestos en el cuadro 87.

CUADRO 87. Resultados de los cálculos para la determinación de la homogeneidad de varianzas, linealidad del método, validación del método de análisis cuantitativo

Y	Y-a	F((Y-a)/x)	Promedio de f	S	S2
2574272,333	2484263,956	4968,527911			
2639193,667	2549185,289	5098,370578	5107,211911	143,3093594	20537,5725
2717377	2627368,622	5254,737244			
3877880,333	3787871,956	5050,495941			
3954861,333	3864852,956	5153,137274	5150,841294	99,21728913	9844,070463
3936668	3936668	5248,890667			
5164913,667	5074905,289	5074,905289			
5250967	5160958,622	5160,958622	5139,551178	57,03916508	3253,466353
5272798	5182789,622	5182,789622			
6467656,667	6377648,289	5102,118631			
6511255,333	6421246,956	5136,997564	5166,490098	83,1382756	6911,97287
6665451	6575442,622	5260,354098			
7720421	7630412,622	5086,941748			
7680246	7590237,622	5060,158415	5119,746463	81,12739222	6581,653768
7818211	7818208,84	5212,139226			

G _{exp}	0,208
G _(α=0.05; k, n-1)	0,6838

Como $G_{exp} < G_{tab}$, entonces se acepta la hipótesis nula (H_0), lo cual demuestra que existe homogeneidad de varianzas, por lo tanto el factor de concentración no influye en la variabilidad de los resultados para el grado de significancia escogido ($\alpha = 0.05$).

ANOVA: Los resultados se muestran en el cuadro 88.

CUADRO 88. Resultados del ANOVA para la linealidad del método, validación del método de análisis cuantitativo

Fuente	DF	SC	CM	Fo	Ft
Regresión	1	4,92827E+13	4,928E+13	9824,154	4,667
Error	13	65214285941	5016483534		
Desvío	3	13530545952	4510181984	0,873	3,708
Dentro	10	51683739989	5168373999		
Total	14	4,93479E+13			

$$F1_{exp} = 9824,154 \quad t_{(\alpha=0.05; 1-13)} = 4,667$$

Como $F1_{exp} > F_{tab}$ esto demuestra la existencia de una pendiente distinta de cero por lo tanto la regresión es estadísticamente representativa.

$$F2_{exp} = 0,873 \quad t_{(\alpha=0.05; 3-10)} = 3,7082$$

Como $F2_{exp} < F_{tab}$, entonces se demuestra que la falta de ajuste de los datos a la recta de regresión no es estadísticamente representativa (linealidad representativa).

Prueba de linealidad, basada en los coeficientes de variación de los factores de respuesta (f). A partir de los datos del cuadro 87 se calcula el coeficiente de variación de los factores de respuesta, los resultados se muestran a continuación.

Promedio de f	s(f)	CV%
5136,768189	92,766	1,806

Como el CV = 1.805 %, es menor al 2%, por lo tanto la linealidad es representativa.

7.1.5.2.3. Comparación de rectas de regresión.

Los resultados de los cálculos para la comparación de las rectas de regresión del sistema y del método se presentan en el anexo 69.

CUADRO 89. Resultados del ANOVA para la comparación de la linealidad del sistema y del método, Validación del método de análisis cuantitativo

	g/n	g/d	F_{exp}	F_{tab}
Modelo	2	26	-4,326E+25	3,369
Pendiente	1	26	-4,326E+25	4,225
Ordenadas	1	27	-4,492E+25	4,210

Los resultados del ANOVA (Cuadro 89) demuestra (con un 95% de confianza) que no existe diferencia estadísticamente significativa ($F_{exp} < F_{tab}$) entre las rectas de regresión del sistema y del método, por lo cual se puede afirmar que la matriz no tiene efecto aditivo ni multiplicativo sobre la respuesta (área), es decir, la matriz (mezcla de excipientes de formulación) no interfiere de ninguna manera en la cuantificación del principio activo.

7.1.5.3. Determinación de la Precisión.

Los resultados obtenidos en la determinación de la repetibilidad del sistema instrumental se muestra en el cuadro 90, los resultados de la determinación de la repetibilidad del método se muestran en el cuadro 91 y los resultados de la precisión intermedia se muestra en el cuadro 92.

CUADRO 90. Resultados de la determinación de repetibilidad del sistema instrumental, validación del método de análisis cuantitativo

500 ug/ml (50%)		1000 ug/ml (100%)		1500 ug/ml (150%)	
Absorbancia 210 nm		Absorbancia a 210 nm		Absorbancia a 210 nm	
2561852	2561088	5031993	5166632	7496801	7531032
2492601	2562113	5053120	5140501	7518488	7411674
2528125	2556052	5085425	5169384	7545356	7514460
2515739	2576005	5112374	5172180	7401781	7432069
2548180	2566196	5083428	5162561	7529575	7460680
Promedio	2546795,1	Promedio	5117759,8	Promedio	7484191,6
S=	26316,26254	S=	51990,26	S=	53297,9529
CV (%) =	1,033308983	CV (%) =	1,01587925	CV (%) =	0,71214041

Ninguno de los coeficientes de variación (cuadro 89), en el rango de 500 ug/ml - 1500 ug/ml, es superior al máximo permitido =1.37%, el máximo coeficiente de variación (como era de esperarse) correspondiente a la concentración inferior.

Por los resultados obtenidos se considera que el método de análisis presenta una repetibilidad del sistema instrumental aceptable.

CUADRO 91. Resultados de la determinación de repetibilidad del método, validación del método de análisis cuantitativo

500 ug/ml (50%) Área a λ 210 nm		1000 ug/ml (100%) Área a λ 210 nm		1500 ug/ml (150%) Área a λ 210 nm	
2574272	2613371	4821824	4916509	7611989	7569286
2639193	2614259	4807972	4914111	7782180	7566398
2717377	2625662	4923770	4927481	7676090	7772448
Promedio	2630689	Promedio	4885277,83	Promedio	7663065,17
s=	47676,27083	s=	54903,6834	s=	97026,2254
CV (%) =	1,812311179	CV (%) =	1,12386	CV (%) =	1,26615425
LCI	2678365,271		4940181,52		7760091,39
LCS	2583012,729		4830374,15		7566038,94
NºReplicas	1		1		1

Para el rango de concentración en estudio los coeficientes de variación (**cuadro 91**) no son mayores al máximo establecido =1.94%, además el cálculo del número mínimo de replicas necesario, da como resultado de este en todo el rango de concentraciones, una sola replica para el análisis de rutina, lo cual confirma una buena repetibilidad del método.

CUADRO 92. Resultados de la determinación de precisión intermedia, validación del método de análisis cuantitativo

Analista	Area Detección a 210 nm								
	500 ug/ml			1000 ug/ml			1500 ug/ml		
	2556808,67	2656264,33	2585311,33	5027493	5070035,33	5069468	7750894	7680246	7518488
Analista X	2527462	2630039	2570784	5080202,33	5136393,33	5130475,5	7771482	7818211	7545356
	2567846,67	2662621,67	2588127,33	4986472,67	5385518,33	5134525	7709535	7529575	7401781
	2721497	2705141,5	2737275	5002741	5011204,33	5050525,67	7119975	7466093,33	7545092
Analista Y	2636609,5	2653958,5	2658176	5229150	5034151,67	4924174,5	7323759,67	7665515,33	7672457
	2758358,5	2638923	2605735	4929199,67	5182780,33	5004984	7486356,33	7624573	7786155,5
Promedio =		2636718,83		Promedio =	5077194,15		Promedio =	7578851,31	
s =		65085,54		s =	111868,39		s =	179753,283	
CV =		2,468		CV =	2,203		CV =	2,372	
2*CV método =		3,624		2*CV método =	2,248		2*CV método =	2,532	

Ninguno de los coeficientes de variación del ensayo de precisión intermedia (**cuadro 92**) en el rango de trabajo establecido es superior al doble del coeficiente de variación de repetibilidad del método. .Por lo cual podemos asegurar que la variabilidad de los resultados de análisis por cambios normales y esperados de laboratorio (analista y día de análisis) no son significativos en el rango de trabajo establecido para el método de análisis desarrollado.

7.1.5.4. Determinación de la Exactitud.

Los resultados originales obtenidos en los ensayos de exactitud se muestran en el anexo 70. Los resultados de los cálculos experimentales hallados, se muestran en el anexo 71, además este mismo anexo demuestra (con un 95% de confianza) la homogeneidad de varianzas ($G_{exp} < G_{tab}$).

Los resultados del cálculo de recuperación media, así como los resultados de la prueba de hipótesis se muestran en el cuadro 93.

CUADRO 93. Cálculo de la recuperación media y resultados de la prueba de hipótesis para la exactitud, validación del método de análisis cuantitativo

Respuesta de la Muestra (Absorbancia a 210 nm)				
Nivel	Replica 1	Replica 2	Replica 3	S2
500 ug/ml	98,661	98,915	96,028	1,599
1000 ug/ml	99,371	100,691	100,968	0,853
1500 ug/ml	101,074	100,184	100,759	0,451
Promedio =	99,628		s=	1,623
$T_{exp} =$	0,684		CV =	1,629
$T_{tab} =$	2,306			

Como $t_{exp} < t_{tab}$, entonces se acepta la hipótesis nula (H_0), lo cual demuestra (con un 95% de confianza) que no existe diferencia estadísticamente significativa entre la recuperación media y el teórico (100%) en el rango de trabajo en estudio, por lo tanto se concluye que el método es suficientemente exacto para usarlo en determinaciones de cuantificación del principio activo.

7.1.5.5. Límite de detección (LD) y límite de cuantificación (LC).

Para la determinación del LD y LC se realizan análisis del principio activo basado en el método de extrapolación de la recta del calibrado a concentración cero, donde se emplean concentraciones bajas del analito (10, 20 y 40 ug/ml) por triplicado los resultados de este análisis se muestran en el anexo 72.

La determinación de la señal-ruido (Y_{bl}) se la realiza a partir de la regresión lineal realizada con los datos a concentraciones bajas, los resultados de regresión se muestran a continuación.

Parámetros de regresión	
b=	4182,323
a=	16897
r=	0,999
r ² =	0,998

Y_{bl} es igual a la ordenada al origen (a) de la recta de regresión obtenida a bajas concentraciones, entonces Y_{bl}=16897. Para la determinación de la desviación estándar de la señal proporcionada por el ruido (S_{bl}) se debe construir la recta calculada tomando como eje de ordenadas las desviaciones estándar de las respuestas y como eje de abscisas las concentraciones estudiadas. De esta manera se obtiene los siguientes datos de la regresión lineal.

Parámetros para S _{bl}	
b =	-14,182
a =	1141,322
r =	-0,487
r ² =	0,237
S _{bl} =	1141,321

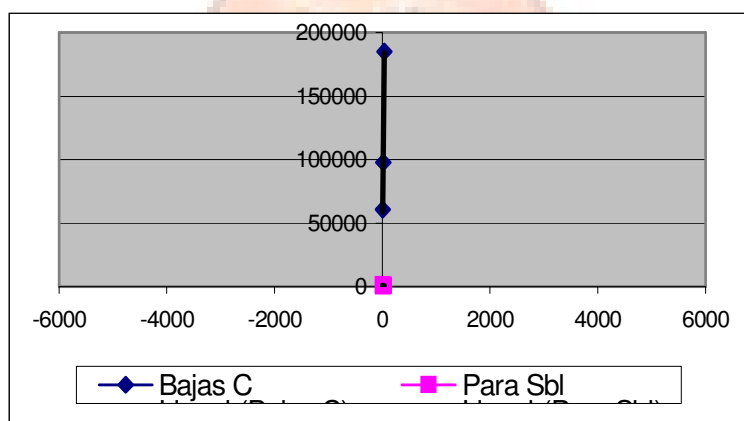
S_{bl} es igual a la ordenada al origen (a) obtenida para las desviaciones estándar, entonces S_{bl}=1141.

El cálculo del límite de detección y del límite de cuantificación muestra los siguientes resultados

$$LD = 2,805$$

$$LC = 3,908$$

GRAFICO 30. Gráfico de regresión lineal para la determinación del límite de detección y del Límite de cuantificación, y validación del método de análisis cuantitativo



7.2. Resumen de resultados y discusión.

El resumen de resultados de validación se muestra en el cuadro 94.

El método analítico desarrollado para la cuantificación del principio activo, cumple con los requisitos de validación estudiados, lo cual demuestra que los resultados que aportan dicho método de análisis son confiables y seguros, pudiendo usarse tanto en determinaciones de rutina como para estudios de estabilidad (ya que es selectivo frente a los excipientes de la formula)

CUADRO 94. Resumen de resultados de validación del método de análisis cuantitativo

Pruebas realizadas	Criterios de Aceptación	Resultados	Cumple
Linealidad del sistema			
*Prueba de hipótesis para "r"	$t_{exp} > t_{(\alpha=0.05; n-2)} = 2.160$	$t_{exp} = 51,112$	Si (X) No ()
*Prueba de hipótesis para la pendiente (b)	$t_{exp} > t_{(\alpha=0.05; n-2)} = 2.160$	$t_{exp} = 51,112$	Si (X) No ()
*Prueba de hipótesis para la ordenada al origen (a)	$t_{exp} > t_{(\alpha=0.05; n-2)} = 2.160$	$t_{exp} = 0,790$	Si (X) No ()
*ANOVA	$G_{exp} < G_{(\alpha=0.05; k, n-1)} = 0.683$	$G_{exp} = 0,198$	Si (X) No ()
-Correlación representativa			
-Ajuste de los datos a la recta	$F1_{exp} > F_{(\alpha=0.05; 3-10)} = 4,667$	$F1_{tab} = 2612,512$	Si (X) No ()
*Prueba de linealidad basado en f	$F2_{exp} < F_{(\alpha=0.05; 3-10)} = 3,7082$	$F2_{tab} = 0.393$	Si (X) No ()
	$CV < 5\%$	$CV = 3,102\%$	Si (X) No ()
Linealidad del método			
*Prueba de hipótesis para "r"	$t_{exp} > t_{(\alpha=0.05; n-2)} = 2.160$	$t_{exp} = 99,116$	Si (X) No ()
*Prueba de hipótesis para la pendiente (b)	$t_{exp} > t_{(\alpha=0.05; n-2)} = 2.160$	$t_{exp} = 99,116$	Si (X) No ()
*Prueba de hipótesis para la ordenada al origen (a)	$t_{exp} > t_{(\alpha=0.05; n-2)} = 2.160$	$t_{exp} = 1,6406$	Si (X) No ()
*Comparación de Varianzas	$G_{exp} < G_{(\alpha=0.05; k, n-1)} = 0.683$	$G_{exp} = 0,2088$	Si (X) No ()
*ANOVA			
-Correlación representativa			
-Ajuste de los datos a la recta	$F1_{exp} > F_{(\alpha=0.05; 3-10)} = 4,667$	$F1_{tab} = 9824,15$	Si (X) No ()
*Prueba de linealidad basado en f	$F2_{exp} < F_{(\alpha=0.05; 3-10)} = 3,708$	$F2_{tab} = 0.723$	Si (X) No ()
	$CV < 5\%$	$CV = 1,805\%$	Si (X) No ()
Comparación de linealidad del sistema y del método			
* Modelos	$F_{exp} < F_{(\alpha=0.05; 3-10)} = 3,369$	$F_{exp} = -4.326 E+25$	Si (X) No ()
* Pendiente	$F_{exp} < F_{(\alpha=0.05; 3-10)} = 4,225$	$F_{exp} = -4.326 E+25$	Si (X) No ()
*Ordenada al origen	$F_{exp} < F_{(\alpha=0.05; 3-10)} = 4,210$	$F_{exp} = -4.492 E+25$	Si (X) No ()
Precisión:			
*Repetibilidad del Sistema Instrumental			
500 µg/ml (50%)	$CV < 1.37\%$	$CV = 1,033\%$	Si (X) No ()
1000 µg/ml (100%)	$CV < 1.37\%$	$CV = 1,015\%$	Si (X) No ()
1500 µg/ml (150%)	$CV < 1.37\%$	$CV = 0,712\%$	Si (X) No ()
*Repetibilidad del Método			
500 ug/ml (50%)	$CV < 1.94\%$	$CV = 1,812\%$	Si (X) No ()
1000 ug/ml (100%)	$CV < 1.94\%$	$CV = 1,123\%$	Si (X) No ()
1500 ug/ml (150%)	$CV < 1.94\%$	$CV = 1,266\%$	Si (X) No ()
*Precisión Intermedia			
500 ug/ml (50%)	$CV < 2 \cdot CV \text{ Método} = 3,624$	$CV = 2,468\%$	Si (X) No ()
1000 ug/ml (100%)	$CV < 2 \cdot CV \text{ Método} = 2,248$	$CV = 2,203\%$	Si (X) No ()
1500 ug/ml (150%)	$CV < 2 \cdot CV \text{ Método} = 2,532$	$CV = 2,371\%$	Si (X) No ()
Exactitud			
*Homogeneidad de varianzas	$G_{exp} < G_{(\alpha=0.05; k, n-1)} = 0,870$	$G_{exp} = 0,733$	Si (X) No ()
*Prueba de hipótesis para la recuperación media	$t_{exp} < t_{(\alpha=0.05; n-1)} = 2.306$	$t_{exp} = 0.220$	Si (X) No ()
Limite de Detección			
	N/A	2.805 ug/ml	N/A
Limite de Cuantificación			
	N/A	3.908 ug/ml	N/A

CAPITULO V



CONCLUSIONES

1. Conclusiones Específicas:

1.1. Evaluación de las características fisicoquímicas y farmacotécnicas del principio activo.

Estos estudios nos permitieron obtener la información necesaria del principio activo que guía de manera segura a la evaluación de la necesidad de excipientes para obtener comprimidos que cumplan con el proceso de fabricación y con las características de calidad establecidas.

Las características desfavorables que presenta el principio activo son: Capacidad de flujo pobre (el cual podría influir en la uniformidad de peso y dosificación), los comprimidos de Hioscina-N- Butil Bromuro como materia prima no tienen la consistencia adecuada (valores de dureza muy bajo) y se destruyen con muy poca manipulación (friabilidad elevada), Estas razones expuestas predisponen a la utilización de auxiliares en la formulación, para llegar a obtener comprimidos con las mejores características para la forma farmacéutica en estudio.

1.2. Estudio de compatibilidad principio activo- excipiente.

Los resultados de los estudios realizados nos permiten seleccionar cualquiera de los excipientes empleados durante el estudio, ya que ninguno promueve la degradación del principio activo,

1.3. Estudio de formulación.

Los estudios de formulación diseñados para brindar información inicial de diagnóstico demuestran que si es posible realizar el proceso de fabricación por compresión directa.

La fórmula propicia lleva como excipientes: Lactosa anhidra, celulosa microcristalina (PH 101), croscarmelosa de sodio, y estearato de magnesio, que corresponde a la tercera fórmula de las ocho formulaciones desarrolladas, que cumple con los

requerimientos fisicoquímicos y farmacotécnicos (peso, dureza, disgregación) deseados,

1.4. Mejora del proceso de fabricación de comprimidos de Hioscina-N-Butil Bromuro por compresión directa.

Los estudios realizados nos permitieron desarrollar comprimidos de Hioscina –N-Butil Bromuro de 10mg por compresión directa que cumplen con características de calidad especificadas en la Farmacopea Británica 2007, sin la necesidad de recurrir a cantidades elevadas innecesarias de los excipientes.

El establecimiento de límites de control a partir de los lotes ensayo, buscan identificar desde un inicio (construyendo la calidad del producto) desviaciones del proceso de fabricación que puedan afectar a la calidad final de la forma farmacéutica, de esta manera se puede emplear un control estadístico del proceso real que ayude a controlar y mejorar el proceso industrial.

Además de esta conclusión, el producto obtenido por compresión directa cumple con las características farmacotécnicas y fisicoquímicas requeridas; el proceso de fabricación es muy sencillo, a costo relativamente bajo y con poco esfuerzo de equipos como de personal ver cuadro 95-96, a diferencia de la fórmula que se emplea actualmente en laboratorios “COFAR S.A.” cuadro 7, cuyo proceso de fabricación es por vía húmeda, que tiene como desventaja el incumplimiento de algunos parámetros farmacotécnicos como la dureza y disgregación se encuentran próxima al límite superior y se emplea mayor tiempo en la fabricación ver cuadro 95-96.

CUADRO 95. Comparación de los tiempos empleados en la preparación por vía húmeda y compresión directa

PROCESO OPERATIVO POR VIA HUMEDA

PROCESO	Nº PERSONAS	TIEMPO (MINUTOS)	Nº HORAS /HOMBRE
Pesada	1	60	1
Verificación QF	1	30	0,5
Mezcla (Total)	1	30	0,5
Preparación de la solución aglutinante	1	30	0,5
Granulado	1	60	1
Secado	1	180	3
Tamizado (Total)	1	30	0,5
Lubricación	1	30	0,5
Tableteado	1	18	0,3
TOTAL (Horas)			7,8
Costo (Bolivianos)			15,6

PROCESO OPERATIVO POR COMPRESIÓN DIRECTA

PROCESO	Nº PERSONAS	TIEMPO (MINUTOS)	Nº HORAS /HOMBRE
Pesada	1	30	0,5
Verificación QF	1	15	0,25
Mezcla (Total)	1	10	0,166666667
Preparación de la solución aglutinante	NA	NA	NA
Granulado	NA	NA	NA
Secado	NA	NA	NA
Tamizado (Total)	1	30	0,5
Lubricación	1	30	0,5
Tableteado	1	18	0,3
TOTAL (Horas)			2,216666667
Costo (Bolivianos)			4,433333333

CUADRO 96. Costos de materias primas para granulado húmedo y compresión directa

FORMULA POR VIA HUMEDA					
MATERIA PRIMA - EXCIPIENTES	UNIDAD DE MANEJO	CANTIDAD	PORCENTAJE	COSTO UNITARIO (Bolivianos)	COSTO TOTAL POR MATERIA PRIMA (Bolivianos)
Lauril sulfato de Sodio	g	6	0,96	0,04	0,25
Dioxido de Silicio Coloidal (Aerosil)	g	8,4	1,35	0,11	0,91
Etílico Alcohol	g	132	21,15	0,01	1,06
Almidon de Maíz	g	108	17,31	0,00	0,46
Polivinilpirrolidona (Kollidon 25)	g	3,42	0,55	0,21	0,70
Lactosa Anhidra	Kg	0,2676	0,04	52,70	14,10
Estearato de Magnesio	g	30	4,81	0,04	1,20
Material de recubrimiento (Opadry OY-s-7325)	g	36	5,77	0,75	26,90
Celulosa Microcristalina	g	240	38,46	0,04	8,42
Hioscina-N- Butil Bromuro	g	60	9,61	8,80	528,29
TOTAL		624,0876	100		
COSTO POR LOTE EN BOLIVIANOS					582,28

FORMULA POR COMPRESIÓN DIRECTA					
MATERIA PRIMA -EXCIPIENTES	UNIDAD DE MANEJO	CANTIDAD	PORCENTAJE	COSTO UNITARIO (Bolivianos)	COSTO TOTAL POR MATERIA PRIMA (Bolivianos)
Lactosa Anhidra	Kg	0,3384	0,09	52,70	17,83
Estearato de Magnesio	g	14,904	3,85	0,04	0,59
Material de recubrimiento (Opadry OY-s-7325)	g	36	9,30	0,75	26,90
Celulosa Microcristalina pH 101	g	275,88	71,26	0,04	9,68
Hioscina-N-Butil Bromuro	g	60	15,50	8,80	528,29
TOTAL		387,1224	100		
COSTO POR LOTE EN BOLIVIANOS					583,29

1.5. Desarrollo y validación de métodos analíticos.

La disponibilidad de los reactivos, equipos, etc, muchas veces restringe la utilización de los métodos analíticos oficiales descritos en las farmacopeas, lo cual no implica que no se pueda desarrollar un método analítico alternativo, siempre y cuando se demuestre su confiabilidad, practicabilidad y seguridad. En nuestro caso el método analítico desarrollado, tanto para el análisis cuantitativo como para las pruebas de uniformidad de contenido, son selectivos, presentan una respuesta lineal sin efecto

aditivo o multiplicativo de la matriz, es preciso y exacto. Una característica fundamental de este método analítico es que son selectivos frente a los excipientes de la formulación.

Otra ventaja del método analítico desarrollado es sencilla, fácil de reproducir, el tiempo de análisis es corto y su costo total resulta ser menor en comparación a los métodos especificados en la Farmacopea Británica 2007.

2. Conclusión General.

La utilización de una secuencia lógica en el desarrollo de la formulación de comprimidos y un diseño estadístico planificado de los estudios lleva a la obtención de una formulación de comprimidos de Hioscina-N-Butil Bromuro de 10mg que cumplieron en forma consistente y repetitiva con las especificaciones establecidas en cada uno de los lotes ensayo analizados, por lo tanto el proceso de fabricación por compresión directa cumple con los objetivos propuestos y con las características de calidad especificadas en la Farmacopea Británica 2007.

La calidad del producto obtenido se mantendrá dentro de los límites esperados mientras se mantenga los parámetros predeterminados y las especificaciones de los insumos empleados.

Con el proceso de compresión directa se mejoro el inconveniente que presenta este producto cuando es fabricado por vía húmeda ver cuadro 72.



CAPITULO VI



RECOMENDACIONES

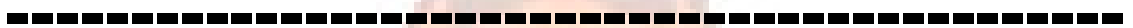
Las recomendaciones que se aporta son las siguientes.

Cada proceso de fabricación de formas farmacéuticas es particular y depende del personal, equipos instrumentos, materias primas y condiciones ambientales, etc, propias de cada laboratorio en la cual se puede encontrar la falta de reproducibilidad de los resultados en el momento de su utilización en otras condiciones, por lo tanto para asegurar un producto y resultados adecuado se recomienda realizar estudios de confirmación que demuestren suficiente evidencia de que el proceso brindara la calidad deseada.

Para elaborar lotes industriales, es de esperarse que muchas características del proceso de fabricación cambien, el asegurar la calidad adecuada del producto hacen necesario realizar estudios de escalonamiento convenientemente diseñados para obtener las mismas o mejores características obtenidas en este estudio. Los límites de control determinados a partir de los lotes ensayo resultan muy útiles para controlar y guiar de manera segura el proceso de escalonamiento del producto.



CAPITULO VII



BIBLIOGRAFÍA

1. A.E.F.I.: Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria, *Validación de Métodos Analíticos*, Madrid 1999.
2. American National Standard sampling procedures and tables for inspection by variables for percent no conforming, ans/asqc 7.19.-1993. Milwaukee, Wisconsin, American Society for quality control (ASQC) 1193.
3. ALVA BAZALAR N.: Tesis “*Evaluación del cambio de formulación y mejora del procedimiento de fabricación de tabletas de Hioscina-N-Butil Bromuro de 10 mg*”, Lima, 2002.
4. BP British Pharmacopoeia, version 5, Londres, CD-ROM-BP2K –2001
5. CONNERS S., GORDON L., KENNET. A., AMIDON VALENTIN J. STELLA.: *Chemical Stability of Pharmaceuticals*, segunda edición, 1946.
6. EUROPEAN DRUG MASTER FILE (EDMF).: Hyoscine Butil Bromide BP/Ph. Eur, Versión N°: AC/HBB/1.0/April,2006.
7. FLORES J.: *Farmacología Humana*, 3ed. Barcelona, Masson S.A.1997
8. GARCÍA MONTOYA.: Tesis Doctoral “*Optimización, validación y modelización de un proceso de fabricación de comprimidos, desarrollo de una aplicación interactivo multimedia*”, Barcelona 2001.
9. GUYTON, A.: *Tratado de fisiología Medica*, 8 ed. Madrid, MCGraw-Hill-Interamericana, 1991.
10. KAPLAN L; WOLF E.: “*Compression characteristics in table ting; Drug and Cosmetic Industry*” (5) 584-681, 1998.
11. KIBBE, A.: *Hand Book of Pharmaceutical Excipients*, 3 Ed, Londres, pharmaceutical press, 2000.
12. KOHLI, D; SHAH. D.: *Drug Formulations Manual*, 2 Ed, Nuevo Delhi, Eastern Publishers, 1998.
13. LAWSON; J; COL.: *Estrategias experimentales para el Mejoramiento de la Calidad en la Industria*, México D.F., Iberoamerica S.A. de CV, 1992.
14. LITTER, M.: *Compendio de farmacología*, 4 ed., Buenos Aires, El Ateneo, 1995.
15. MARTINDALE: *The extra Pharmacopoeia*, Twenty-sixth edition, Londres, Norman Wblacow, 1972

16. MILLER, JC, MILLER, JN.: *Estadística para Química Analítica*, 2ª ed, Wilmington, Delaware ADDISON-Wesley Iberoamerican, S.A. 1993.
17. OMS, 34 informe, *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas*, Ginebra, Centro de documentación OMS, 1996.
18. Quantitative analysis of drugs in pharmaceutical formulations, 2ª Edid, Dr.P.D Seth, pag.128-129).
19. R.F.E. Real Farmacopea Española, 2ª ed, Madrid Ministerio de Salud y Consumo, 2003.
20. REMINGTON,: *Farmacología*, 17 edición, edit. Panamericana, 1987, p1525.
21. PORTILLA, M.: *Control Estadístico de Procesos*, Material de apoyo en la asignatura técnica estadísticas de control de la producción. Curso 2004-2005, Universidad Politécnica de Cataluña.
22. SALAZAR MACIAN, R.: *Gestión de Calidad en el Desarrollo y Fabricación Industrial de Medicamentos*, Tomo 1, Barcelona Romargraf, S.A. 2001.
23. THE MERCK INDEX, Thenth Edition, New Jersey, Merck&Co, Inc. Rahway, 1983.
24. TRILLO, C.F.: *Tratado de Farmacia galénica*, 1993.
25. U.O.C. Universidad Oberta de Cataluña, *Manual de Minitab*, Cataluña, Secretaria de Estado de Educación y Universidades, WWW, UOC, Educ.
26. U.S.P. United Stated of Pharmacopoeia XXVIII, NF 23, Canada, Webcom, Limited 2005.
27. VILA, J.: *Tecnología Farmacéutica*, Vol.1; Madrid, Editorial síntesis, 2001.



CAPITULO VIII



ANEXOS

**ANEXO 1. Principales Características de
Lactosa Anhidra – Lactosa Monohidrato
(Kibbe; 2000 p.528)**

Sinónimos:

Lactochem
Microtose
Pharmattose
tablettose

Nombre químico y numero de registro:

O-B-D-galactopiranosil-(1→4)-alfa-D-glucopiranososa anhidra(63-42-3)

O-B-D-galactopiranosil-(1→4)-alfa-D-glucopiranososa monohidrato(63-42-3)

Formula empirica y Peso molecular:

Excipiente	Formula Empírica	Peso Molecular
Lactosa Anhidra	$C_{12}H_{22}O_{11}$	342.30 g/mol
Lactosa Monohidrato	$C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$	360.31 g/mol

Categoría funcional: Se lo emplea como Agente diluyente de comprimidos y cápsulas.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: Se usa la lactosa ampliamente como un relleno o diluyente en los comprimidos, las cápsulas, y a una magnitud más limitada en los productos liofilizados y fórmulas de alimento de infante.

Las variedades de lactosa están comercialmente disponibles tienen las propiedades físicas diferentes tal, una distribución de tamaño de partícula y características de flujo, esto permite la selección del material más conveniente para una aplicación de la partícula

Las diferentes variedades de lactosa son usadas en la preparación de comprimidos por granulación húmeda, por presentar partículas finas que permite una mezcla adecuada con los demás excipientes empleados en la formulación para comprimidos.

Hoy muchas variedades de lactosa están comercialmente disponibles, como la alfa-lactosa anhidra, alfa-lactosa monohidrato y en menor magnitud las beta-lactosa anhidra.

Generalmente la calidad de lactosa elegida es dependiente de la forma de dosificación que se desarrolla, así en la compresión directa se usa a menudo cuando se emplea cantidades mínimas de principio activo, y lo cual permite obtener comprimidos sin granular.

En compresión directa pueden mezclarse diferentes calidades de lactosa con celulosa microcristalina, almidón y un 0.5% de estearato de magnesio como lubricante. En la compresión directa el empleo de lactosa monohidrato presentan una fuerza de ruptura mucho mayor que al emplear lactosa normal. La lactosa se emplea en concentraciones de 65-85%. La lactosa spray dried puede emplearse sustituyendo al almidón pregelatinizado

Descripción: Polvo blanco cristalino, inodoro, ligeramente dulce, la alfa-lactosa es aproximadamente 15% tan dulce como la sacarosa, mientras que la beta-lactosa es más dulce que la forma alfa.

Varias formas de lactosa están comercialmente disponibles, la alfa lactosa anhidra, alfa lactosa monohidrato y en menor grado la beta lactosa anhidra que típicamente contiene 70% de beta lactosa anhidra y 30% de alfa lactosa. El pharmatose contiene cantidades mayores de beta-lactosa, la alfa-lactosa también puede contener cantidades pequeñas de la forma beta.

Propiedades típicas:

- Angulo de reposo = Realizar la tabla
- Densidad

:

1.540 para la alfa-lactosa anhidra.

1.589 para la beta-lactosa anhidra.

- Densidad aparente = 0.619 g/cm³
- Densidad apisonada = 0.935 g /cm³
- Densidad verdadera:
 - 1.552 para alfa-lactosa monohidrato
 - 1.552 para la beta lactosa
- Flujo
 - 3.9 g / s
 - 4.1 g / s (Spray)
- Higroscopicidad: La lactosa monohidrato es estable al aire, pero es sensible a la humedad debido a que la forma amorfa puede convertirse en monohidrato, por ese motivo es conveniente conservarlo en ambientes secos.
- Punto de fusión:
 - 201-202 °C para la alfa lactosa-monohidrato.
 - 223 °C para la alfa lactosa anhidra.
 - 252.2 °C para la beta lactosa anhidra..
- Contenido de Humedad: La lactosa anhidra contiene 1% w/w de agua, la lactosa monohidrato contiene aproximadamente 5% w/w de agua de cristalización, y normalmente debe encontrarse entre 4.5-5.5% w/w..Ver tabla 1
- Osmolaridad: Es isoosmol en una solución acuosa al 9.75%
- Rotación específica = (alfa) D-20 +57.8° a +55.5° para la lactosa anhidra , en una solución acuosa al 10%.
- Rotación específica = (alfa) D20, +52° a + 52.6° para la lactosa monohidrato en una solución acuosa al 10w/v. La lactosa exhibe mutarrotación en una mezcla que contiene 62% de beta-lactosa y 38% de alfa-lactosa es obtenida instantáneamente o por la adición de amonio.
- Superficie de área específica:
 - 0.24 - 0.25m²/g para la lactosa, regular
 - 0.55 - 0.56m²/g para la lactosa
- Solubilidad: Prácticamente insoluble en etanol, éter, cloroformo, es soluble en agua en una proporción de 1 en 4.53
 - 1 en 3.14 a 40° C
 - 1 en 2.04 a 50° C
 - 1 en 1.68 a 60° C
 - 1 en 1.07 a 80° C

Estabilidad y condiciones de almacenamiento: Bajo las condiciones húmedas (80% de humedad relativa), la lactosa puede desarrollar un colorido castaño. la reacción va acelerándose por las condiciones de calor y humedad. La pureza de la lactosa puede variar y la variación de color resulta ser importante, particularmente en los comprimidos de color blanco. La estabilidad de color de varias lactosas, también de soluciones saturadas de beta-lactosa pueden presentar precipitado de cristales de alfa lactosa y son soluciones en pie de mostrar mutarrotación. Debe conservarse la lactosa en recipientes bien cerrados y en ambientes secos

Incompatibilidades: Es probable que ocurra la reacción entre la lactosa y compuestos amino primarios presentando una coloración castaño y ocurre mas con la forma amorfa de la lactosa blanca cristalina.

La lactosa spray dried que contiene 10% de lactosa amorfa sufre un decoloración, La reacción puede acelerar si es catalizada por lubricantes alcalino dando lugar a una coloración bronceada. La lactosa también puede desarrollar una coloración amarillo castaño en ausencia de aminos. La lactosa spray dried puede desarrollar una coloración café debido a la formación de 5-hidroximetil-2 furfural.

La lactosa es incompatible con aminoácidos, aminofilina, y anfetaminas.

ANEXO 2. Principales Características de
Almidón Pregelatinizado
(Kibbe; 2000 p.528)

Sinónimos:

El almidón de directa compresión
 Instartarch
 Lycatab PGS
 Farma gel
 Pregel
 Almidon 1500

Nombre químico y numero de registro: Almidón Pregelatinizado(9005-25-8)

Formula empirica y peso molecular: $(C_6H_{10}O_5)_n$ donde $n = 300-1000$

El almidón pregelatinizado, ha sido química y mecánicamente procesado por la ruptura de todos o parte de los gránulos de almidón. Típicamente el almidón pregelatinizado contiene 5% de amilosa libre, 15% de amilopectina libre y 80% almidón de almidón modificado.

Categoría funcional: Se emplea como diluyente en cápsulas, desintegrante de comprimidos y cápsulas, aglutinante para comprimidos

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: El almidón pregelatinizado es una modificación del almidón es usado como excipiente especialmente en formas de dosificación sólidas, donde es utilizado como aglutinante, diluyente, y desintegrante.

En comparación con el almidón, el almidón pregelatinizado puede producir un mejor flujo y características de compresión por tal motivo es empleado en los procesos de compresión seca.

El almidón pregelatinizado puede emplearse como agente lubricante, cuando se emplea con otros excipientes es necesario adicionar un lubricante a la formulación. Aunque el estearato de magnesio al 0.25% w / w, normalmente se usa para este propósito, concentraciones mayores puede presentar efectos adversos en la disolución y dureza.

Descripción: El almidón pregelatinizado es un polvo fino blanco o polvo blanquecino, inodoro y de sabor característico. La examinación del almidón pregelatinizado en agua fría, bajo un microscopio polarizado, no revela la presencia de gránulos en forma de cruz de malta.

Examinado las muestras suspendida en glicerina, las formas características que se obtienen depende del proceso de secado durante la manufactura. Ej. formas cortas, gruesas e irregulares, o en forma de platos delgados.

Propiedades típicas:

- Acidez / alcalinidad : pH 4.5 – 7.0 (solución acuosa al 10%)
- Angulo de reposo: 40.7%
- Densidad aparente: 0.586 g / cm³
- Densidad compactada: 0.879 g / cm³
- Densidad verdadera: 1.516 g / cm³
- Flujo: 18 – 23%(Compresión de carr)
- Distribución del tamaño de partículas: 30 –150 μ m, diámetro medio 52 μ m. No mas del 90% es retenida en una malla " 100 (149 μ m) y no menos del 0.5% es retenida en una malla " 40 (420 μ m).
- Solubilidad: Prácticamente insoluble en solventes orgánicos, ligeramente soluble en agua fría dependiendo del grado de pregelatinización. Las pastas pueden ser formadas mezclando el almidón pregelatinizando en agua fría. La solubilidad parcial del almidón pregelatinizado en agua fría es del 10% a 20 %.
- Área superficial específica: 0.26 m²/g (colorcon 0.18 – 0.28 m²/g)
- Viscosidad: 8-10 mPas 8 8-10 cP de una solución acuosa al 2% a 25°C

Estabilidad y condiciones de almacenamiento: El almidón pregelatinizado es estable, es un material higroscópico, debe conservarse en envase bien cerrado en ambientes seco.

Incompatibilidades: No reporta

ANEXO 3. Principales Características de Avicel (101-102)
(Kibbe; 2000 p.102)

Sinónimos:

Avicel
Celulosa Gel
E460
Emcocel
Fibrocel
Tabulose
Vivaces

Nombre químico y número de registro: Celulosa(9004-34-6)

Formula empírica y peso molecular (C₆H₁₀O₅)_n donde n=220, peso molecular aproximado 36000

Categoría funcional: Absorbente, agente suspensor, diluyente en cápsulas y comprimidos, disgregante de comprimidos.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: Es ampliamente utilizado, principalmente como diluyente de comprimidos orales, es usado tanto en procesos de granulación húmeda como en comprensión directa. Además de estas propiedades también tiene propiedades lubricantes y disgregantes.

Uso	Concentración (%)
Absorbente	20-90
Anti-adherente	5-20
Cápsula(Diluyente)	20-90
Desintegrante de comprimidos	5-15
Comprimidos(Diluyente)	20-90

Descripción: La celulosa microcristalina es obtenida por modificación parcial de celulosa depolimerizada, polvo blanco inodoro, insípido, cristalino, compuesto por partículas porosas, esta disponible comercialmente en diversos tamaños de partículas y grados de humedad, con diferentes propiedades y aplicaciones.

Propiedades típicas: Las diferentes marcas comerciales presentan diferentes características, algunas se muestran a continuación.

- Angulo de reposo = 34.4° (Emcocel 90M).
- Densidad Aparente = 0.337 g/cm³; 0.32 g/cm³ (Avicel PH-101); 0.29g/cm³ (Emcocel 90M).
- Densidad compactada = 0.478g/ cm³; 0.45g/ cm³(Avicel PH-101).
- Acidez / alcalinidad : pH 4.5 – 7.0 (solución acuosa al 10%); 0.35g/ cm³ (Emcocel 90M).
- Densidad Verdadera = 1.512-1.668 g/ cm³.
- Punto de fusión = 260°C - 270°C.
- Contenido de Humedad = Típicamente menor del 5% p/p, sin embargo , diferentes grados pueden tener una diferente cantidad de agua, es higroscópica.
- Distribución de tamaño de particular = Típicamente la media de tamaño de partícula es 20-200 um, diferentes grados pueden tener una diferente media de tamaño de partícula.
- Solubilidad = Ligeramente soluble en solución de NaOH al 5% p/p. Prácticamente insoluble en agua , acidos diluidos y otros solventes orgánicos.
- Área superficial específica = 1.06-1.12 m²/g (Avicel PH-101),1.21-1.30 m²/g(Avicel PH-102); 0.78-1.18 m²/g(Avicel PH-200).

Propiedades de algunos grados de Celulosa Microcristalina

Grado	Media nominal de tamaño de partícula (um)	Análisis de Tamaño de partículas		
		Tamaño de Malla	Cantidad retenida(%)	Contenido de Humedad (%)
Avicel PH-101	50	60	< 1	< 50
		200	< 30	
Avicel PH-102	100	60	< 8.0	< 5.0
		200	< 45.0	

Estabilidad y condiciones de almacenamiento: Es estable, aunque es un material higroscópico, el material a granel debe guardarse en recipientes bien cerrados en un lugar fresco. El almidón pregelatinizado es estable, es un material higroscópico, debe conservarse en envase bien cerrado en ambientes seco.

Incompatibilidades: Incompatible con agentes oxidantes fuertes.

**ANEXO 4. Principales Características del Estearato de Magnesio
(Kibbe; 2000 p.305)**

Sinónimos:

Octadecanoato de magnesio
Sal de ácido esteárico de magnesio
Ácido octadecanoico
Sal de magnesio

Nombre químico y numero de registro: Sal de ácido octadecanoico de magnesio (557-04-0).

Formula empirica y Peso molecular: $C_{36}H_{70}O_4Mg$ y su peso molecular es 591.34 g/mol.

Categoría funcional: Se lo emplea como Agente lubricante de comprimidos y cápsulas.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: Es muy empleado en cosmética, alimentos y formulaciones farmacéuticas, es usada primeramente como lubricante de comprimidos y cápsulas en una concentración comprendida entre 0.2%-5.0%.

Descripción: Polvo blanco fino impalpable, olor característico a ácido esteárico. El polvo es grasiento al manipular

Propiedades típicas:

- Forma Cristalina = El estearato de magnesio altamente puro viene en forma de trihidrato, dihidrato y anhídrido.
- Densidad aparente = 0.159 g/cm^3
- Densidad apisonada = 0.286 g/cm^3
- Densidad verdadera = 1.092 g/cm^3
- Flujo = Tiene un flujo pobre
- Punto de fusión: $117-150^\circ\text{C}$ (muestras comerciales)
 $126-130^\circ\text{C}$ (estearato de magnesio altamente puro)
- Solubilidad = Prácticamente insoluble en etanol, etanol (95%) éter y agua; muy soluble en benceno caliente y alcohol caliente al 95%.
- Superficie de área específica = $1.6-14.8 \text{ m}^2/\text{g}$

Estabilidad y condiciones de almacenamiento: Es estable y debe conservarse en un recipiente cerrado que se encuentren en ambientes fresco y seco.

Incompatibilidades: Incompatible con ácidos y bases fuertes y algunas sales. Evitar mezclas de sales férricas con estearato de magnesio ya que pueden oxidarse. Evite el uso de estearato de magnesio en la fabricación de aspirina, algunas vitaminas.

ANEXO 5. Principales Características de Croscarmelosa de sodio (Acdisol)
(Kibbe; 2000 p. 160)

Sinónimos:

Ac-di-sol
Nymcel ZSX
Pharmacel XL
Primellore
Solutab

Nombre químico y número de registro: Celulosa éter carboximetil sodica, entrecruzada(74811-65-7).

Formula emperica y Peso molecular: Es un polímero entrecruzado de carboximetilcelulosa sodica.

Categoría funcional: Disgregante de cápsulas y comprimidos.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: Es usado en formulaciones farmacéuticas orales como disgregante para cápsulas, tabletas y gránulos.

En formulación de comprimidos puede ser usado en compresión directa y en proceso de granulación húmeda. Cuando es usada en la granulación húmeda es mejor adicionar en ambas fases granulación húmeda y seca (intra y extraparticular) para que su capacidad de hinchamiento sean mejor utilizadas.

Normalmente en compresión directa se usa a una concentración de 2%(p/p), en granulación húmeda se usa a una concentración del 3% (p/p).

Uso	Concentración (%)
Disgregante de cápsulas	10-25
Disgregante de comprimidos	05-5

Descripción: Polvo blanco inodoro.

Propiedades típicas: Las diferentes marcas comerciales presentan diferentes características, algunas se muestran a continuación.

- Densidad Aparente = 0.529 g/cm³ (Ac-di-sol)
- Densidad compactada = 0.819 g/cm³ (Ac-di-sol)
- Densidad Verdadera = 1.543 g/cm³
- Distribución de tamaño de particular = No mas del 2% es retenida en una malla # 200(737 um)y no mas del 10% es retenido en una malla # 325 (44.5 um) para Ac-di-sol.
- Solubilidad = Insoluble en agua aunque rápidamente se hincha a 4-8 veces el volumen original en contacto con agua.
- Área superficial especifica 0.81-0.83 m²/g.

Estabilidad y condiciones de almacenamiento: Es estable aunque es un material higroscópico. En formulaciones de comprimidos preparados por compresión directa muestra una diferencia no muy significativa en la disolución de principios activos después del almacenamiento de comprimidos a 30°C durante 14 meses. Debe almacenarse en recipientes bien cerrados en ambiente frio y seco.

Incompatibilidades: La eficacia disgregante puede disminuir ligeramente en formulación de comprimidos preparados por granulación humedad o por compresión directa, por la presencia de excipientes higroscópicos como el sorbitol. No es compatible con ácidos fuertes o con sales solubles de hierro y algunos otros metales como aluminio, mercurio y zinc.

No es compatible con ácidos fuertes Incompatible con agentes oxidantes fuertes.

**ANEXO 6. Principales Características de Dióxido de Silicio Coloidal (Aerosil)
(Kibbe; 2000 p. 143)**

Sinónimos:

Aerosil
Cab-O-sil
sílica coloidal
ácido silícico anhídrido
silicio anhídrido
dióxido de silicio humeado
Wacker HDK

Nombre químico y número de registro: Silica (7631-86-9)

Formula empírica y peso molecular: SiO₂ PM: 60.08

Categoría funcional: Absorbente, agente suspensor, desintegrante de tabletas, agente que incrementa la viscosidad.

El dióxido de silicio coloidal se usa ampliamente en cosmetología. El tamaño de la partícula pequeño y el área de la superficie específica grande le dan características de flujo deseables que se explotan para mejorar las propiedades de flujo de polvos secos en varios procesos de tableteado.

El dióxido de silicio coloidal es empleado en las emulsiones como agente tixotrópico, y agente suspensor de geles en las preparaciones semisólidos, el aumento de la viscosidad depende de la polaridad de los líquidos (los líquidos polares generalmente requieren una concentración mayor de dióxido de silicio que los líquidos no polares). La viscosidad es independiente de la temperatura, los cambios de pH pueden afectar la viscosidad.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas:

Uso	Concentración (%)
Aerosoles	0.5 – 2
Estabilizante de soluciones	1 – 5
Aglutinante	0.1-0.5
Agente suspensor	2-10

Descripción: El dióxido de silicio coloidal es un polvo fino amorfo blanco de partículas submicroscópicas con un tamaño de 15 nm.

Propiedades típicas:

- Acidez / alcalinidad: 3.5 – 4.4 (Dispersión acuosa al 4%)
- Densidad Aparente: 0.029 – 0.0423 g / cm³
- Flujo: 35.52 % (Compresión de carr)
- Distribución del tamaño de las partículas: 7-16 nm
- Índice de refracción: 1.46
- Solubilidad: Prácticamente insoluble en solventes orgánicos, agua y soluciones ácidas, excepto en ácido fluorhídrico, soluble en soluciones alcalinas calientes. El dióxido coloidal forma dispersiones coloidales.
- Área Superficial específica: 200-400 g / cm².

Varias calidades de dióxido de silicio coloidal están comercialmente disponibles que se produce modificando el proceso industrial.

Sin embargo el tamaño de las partículas, la superficie de las áreas y las densidades son afectadas, existen tres dióxido de silicio coloidal comercializadas: Aerosil, Cab-O-Sil, Wacker HDKL, se muestran en las tablas I. II. III

Tabla 1. Propiedades físicas del Aerosil

Grado	Superficie del área Especifica (m ² /g)	Densidad (g/cm ³)
130	130±25	0.05
130vs	130±25	0.12
200	200±25	0.05

200vs	200±25	0.12
300	300±30	0.05
380	380±30	0.05

Tabla II. Propiedades físicas del Cab-O-Sil

Grado	Superficie del área Especifica (m ² /g)	Densidad (g/cm ³)
LM-5	130±25	0.04
LM-50	150±25	0.04
M-5	200±25	0.04
H-5	325±25	0.04
LH-5	390±30	0.04
M-7D	200±30	0.10

Tabla III. Propiedades físicas de WackerHDK

Grado	Superficie del área Especifica (m ² /g)	Densidad (g/cm ³)
S13	125±15	0.05
V15	150±20	0.05
N20	200±30	0.04
T30	300±30	0.04
T40	400±40	0.04
H15	120±20	0.04
H20	170±30	0.04
H30	250±30	0.04
H2000	140±30	0.22
H2000/4	120±20	0.23
H3004	000±30	0.08
H2015EP	100±30	0.20
H2050EP	100±30	0.20

Estabilidad y condiciones de almacenamiento: El dióxido de silicio es higroscópico, absorbe cantidades grandes de agua .cuando se usa sistemas acuosos de pH 0-7.5 , aumenta la viscosidad. Sin embargo a un pH mayor a 7.5 la propiedad de viscosidad del dióxido de silicio se ve disminuida, y aun pH mayor a 10.7 esta propiedad se pierde completamente ya que el dióxido de silicio se disuelve para formar silicatos.

El polvo de dióxido de silicio debe conservarse en envases bien cerrados, y en ambientes secos.

Algunas cualidades de dióxido de silicio coloidal tienen tratamientos de la superficie hidrófobos que minimiza su higroscopicidad

Incompatibilidades: Es incompatible con preparaciones de dietilbestrol

**ANEXO 7. Principales Características de Povidona (Kollidon)
(Kibbe; 2000 p. 433)**

Sinónimos:

Kollidon
Plasdone
Poli(1-(2-oxo-))pirrodinil)etileno)polivido
Polivinilpirrolidona
PVP
1-vinil-2-pirrolidona polímero

Nombre químico y numero de registro: 1-etenil-2-pirrolidona homopolímero(9003-39-8)

Formula empirica y Peso molecular: (C₆H₉ON) peso molecular entre 2500- 3000000, la USP describe a la povidona como un polímero sintético constituido esencialmente de grupos lineales de 1-vinil-2-pirrolidona, el grado de polimerización da como resultado varios polímeros de diferente peso molecular. Se caracteriza por su viscosidad en soluciones acuosas expresada como un valor K que tiene un rango entre 10-120, el valor K es calculado usando la ecuación de Fikents.

$$\text{Log Z} = \frac{758K^2}{1+15Kc} + K \quad \text{Valor de K} = \text{RAIZ} \frac{300\text{clogz}+(c+15*\text{logz})+15}{0.15c + 0.003 c^2}$$

Donde z es la viscosidad relativa de la solución K es el valor de K* 10⁻³
y c es la concentración %(p/v) de la solución. El peso molecular de los diferentes grados de povidona se muestra a continuación.

Valor K	Peso Molecular Aproximado
12	2.500
15	8.000
17	10.000
25	30.000
30	50.000
60	400.000
90	1.000.000
120	3.000.000

Categoría funcional: Disgregante, ayuda a la disolución, agente suspensor, aglutinante de comprimidos

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas: Se usa principalmente en formas de dosificación sólida. En comprimidos se usa las soluciones de povidona como aglutinante en proceso de granulación húmeda, la povidona también se agrega como polvo en formas secas y en granulados in situ por adición de agua, alcohol o mezclas hidroalcohólicas. La povidona se usa como disgregante y para acelerar la velocidad de disolución de principios activos muy pocos solubles. También puede utilizarse las soluciones como agente de recubrimiento.

Adicionalmente la povidona se usa como agente suspensor, estabilizante o viscosante de varias formas tópicas, suspensiones y soluciones orales. La solubilidad de varios principios activos poco solubles puede ser aumentada mezclando con povidona. Especiales grados de povidona (libre de pirógenos) están disponibles y se usa en soluciones parenterales.

Uso	Concentración (%)
Portador de principios activos	10-25
Agente dispersable	>5
Gotas oftálmicas	2-10
Agente suspensor	>5
Aglutinante, diluyente o como agente de recubrimiento de comprimidos	0.5-5

Descripción: Polvo fino de color blanco o blanco cremoso inodoro o casi inodoro es un polvo higroscópico. Las povidonas con valor K igual o menor que 30 son de forma esférica, povidonas de valor K mayor a 90 tiene forma de platos.

Propiedades típicas:

- Acidez-Alcalinidad = pH= 3.0 – 7.0(solución acuosa al 5%p/v)
- Densidad Aparente = 0.409 g/cm³
- Densidad compactada = 0.508 g/cm³
- Densidad Verdadera = 1.180 g/cm³
- Higroscopicidad = Muy higroscópico, absorbe gran cantidad de humedad a bajas humedades relativas
- Punto de Fusión = 150° C
- Distribución de tamaño de particular = 90% > a 50 um ; 50% > 100 um; 5% > 200 um para Koliidon 25/30; 90% > a 200 um; 95% > a 250 um No mas del 2% es retenida en una malla # 200(737 um).
- Solubilidad = Libremente soluble en ácidos cloroformo, etanol, cetonas, metanol y agua prácticamente insoluble en éter, hidrocarburos y aceites minerales. En agua la concentración de una solución es limitada solamente por la viscosidad de la solución resultante que esta en función del valor K.
- Viscosidad = En soluciones acuosas la viscosidad depende de la concentración y el peso molecular del polímero empleado.

Estabilidad y condiciones de almacenamiento: La povidona oscurece al calentar a 150 ° C, con una reducción de la solubilidad acuosa. Es estable aun ciclo corto de exposición al calor entre 110° C-130° C. La esterilización con vapor de una solución acuosa no altera sus propiedades. Las soluciones acuosas son susceptibles de promover crecimiento microbiano y por consiguiente requiere la adición de conservantes adecuados. Puede almacenarse bajo condiciones normales sin sufrir descomposición o degradación sin embargo por ser un polvo higroscópico debe guardarse en recipientes herméticos en lugares frescos y secos.

Incompatibilidades: Es incompatible en solución con una gama amplia de sales inorgánicas, resinas naturales y sintéticas u otros químicos, forma aductos moleculares en solución con sulfatiazol, salicilato de sodio, ácido salisílico, fenobarbital, taninos y otros compuestos. La eficacia de alguno conservantes (timerosal) puede ser adversamente afectada por la formación de complejos con la povidona.

II. DISEÑO METODOLÓGICO:

ANEXO 8. Conversión de frecuencia acumuladas (expresadas en porcentaje) en unidades probit (Vila Jato , 2001, p. 87)

DECENA										
0	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
1	-	3.718	4.158	4.476	4.747	5.000	5.253	5.524	5.842	6.282
2	2.674	3.773	4.194	4.504	4.772	5.025	5.279	5.553	5.878	6.341
3	2.946	3.825	4.228	4.532	4.798	5.050	5.305	5.583	2.915	6.405
4	3.119	3.874	4.261	4.560	4.824	5.075	5.332	5.613	2.954	6.476
5	3.355	3.964	4.326	4.615	4.874	5.126	5.385	5.674	6.036	6.645
6	3.445	4.006	4.357	4.642	4.900	5.151	5.412	5.706	6.080	6.751
7	3.524	4.046	3.487	4.668	4.925	5.176	5.440	5.739	6.126	6.881
8	3.595	4.085	4.417	4.695	4.950	5.202	5.469	5.772	6.175	7.054
9	3.659	4.122	4.447	4.721	4.975	5.228	5.496	5.806	6.227	7.326

ANEXO 9. Composición de Mezclas del diseño experimental, estudio de compatibilidad principio activo - excipiente

MEZCLA N°1	Cant	MEZCLA N°2	Cant	MEZCLA N°3	Cant	MEZCLA N°4	Cant
Hioscina N-Butilbromuro	0,5g	Hioscina N-Butilbromuro	0,5g	Hioscina N-Butilbromuro	0,5g	Hioscina N-Butilbromuro	0,5g
Lactosa anhidra	4,7g	Lactosa Monohidrato	4,7g	Lactosa anhidra	4,7g	Lactosa Monohidrato	4,7g
Almidon 1500	4g	Almidon 1500	4g	Celulosa Microcristalina (Vivapur 101)	4g	Calulosa Microcristalina (Vivapur 101)	4g
Croscarmelosa de sodio (Acdisol)	0,5g	Croscarmelosa de sodio (Acdisol)	0,5g	Croscarmelosa de sodio (Acdisol)	0,5g	Croscarmelosa de sodio (Acdisol)	0,5g
Estearato de Magnesio	0,3g	Aerosil	0,3g	Estearato de Magnesio	0,3g	Estarato de Magnesio	0,3g
Total	10		10		10		10
MEZCLA N°5	Cant	MEZCLA N°6	Cant	MEZCLA N°7	Cant	MEZCLA N°8	Cant
Hioscina N-Butilbromuro	0,5g	Hioscina N-Butilbromuro	0,5g	Hioscina N-Butilbromuro	0,5g	Hioscina N-Butilbromuro	0,5g
Lactosa anhidra	4,7g	Lactosa Monohidrato	4,7g	Lactosa anhidra	4,7g	Lactosa Monohidrato	4,7g
Almidon 1500	4g	Almidon 1500	4g	Celulosa Microcristalina (Vivapur 101)	4g	Celulosa Microcristalina (Vivapur 101)	4g
Kollidon 30	0,5g	Kollidon 30	0,5g	Kollidon 30	0,5g	Kollidon 30	0,5g
Dioxido de silicio coloidal	0,3g	Estearato de Magnesio	0,3g	Estearato de Magnesio	0,3g	Dioxido de silicio coloidal	0,3g
TOTAL	10		10		10		10

ANEXO 10. Composición de mezclas del diseño experimental, estudios de formulación

MEZCLA N°1	Cant	MEZCLA N°2	Cant	MEZCLA N°3	Cant	MEZCLA N°4	Cant
Hioscina N-Butilbromuro	10g	Hioscina N-Butilbromuro	10g	Hioscina N-Butilbromuro	10g	Hioscina N-Butilbromuro	10g
Lactosa anhidra	56.4g	Lactosa Monohidrato	56.4g	Lactosa anhidra	56.4g	Lactosa Monohidrato	56.4g
Almidon 1500	45.98g	Almidon 1500	45.98g	Celulosa Microcristalina (Vivapur 101)	45.98g	Calulosa Microcristalina (Vivapur 101)	45.98g
Croscarmelosa de sodio (Acdisol)	6g	Croscarmelosa de sodio (Acdisol)	6g	Croscarmelosa de sodio (Acdisol)	6g	Croscarmelosa de sodio (Acdisol)	6g
Estearato de Magnesio	2.484g	Aerosil	2.484g	Estearato de Magnesio	2.484g	Estarato de Magnesio	2.484g
MEZCLA N°5	Cant	MEZCLA N°6	Cant	MEZCLA N°7	Cant	MEZCLA N°8	Cant
Hioscina N-Butilbromuro	10g	Hioscina N-Butilbromuro	10g	Hioscina N-Butilbromuro	10g	Hioscina N-Butilbromuro	10g
Lactosa anhidra	56.4g	Lactosa Monohidrato	56.4g	Lactosa anhidra	56.4g	Lactosa Monohidrato	56.4g
Almidon 1500	45.98g	Almidon 1500	45.98g	Celulosa Microcristalina (Vivapur 101)	45.98g	Celulosa Microcristalina (Vivapur 101)	45.98g
Kollidon 30	6g	Kollidon 30	6g	Kollidon 30	6g	Kollidon 30	6g
Dioxido de silicio coloidal	2.484g	Estearato de Magnesio	2.484g	Estearato de Magnesio	2.484g	Dioxido de silicio coloidal	2.484g

III. RESULTADOS Y DISCUSIONES:

ANEXO 11 Resultados de distribución de tamaño de partícula para la materia prima de Hioscina-N- Butil Bromuro, expresado en peso.

Luz de Malla	Tara(g)	Peso después del Tamizado			Cantidad retenida en cada tamiz (g)					
		Replica 1	Replica 2	Replica 3	Replica 1	Replica 2	Replica 3	Promedio	S	CV(%)
0	186	212	216	215	26	30	29	28,333333	2,08167	7,347056469
212	101	167,8	163	162	66,8	62	61	63,266667	3,10054	4,900744343
250	101	107	106,3	109,5	6	5,3	8,5	6,6	1,68226	25,4887937
300	101	102	103	102	1	2	1	1,3333333	0,57735	43,30127019
500	104	104,2	104,7	104,5	0,2	0,7	0,5	0,4666667	0,25166	53,92738882

ANEXO 12. Estructura de confusión del diseño estadístico experimental, estudios de compatibilidad principio activo-excipientes.

Exp	A	B	C	D	AxB	AxC	AxD	BxC	BxD	CxD
1	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
2	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-
3	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-
4	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+
5	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+
6	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-
7	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

ANEXO 13. Fotografías de las muestras antes y después de ser sometidas a condiciones extremas de almacenamiento (50° C por 8 semanas) Estudio de compatibilidad principio activo – excipiente

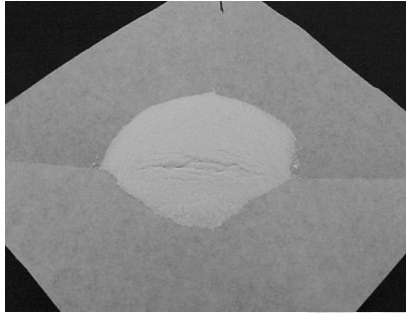
Mezcla de muestras originales



M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8
----	----	----	----	----	----	----	----

Mezclas después de 8 semanas

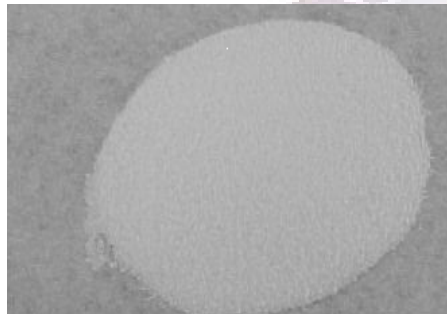
MEZCLA Nº 1



MEZCLA Nº 2



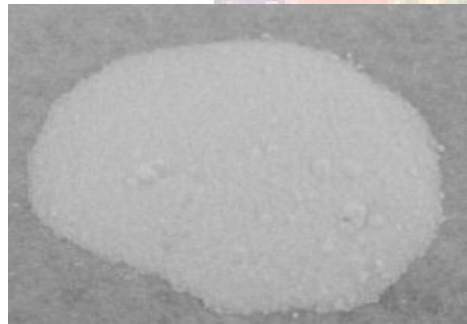
MEZCLA Nº 3



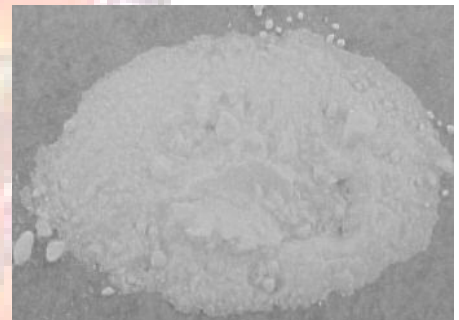
MEZCLA Nº 4



MEZCLA Nº 5



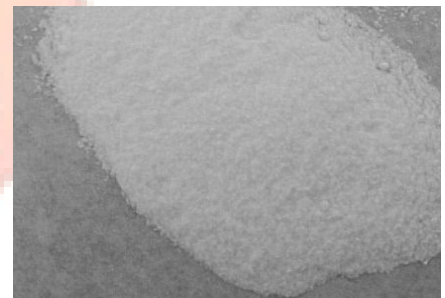
MEZCLA Nº 6



MEZCLA Nº 7



MEZCLA Nº 8



ANEXO 14. Estructura de Confusión del diseño estadístico experimental estudio de formulación.

Exp	A	B	C	D	AxB	AxC	AxD	BxC	BxD	CxD
1	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
2	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-
3	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-
4	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+
5	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+
6	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-
7	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

ANEXO 15. Resultados de uniformidad de peso

Estudio de Formulación.

Mezcla 1(Peso en gramos)				Mezcla 2(Peso en gramos)			
0,1268	0,1234	0,13	0,1258	0,1414	0,1361	0,1332	0,1284
0,1247	0,1255	0,1254	0,1227	0,1365	0,1385	0,1357	0,1262
0,1243	0,1238	0,1233	0,124	0,1281	0,127	0,1201	0,1367
0,1237	0,125	0,1246	0,1228	0,132	0,112	0,1231	0,1197
0,1276	0,1259	0,1269	0,1266	0,1126	0,1347	0,1334	0,106
Peso Promedio =		0,12514		Peso Promedio =		0,12807	
s=		0,0018222		s=		0,00977785	
Mezcla 3 (Peso en gramos)				Mezcla 4(Peso en gramos)			
0,1276	0,1246	0,1199	0,1234	0,1264	0,1215	0,1269	0,1252
0,1252	0,1228	0,1225	0,1223	0,1225	0,1223	0,1248	0,1258
0,1212	0,1214	0,1196	0,1201	0,1215	0,1259	0,1215	0,1252
0,1231	0,128	0,1217	0,1187	0,1246	0,126	0,1234	0,124
0,1237	0,1225	0,1221	0,1193	0,1227	0,1262	0,1242	0,1234
Peso Promedio =		0,122485		Peso Promedio =		0,1242	
s=		0,00251318		s=		0,00176635	
Mezcla 5(Peso en gramos)				Mezcla 6 (Peso en gramos)			
0,1096	0,1233	0,1278	0,1059	0,148	0,1189	0,1211	0,122
0,1227	0,1254	0,1242	0,1208	0,1203	0,1211	0,1176	0,1197
0,1245	0,1069	0,119	0,1203	0,1214	0,1195	0,1252	0,1202
0,1273	0,1147	0,1063	0,1249	0,1168	0,1187	0,1205	0,1215
0,1234	0,1256	0,1114	0,11	0,1173	0,1194	0,1278	0,1194
Peso Promedio =		0,1187		Peso Promedio =		0,12182	
s=		0,00761764		s=		0,00666449	
Mezcla 7 (Peso en gramos)				Mezcla 8 (Peso en gramos)			
0,1178	0,1251	0,1181	0,1246	0,1371	0,1194	0,119	0,1299
0,125	0,1171	0,1251	0,1223	0,1204	0,1208	0,1213	0,136
0,1205	0,1241	0,1195	0,1265	0,1186	0,1199	0,1192	0,1258
0,1181	0,1224	0,126	0,1242	0,1199	0,1392	0,1211	0,1205
0,1239	0,1251	0,124	0,1216	0,1196	0,1338	0,1235	0,1286
Peso Promedio =		0,12255		Peso Promedio =		0,12468	
s=		0,00301426		s=		0,00686483	

**ANEXO 16. Resultados de dureza de comprimidos
estudio de formulación.**

Dureza expresada en KgF								
Replica	Mezcla 1	Mezcla 2	Mezcla 3	Mezcla 4	Mezcla 5	Mezcla 6	Mezcla 7	Mezcla 8
1	1,2	5,3	4,7	6,7	0,3	1,2	5,9	3,2
2	1	5,9	4,6	5,1	1,5	1	5,8	4,8
3	0,9	4,6	5,4	4	2	1,8	6,3	3,9
4	1,2	4	5	6	0,7	1,6	5,5	3,5
5	1	4,7	5,2	6	0,4	1,9	4,4	4
6	0,9	4,2	3,7	4,6	2,4	2	5,8	3,8
7	1,2	3,8	3,7	4,9	2,3	2	7	2,6
8	0,6	2,7	4,4	4	0,5	2	4,7	3,6
9	0,9	5,4	6,1	6,3	0,2	1,2	6,1	3,5
10	1	4,4	5,4	4,2	0,8	1,4	5,9	3,5
Promedio	0,99	4,5	4,82	5,18	1,11	1,61	5,74	3,64
s	0,1852	0,9153	0,7627	1,0042	0,8595	0,3842	0,7471	0,5680
s ²	0,0343	0,8377	0,5817	1,0084	0,7387	0,1476	0,5582	0,3226
CV	18,716	20,340	15,824	19,386	77,434	23,867	13,016	15,605

**ANEXO 17. Resultados del tiempo de disgregación de los comprimidos
estudio de formulación.**

Tiempo de Disgregación (minutos)								
Replica	Mezcla 1	Mezcla 2	Mezcla 3	Mezcla 4	Mezcla 5	Mezcla 6	Mezcla 7	Mezcla 8
1	3,18	1,38	2,52	1,25	4,46	4,17	21,52	19
2	3,44	1,33	1,52	1,27	5,49	3,42	41,25	32,04
3	3,55	1,05	3,3	1,49	3,16	2,26	39,2	22,06
4	3,57	2,09	2,36	1,07	3,58	2,51	36,18	26,1
5	3,5	2,38	5,04	2,31	4,59	4,23	29,59	28,2
Promedio	3,448	1,646	2,948	1,478	4,256	3,318	33,548	25,48
s	0,1580	0,5616	1,3293	0,4883	0,9129	0,9138	8,0394	5,111
s ²	0,0249	0,3154	1,7671	0,2385	0,8335	0,8350	64,632	26,125

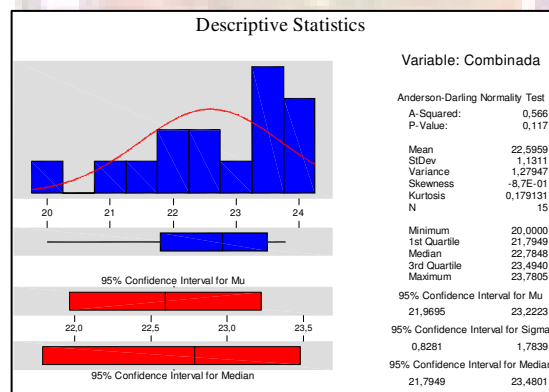
**ANEXO 18. Resultados del porcentaje de comprimidos defectuosos
estudio de formulación.**

	Mezcla 1	Mezcla 2	Mezcla 3	Mezcla 4	Mezcla 5	Mezcla 6	Mezcla 7	Mezcla 8
% Defectos	0,70520698	26,367508	53,24598	5,6759307	3,20158995	0,9878126	12,775542	4,38253936

ANEXO 19. Resultados iniciales de índice de compresibilidad (IC), lotes ensayo.

Replica	6209197 A	62,09197 B	62,09197 C
1	20	23,2704	22,3602
2	23,494	23,75	21,7949
3	23,4568	21,6561	22,4359
4	23,4568	21,1538	22,7848
5	23,7805	23,75	21,7949
Promedio =	22,83762	22,716	22,234
s =	1,5920	1,22571	0,43176
s ² =	2,5346	1,50238	0,18642
Ti ² =	13038,92	12900,48	12358,92
h =	3	ΣT =	338,9391
n =	5	ΣTi ² =	38298,33
N =	15	Suma Promedio	67,78782
G _{exp}	0,60013941	G _{tab}	0,7477

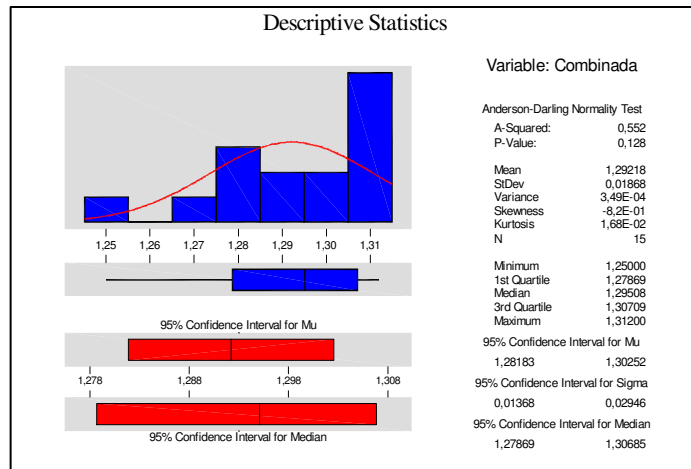
ANEXO 20. Análisis descriptivo de la combinación de resultados de índice de compresibilidad (IC), lotes ensayo.



ANEXO 21. Resultados iniciales de proporción de Hausner (PH), lotes ensayo

Replica	6209197 A	62,09197 B	62,09197 C
1	1,25	1,303279	1,288
2	1,307087	1,311475	1,278689
3	1,306452	1,276423	1,289256
4	1,306452	1,268293	1,295082
5	1,312	1,311475	1,278689
Promedio =	1,2963982	1,294189	1,2859432
s =	0,0260414	0,02041123	0,0071409
s ² =	0,00067815	0,00041662	5,0992E-05
h =	3	ΣT	19,382652
n =	5	ΣTi ²	125,230584
N =	15		
G _{exp}	0,59187906	G _{tab}	0,7477

ANEXO 22. Análisis descriptivo de la combinación de resultados de proporción de Hausner (PH), lotes ensayo

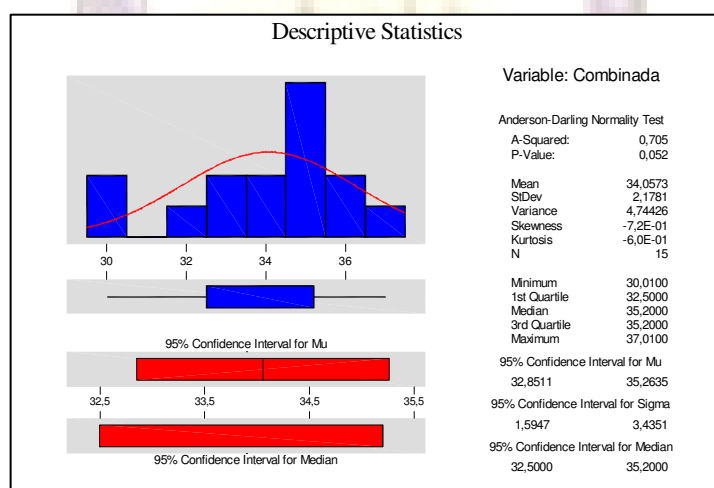


ANEXO 23. Resultados iniciales de ángulo de reposo, lotes ensayo.

Lote: 6209197 A				
Replica	Diámetro (cm)	Altura (cm)	Angulo (rad)	Angulo (grad)
1	12	8,1	0,6321	36,22
2	12	7,5	0,6143	35,2
3	12	7	0,5237	30,01
4	12	7,3	0,5672	32,5
5	12	7,5	0,614	35,2
Promedio =		7,48	0,5903	33,826
s =		0,40249	0,0443	2,5410
Lote: 6209197 B				
Replica	Diámetro (cm)	Altura (cm)	Angulo (rad)	Angulo (grad)
1	12	7,4	0,5986	34,3
2	12	7,5	0,6143	35,2
3	12	7,2	0,5237	30,01
4	12	7,4	0,5986	34,3
5	12	7,4	0,5986	34,3
Promedio =		7,38	0,5868	33,622
s =		0,1095	0,0358	2,0564
Lote: 6209197 C				
Replica	Diámetro (cm)	Altura (cm)	Angulo (rad)	Angulo (grad)
1	12	7,6	0,5501	31,52
2	12	7,5	0,614	35,2
3	12	7,3	0,5672	32,5
4	12	7,5	0,6143	35,2
5	12	7,2	0,6143	35,2
Promedio =		7,42	0,5920	33,924
s =		0,1643	0,03108	1,78125

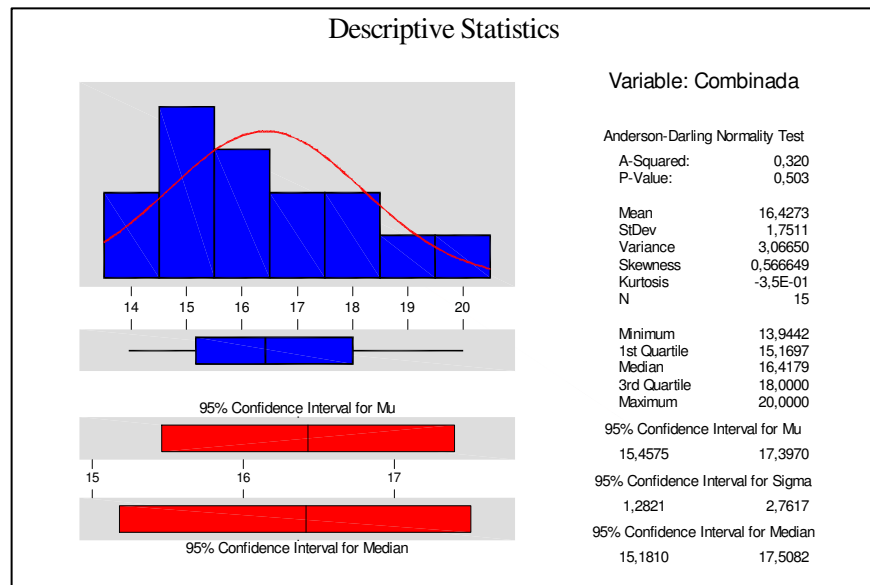
ANEXO 24. Resultados y cálculos de ángulo de reposo, lotes ensayo

Replica	6209197 A	6209197 B	6209197 C
1	36,22	34,3	31,52
2	35,2	35,2	35,2
3	30,01	30,01	32,5
4	32,5	34,3	35,2
5	35,2	34,3	35,2
Promedio =	33,826	33,622	33,924
s =	2,54101	2,05643	1,78125
s ² =	6,45678	4,22892	3,17288
Ti =	169,13	168,11	169,62
Ti ² =	28604,95	28260,9721	28770,94
h =	3	ΣT =	506,86
n =	5	ΣTi ² =	85636,8734
N =	15		
G _{exp}	0,46590	G _{tab}	0,7477

ANEXO 25. Análisis descriptivo de la combinación de resultados de ángulo de reposo, lotes ensayo.**ANEXO 26. Resultados de porcentaje de finos, lotes ensayo**

Replica	6209197 A	6209197 B	6209197 C
1	20	18	15,2
2	15,422	16,683	16,683
3	15,169	16,434	16,418
4	16,267	14,471	14,5
5	18,943	18,272	13,944
Promedio =	17,160	16,772	15,349
s =	2,180	1,5144	1,187
s ² =	4,755	2,294	1,409
Ti =	85,803	83,860	76,745
Ti ² =	7362,186	7032,622	5889,86
h =	3	ΣT =	246,409
n =	5	ΣTi ²	20284,672
N =	15		
G _{exp}	0,2578	G _{tab}	0,7457

ANEXO 27. Análisis descriptivo de la combinación de resultados de Porcentaje definos, lotes piloto industrial.



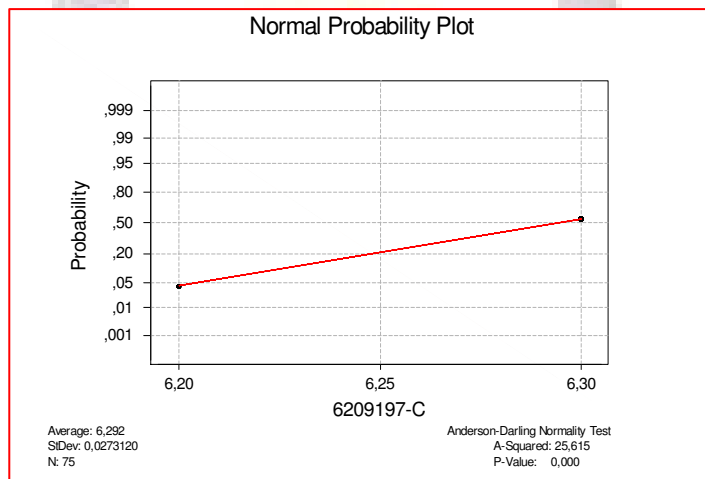
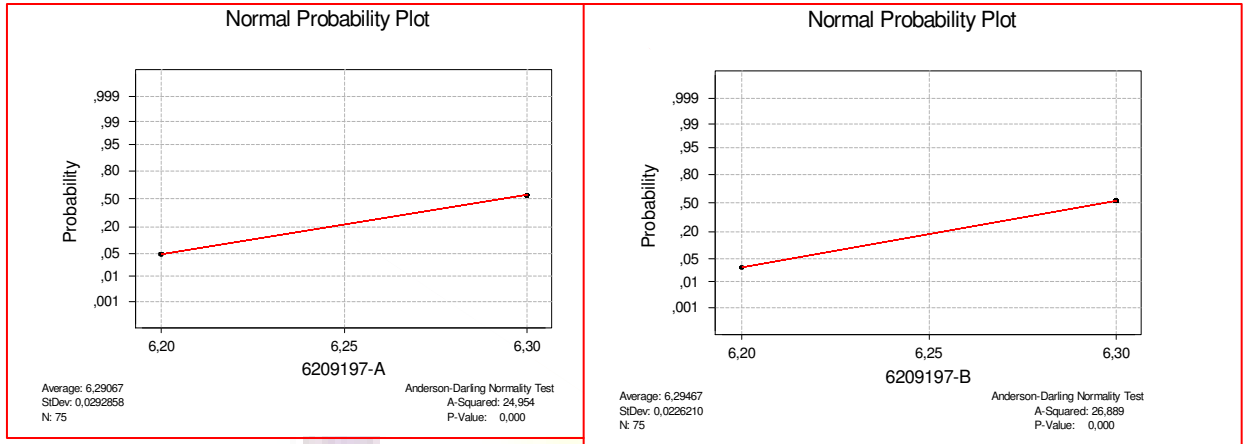
ANEXO 28. Resultado de diámetro de comprimidos, lotes ensayo

Lote:6209197 A Diámetro de comprimidos (mm)							
6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3
6,3	6,3	6,2	6,3	6,2	6,3	6,3	6,3
6,3	6,3	6,2	6,3	6,2	6,3	6,3	6,3
6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3
6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3
6,3	6,3	6,3	6,2	6,3	6,3	6,3	6,3
6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3
6,3	6,3	6,3	6,2	6,3	6,3	6,3	6,3
6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3
6,2	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3
Promedio =		6,290			s =	0,02908	
N =		75			s ² =	0,00084	
Ti =		471,8			Ti ² =	222595,24	
Lote:6209197 B Diámetro de comprimidos (mm)							
6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3
6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3
6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3
6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,2	6,3
6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3
6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,2	6,3	6,3
6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3
6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3
6,3	6,3	6,3	6,2	6,3	6,2	6,3	6,3
6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3
Promedio =		6,29466667			s =	0,022469733	
N =		75			s ² =	0,000505	
Ti =		472,1			Ti ² =	222878,41	
Lote:6209197 C Diámetro de comprimidos (mm)							
6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3
6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3
6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,2	6,2
6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3
6,3	6,3	6,2	6,3	6,3	6,3	6,2	6,2
6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3
6,3	6,3	6,3	6,3	6,2	6,3	6,3	6,3
6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3
6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3
6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3
Promedio =		6,291			s =	0,0271	
N =		75			s ² =	0,000736	
Ti =		421,5			Ti ² =	177662,25	

$G_{exp} = 0.40545145$

$G_{(k,n-1;\alpha=0.05)} = 0.4257$

ANEXO 29. Gráficos de distribución aproximadamente normal de los resultados de diámetro de comprimidos, lotes ensayo.



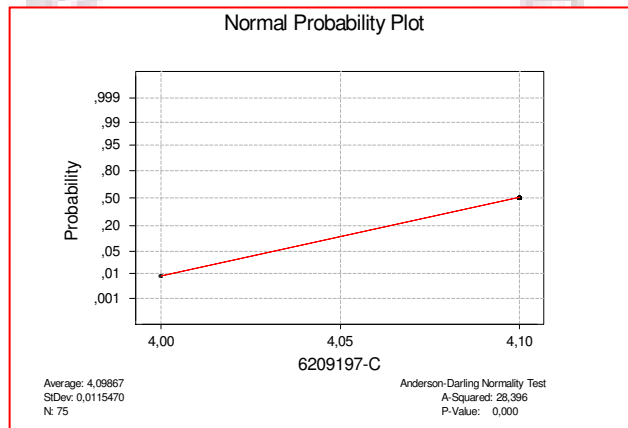
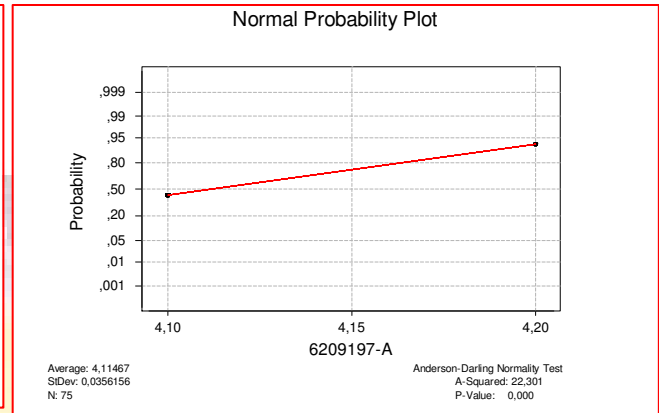
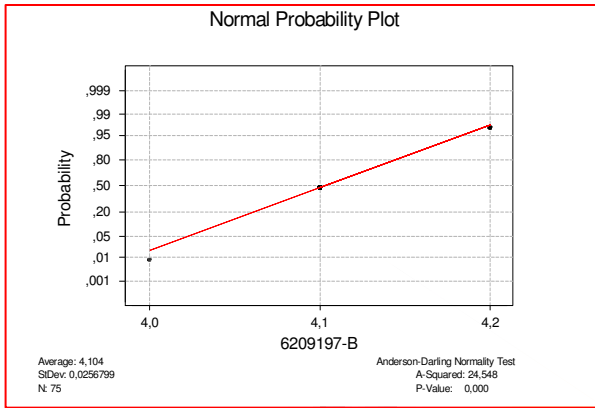
ANEXO 30. Resultado de espesor de comprimidos, lotes ensayo.

Lote:6209197 A Espesor de comprimidos (mm)								
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,2	4,1
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,2	4,2	4,1	4,1
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,2	4,2	4,1	4,1
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,2	4,1	4,1	4,1
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,2	4,2	4,1	
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,2	4,2	
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,2	4,1	4,1	
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	
Promedio =	4,11466667			s =		0,035377331		
N =	75			s ² =		0,001251556		
Ti =	308,6			Ti ² =		95233,96		
Lote:6209197 B Espesor de comprimidos (mm)								
4,1	4,2	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,2	4,1
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,2	4,1	4,1
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,2	4,1	4,2
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	
Promedio =	4,105			s =		0,02777		
N =	75			s ² =		0,000771		
Ti =	307,9			Ti ² =		94802,41		
Lote:6209197 C Espesor de comprimidos (mm)								
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	
4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	
Promedio =	4,098			s =		0,01147		
N =	75			s ² =		0,000131		
Ti =	307,4			Ti ² =		94494,76		

$$G_{\text{exp}} = 0.58085809$$

$$G_{(k,n-1;\alpha=0.05)} = 0.42$$

ANEXO 31. Gráficos de distribución aproximadamente normal de los resultados de espesor de comprimidos, lotes ensayo



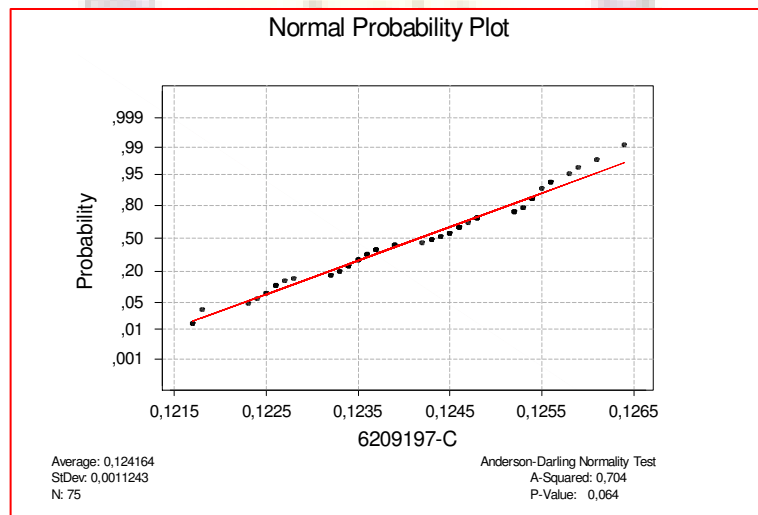
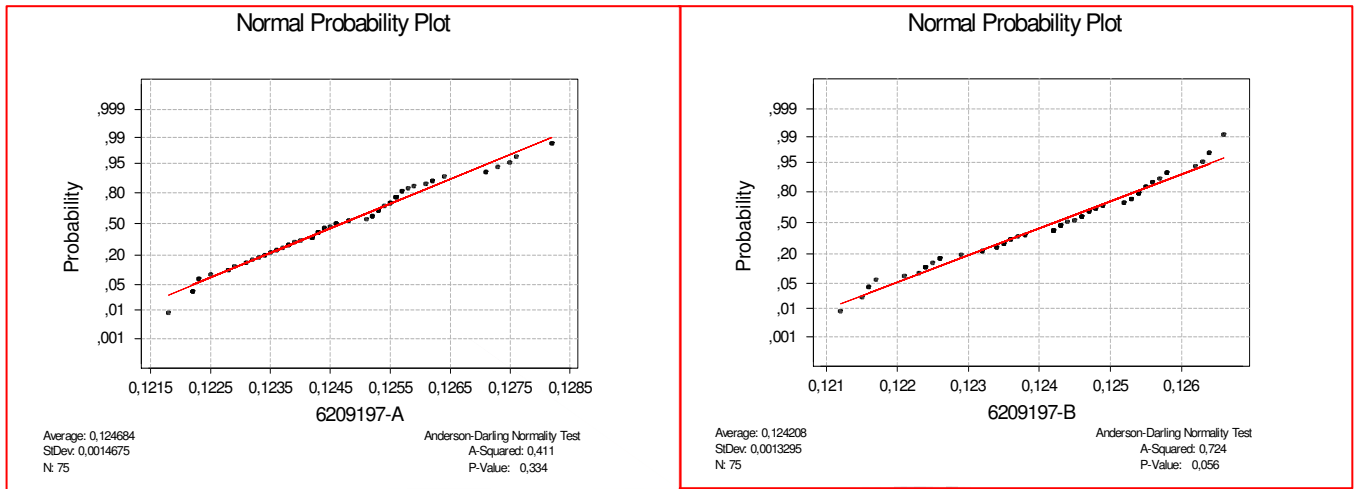
ANEXO 32 Resultado de peso individual de comprimidos, lotes ensayo.

Lote:6209197 A Peso de comprimidos (g)							
0,1275	0,1238	0,1242	0,1273	0,1232	0,1228	0,1256	0,1234
0,1253	0,1253	0,1231	0,1236	0,1253	0,1252	0,1228	0,1222
0,1261	0,1238	0,1276	0,1244	0,1255	0,1242	0,1239	0,1243
0,1222	0,1236	0,1248	0,1237	0,1251	0,1271	0,1282	0,1256
0,1245	0,1253	0,1252	0,1235	0,1257	0,1223	0,1225	0,1259
0,1246	0,1229	0,1255	0,1242	0,1258	0,1255	0,1264	
0,1282	0,1231	0,1246	0,1248	0,1243	0,1252	0,1243	
0,1223	0,1257	0,1243	0,1252	0,1256	0,1244	0,1262	
0,124	0,1234	0,1253	0,1271	0,1254	0,1233	0,1256	
0,1218	0,1246	0,1262	0,1238	0,1243	0,1222	0,1256	
Promedio =		0,1246			s =	0,00145	
N =		75			s ² =	2,12481E-06	
Ti =		9,3513			Ti ² =	87,446	
Lote:6209197 B -Peso de comprimidos (g)							
0,1243	0,1249	0,1246	0,1212	0,1243	0,1256	0,1264	0,1235
0,1232	0,1226	0,1221	0,1253	0,1246	0,1264	0,1246	0,1255
0,1224	0,1254	0,1224	0,1244	0,1236	0,1242	0,1248	0,1216
0,1226	0,1257	0,1216	0,1266	0,1237	0,1254	0,1242	0,1258
0,1215	0,1255	0,1242	0,1248	0,1252	0,1263	0,1253	0,1224
0,1238	0,1242	0,1253	0,1247	0,1243	0,1232	0,1254	
0,1229	0,1243	0,1225	0,1262	0,1254	0,1226	0,1247	
0,1232	0,1234	0,1254	0,1243	0,1256	0,1258	0,1223	
0,1235	0,1236	0,1249	0,1247	0,1252	0,1234	0,1236	
0,1246	0,1258	0,1217	0,1235	0,1238	0,1246	0,1245	
Promedio =		0,1242			s =	0,001320	
N =		75			s ² =	1,74394E-06	
Ti =		9,3156			Ti ² =	86,7804	
Lote:6209197 C Peso de comprimidos (g)							
0,1232	0,1232	0,1227	0,1252	0,1233	0,1252	0,1258	0,1226
0,1245	0,1243	0,1234	0,1218	0,1235	0,1237	0,1254	0,1254
0,1223	0,1236	0,1233	0,1256	0,1246	0,1246	0,1246	0,1256
0,1236	0,1235	0,1248	0,1254	0,1237	0,1242	0,1217	0,1264
0,1244	0,1254	0,1226	0,1248	0,1252	0,1261	0,1255	0,1259
0,1245	0,1246	0,1225	0,1239	0,1244	0,1225	0,1234	
0,1237	0,1247	0,1243	0,1237	0,1239	0,1236	0,1254	
0,1256	0,1248	0,1254	0,1253	0,1235	0,1254	0,1224	
0,1248	0,1239	0,1226	0,1245	0,1243	0,1253	0,1217	
0,1246	0,1246	0,1235	0,1234	0,1234	0,1228	0,1248	
Promedio =	0,1241				s =	0,0011167	
N =	75				s ² =	1,2471E-06	
Ti =	9,3123				Ti ² =	86,7189	
h =	3				Σt =	27,979	
n =	225				ΣT ² =	260,946	
N =	75						

$$G_{\text{exp}} = 0.243772557$$

$$G_{(k,n-1;\alpha=0.05)} = 0.4257$$

ANEXO 33. Gráficos de distribución aproximadamente normal de los resultados de peso individual de comprimidos, lotes piloto industrial.

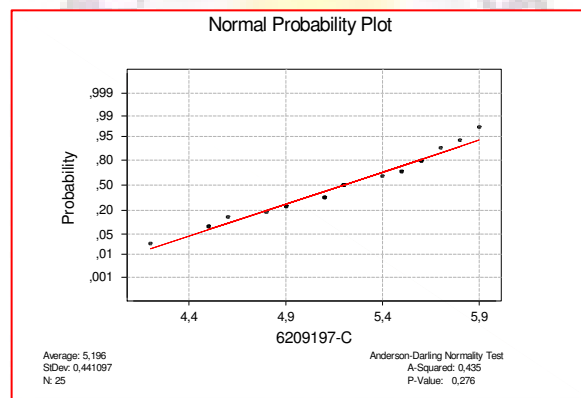
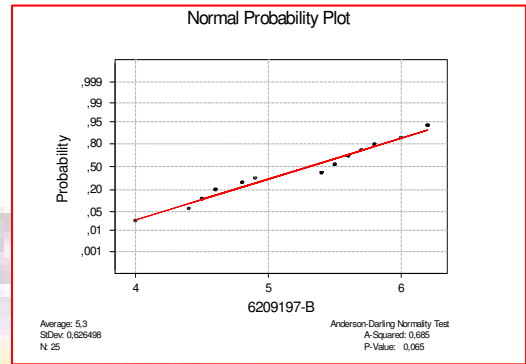
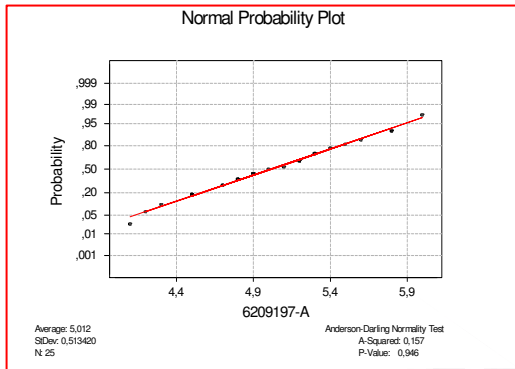


ANEXO 34. Resultado de dureza de comprimidos, lotes ensayo

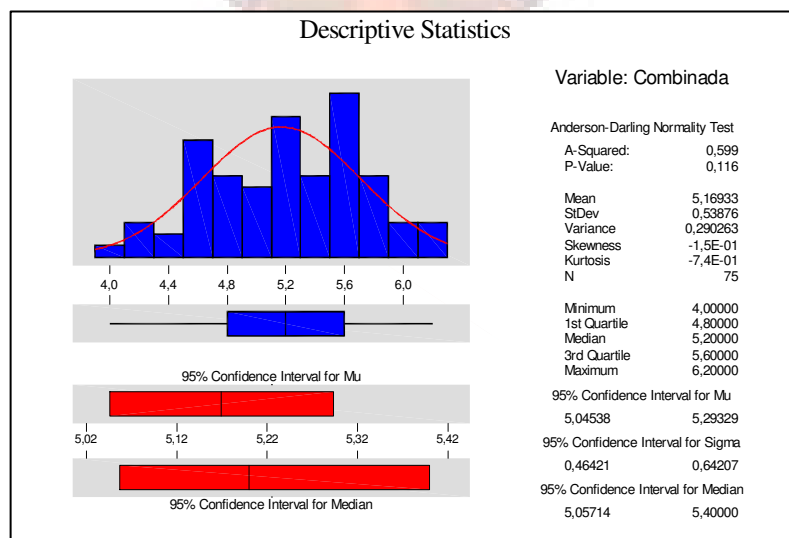
Lote:6209197 A Dureza de comprimidos (kgF)				
4,1	4,8	5,8	5,1	5,4
4,3	5,8	5,3	4,9	4,8
5,5	6	4,9	4,5	4,7
5,3	5,2	4,5	5,6	5,2
5	4,2	4,5	5,2	4,7
Promedio =	5,012		s =	0,513
N =	75		s ² =	0,2636
Ti =	125,3		Ti ² =	15700,09
Lote:6209197 B Dureza de comprimidos (kgF)				
4,8	6,2	5,8	4	5,5
5,6	4,8	4,6	5,4	4,4
5,7	5,6	5,5	4,6	6,2
4,9	6,2	6	5,5	5,8
4,5	5,4	5,4	4,5	5,6
Promedio =	5,3		S	0,6264
N =	75		S ²	0,3925
Ti =	132,5		Ti ²	17556,25
Lote:6209197-C Dureza de comprimidos (kgF)				
5,1	4,9	5,2	5,5	5,2
5,8	4,8	5,6	5,2	4,6
4,2	5,1	5,2	5,5	4,5
5,6	5,6	5,6	5,7	5,1
5,2	4,9	5,4	5,9	4,5
Promedio =	5,196		s =	0,4410
N =	75		s ² =	0,1945
Ti =	129,9		Ti ² =	16874,01
h =	3		Σt =	387,7
n =	25		ΣT ² =	50130,35
N =	75			

$$G_{\text{exp}} = 0,30987461 \quad G_{(k,n-1;\alpha=0.05)} = 0.5226$$

ANEXO 35. Gráficos de distribución aproximadamente normal de los resultados de dureza de los comprimidos, lotes ensayo



ANEXO 36. Análisis descriptivo de la combinación de resultados de dureza de los comprimidos, lotes ensayo.



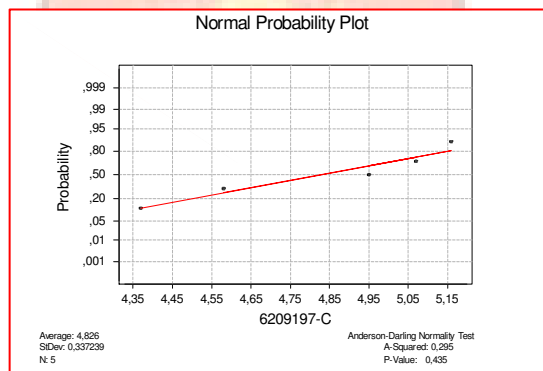
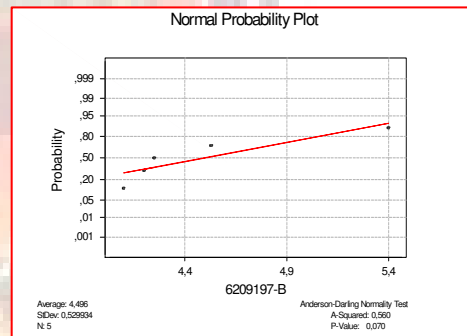
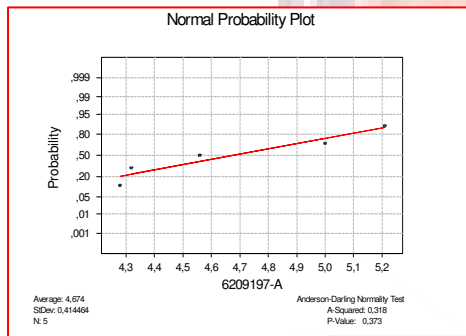
ANEXO 37. Resultado de tiempo de disgregación de comprimidos, lotes ensayo.

Lote:6209197 A Disgregación de comprimidos (minutos)					
5	4,28	4,56	5,21	4,32	
Promedio		4,674		s =	0,4144
N		5		s ² =	0,1717
Ti		23,37		Ti ² =	546,15
Lote:6209197 B Disgregación de comprimidos (minutos)					
4,2	4,53	5,4	4,1	4,25	
Promedio		4,496		s =	0,5299
N		5		s ² =	0,2808
Ti		22,48		Ti ² =	505,35
Lote:6209197 C Disgregación de comprimidos (minutos)					
4,58	5,16	4,95	5,07	4,37	
Promedio =		4,826		s =	0,3372
N =		5		s ² =	0,113
Ti =		24,13		Ti ² =	582,25
h =	3			Σt =	69,98
n =	5			ΣT ² =	1633,76
N =	15				

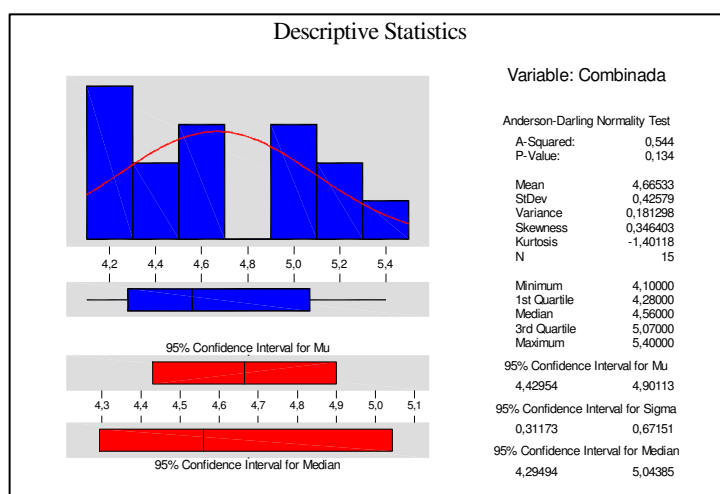
$G_{exp} = 0.49586821$

$G(k,n-1;\alpha=0.05) = 0.5226$

ANEXO 38. Gráficos de distribución aproximadamente normal de los resultados de tiempo de disgregación de comprimidos, lotes ensayo.



ANEXO 39. Análisis descriptivo de la combinación de resultados de tiempo de disgregación de comprimidos, lotes ensayo.



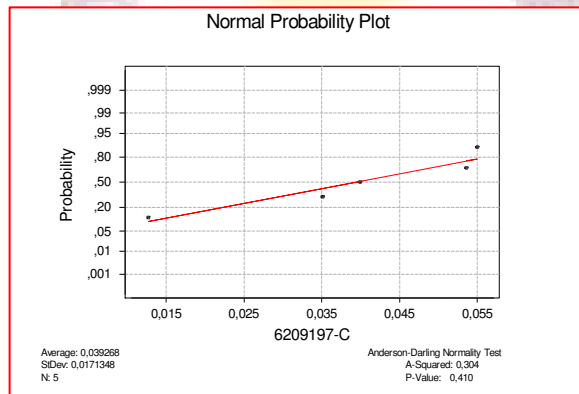
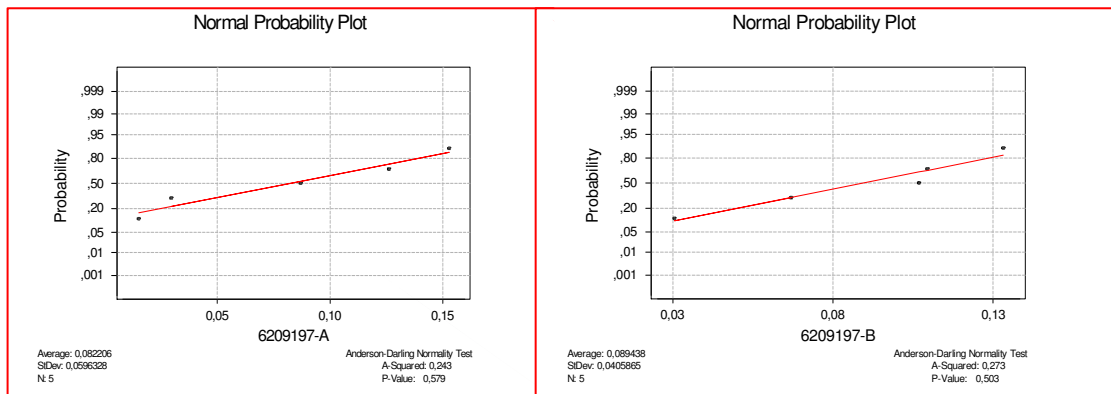
ANEXO 40. Resultado de friabilidad de comprimidos, lotes ensayo.

- Lote:6209197 A Friabilidad de comprimidos (%p/p)					
0,02963	0,087	0,153	0,1262	0,0152	
Promedio =		0,0822		s =	0,0596
N =		5		s ² =	0,00355
Ti =		0,41103		Ti ² =	0,1689
Lote:6209197 B -Friabilidad de comprimidos (%p/p)					
0,067	0,03059	0,1069	0,1095	0,1332	
Promedio =		0,0894		s =	0,0405
N =		5		s ² =	0,00164
Ti =		0,4472		Ti ² =	0,1999
Lote:6209197 C -Friabilidad de comprimidos (%p/p)					
0,0536	0,055	0,0351	0,01274	0,0399	
Promedio =	0,0392			s =	0,01713
N =	5			s ² =	0,000293
Ti =	0,1963			Ti ² =	0,0385
h =	3			Σt	0,88456
n =	5			ΣT ²	0,29662375
N =	15				

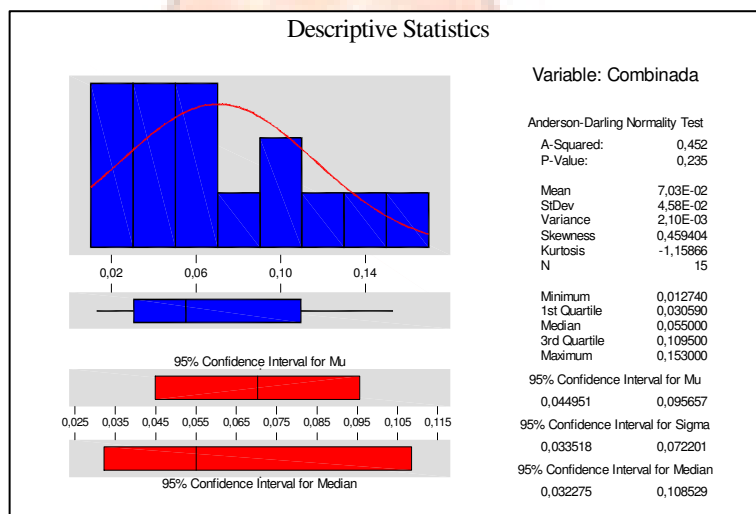
$$G_{\text{exp}} = 0.64691826$$

$$G_{(k,n-1;\alpha=0.05)} = 0.7457$$

ANEXO 41. Grafico de distribución aproximadamente normal de los resultados friabilidad de comprimidos, lotes ensayo.



ANEXO 42. Análisis descriptivo de la combinación de resultados de friabilidad de comprimidos, lotes ensayo.



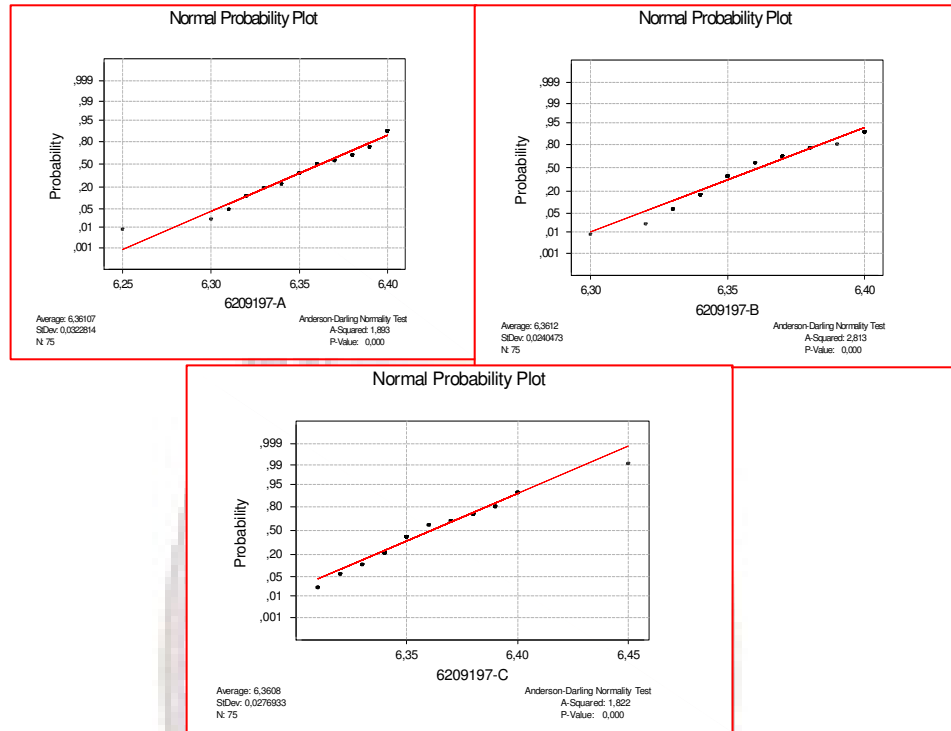
ANEXO 43. Resultado de diámetro de comprimidos recubiertos, lotes ensayo.

Lote:6209197 A Diámetro de comprimidos (mm)						
6,31	6,35	6,25	6,39	6,39	6,4	6,32
6,35	6,4	6,38	6,35	6,37	6,33	6,4
6,32	6,34	6,4	6,38	6,35	6,3	6,37
6,4	6,35	6,35	6,38	6,33	6,32	6,38
6,35	6,4	6,36	6,34	6,35	6,31	6,39
6,4	6,35	6,33	6,4	6,35	6,35	6,31
6,37	6,35	6,37	6,35	6,4	6,32	6,36
6,32	6,38	6,35	6,35	6,38	6,32	6,35
6,4	6,4	6,4	6,32	6,39	6,34	6,36
6,38	6,39	6,35	6,39	6,4	6,4	6,32
Promedio =		6,3610			s =	0,03206
N =		75			s ² =	0,001028
Ti =		477,08			Ti ² =	227605,32
Lote:6209197 B Diámetro de comprimidos (mm)						
6,4	6,35	6,35	6,36	6,35	6,33	6,35
6,35	6,37	6,4	6,37	6,35	6,35	6,34
6,33	6,34	6,35	6,36	6,38	6,35	6,4
6,4	6,32	6,39	6,34	6,36	6,4	6,38
6,35	6,35	6,33	6,35	6,37	6,4	6,34
6,34	6,35	6,33	6,38	6,34	6,34	6,33
6,37	6,4	6,35	6,38	6,35	6,35	6,36
6,37	6,35	6,4	6,35	6,4	6,34	6,37
6,35	6,35	6,37	6,4	6,37	6,4	6,35
6,35	6,4	6,33	6,35	6,34	6,3	6,37
Promedio =		6,3612			s =	0,02388
N =		75			s ² =	0,000570
Ti =		477,09			Ti ² =	227614,86
Lote:6209197 C -Diámetro de comprimidos (mm)						
6,38	6,35	6,34	6,39	6,33	6,4	6,33
6,35	6,35	6,34	6,31	6,35	6,34	6,38
6,31	6,4	6,36	6,35	6,35	6,35	6,34
6,35	6,38	6,4	6,31	6,34	6,37	6,38
6,34	6,35	6,34	6,36	6,35	6,35	6,35
6,37	6,4	6,32	6,38	6,4	6,34	6,38
6,4	6,38	6,33	6,35	6,39	6,35	6,4
6,35	6,33	6,4	6,37	6,39	6,35	6,34
6,32	6,4	6,35	6,35	6,37	6,4	6,38
6,33	6,32	6,37	6,39	6,45	6,35	6,35
Promedio =		6,3610			s =	0,0275
N =		75			s ² =	0,0007566
Ti =		477,06			Ti ² =	227586,24

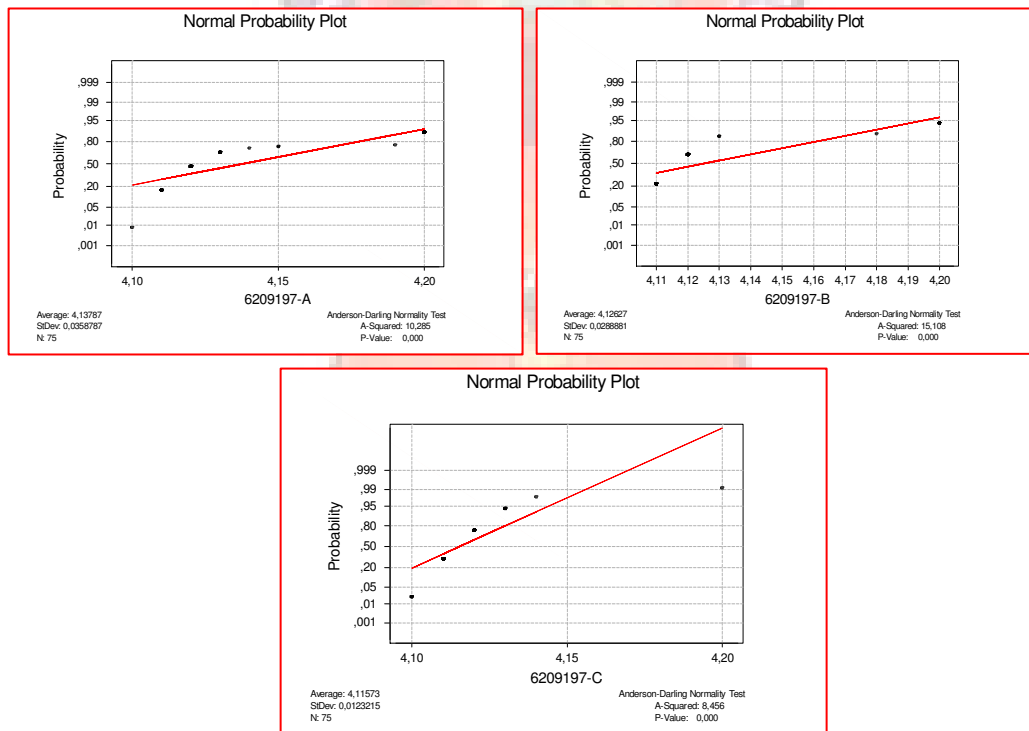
$$G_{\text{exp}} = 0.43651788$$

$$G_{(k,n-1;\alpha=0.05)} = 0.4257$$

ANEXO 44. Gráfico de distribución aproximadamente normal de los resultados diámetro de comprimidos recubiertos, lotes ensayo.



ANEXO 45. Gráfico de distribución aproximadamente normal de los resultados espesor de comprimidos recubiertos, lotes ensayo



ANEXO 46. Resultado de espesor individual de comprimidos recubiertos, lotes ensayo.

Lote:6209197 A Espesor de comprimidos (mm)							
4,12	4,2	4,12	4,11	4,11	4,12	4,11	4,13
4,2	4,12	4,13	4,12	4,11	4,12	4,2	4,12
4,11	4,13	4,12	4,2	4,11	4,2	4,12	4,14
4,13	4,2	4,2	4,12	4,11	4,2	4,12	4,19
4,12	4,11	4,2	4,12	4,12	4,11	4,11	4,12
4,11	4,2	4,11	4,11	4,12	4,12	4,12	
4,11	4,12	4,12	4,15	4,2	4,2	4,12	
4,1	4,2	4,13	4,2	4,11	4,11	4,2	
4,11	4,13	4,2	4,13	4,11	4,12	4,11	
4,11	4,15	4,11	4,11	4,12	4,2	4,12	
Promedio =		4,138			s =	0,0356	
N =		75			s ² =	0,00127	
Ti =		310,34			Ti ² =	96310,91	
Lote:6209197 B Espesor de comprimidos (mm)							
4,11	4,2	4,12	4,12	4,11	4,18	4,12	4,12
4,12	4,11	4,11	4,12	4,11	4,12	4,11	4,12
4,11	4,12	4,12	4,12	4,11	4,12	4,2	4,2
4,11	4,12	4,11	4,12	4,2	4,2	4,12	4,2
4,11	4,11	4,11	4,11	4,2	4,12	4,12	4,12
4,11	4,11	4,12	4,11	4,11	4,12	4,11	
4,11	4,13	4,12	4,12	4,11	4,11	4,11	
4,13	4,11	4,12	4,12	4,11	4,11	4,12	
4,12	4,11	4,11	4,12	4,2	4,2	4,11	
4,11	4,11	4,12	4,11	4,11	4,12	4,12	
Promedio =		4,1262			s =	0,0287	
N =		75			s ² =	0,000823	
Ti =		309,47			Ti ² =	95771,68	
Lote:6209197 C Espesor de comprimidos (mm)							
4,11	4,12	4,11	4,11	4,11	4,11	4,12	4,12
4,12	4,12	4,11	4,11	4,12	4,12	4,13	4,11
4,1	4,12	4,11	4,12	4,2	4,11	4,11	4,14
4,11	4,13	4,12	4,11	4,13	4,11	4,11	4,11
4,1	4,11	4,12	4,11	4,12	4,12	4,11	4,11
4,1	4,11	4,11	4,12	4,12	4,12	4,11	
4,11	4,11	4,11	4,12	4,11	4,11	4,12	
4,12	4,11	4,13	4,13	4,11	4,11	4,11	
4,12	4,12	4,12	4,11	4,11	4,11	4,11	
4,11	4,12	4,11	4,12	4,11	4,11	4,11	
Promedio =		4,116			s =	0,0122	
N =		75			s ² =	0,000149	
Ti =		308,68			Ti ² =	95283,34	
G _{exp}	0,5661		G _{tab (k,n-1α=0.05)}	0,4257			

ANEXO 47. Resultado de peso individual de comprimidos recubiertos, lotes ensayo.

Lote:6209197 A -Peso de comprimidos recubiertos (g)							
0,132	0,1256	0,1246	0,1291	0,131	0,1274	0,1265	0,1279
0,1261	0,131	0,1311	0,131	0,1284	0,1291	0,1265	0,1291
0,1283	0,1292	0,1276	0,1282	0,131	0,1292	0,1272	0,1284
0,1272	0,131	0,1275	0,1276	0,1294	0,1264	0,1264	0,1254
0,1291	0,1264	0,1291	0,1264	0,1263	0,1282	0,1281	0,1291
0,1282	0,1264	0,1312	0,1291	0,1262	0,1263	0,1263	
0,129	0,1282	0,1294	0,1292	0,131	0,1281	0,1275	
0,1282	0,1285	0,1294	0,1267	0,1292	0,1291	0,1276	
0,1291	0,1312	0,131	0,1292	0,131	0,1312	0,1294	
0,13	0,13141	0,1276	0,1291	0,1294	0,1292	0,1267	
Promedio =		0,1285			s =	0,00170	
N =		75			s ² =	2,91653E-06	
Ti =		9,639			Ti ² =	92,918	
Lote:6209197 B -Peso de comprimidos recubiertos (g)							
0,1265	0,1282	0,1283	0,1291	0,1276	0,1264	0,1277	0,1289
0,1284	0,1266	0,1292	0,1243	0,1272	0,1285	0,1275	0,1294
0,1293	0,1294	0,1289	0,1263	0,1285	0,1276	0,1276	0,1276
0,1278	0,1285	0,1276	0,1256	0,1282	0,1279	0,1283	0,1295
0,1293	0,1276	0,12941	0,1239	0,1275	0,131	0,1284	0,1296
0,1285	0,1278	0,1267	0,1268	0,1264	0,1256	0,1295	
0,1291	0,1279	0,1283	0,1279	0,1242	0,1258	0,1267	
0,1276	0,1292	0,1294	0,1292	0,1267	0,1292	0,1278	
0,1292	0,1284	0,1296	0,1274	0,1276	0,1267	0,131	
0,1267	0,1292	0,1289	0,1264	0,1292	0,132	0,1295	
Promedio =		0,1280			s =	0,00147	
N =		75			s ² =	2,17131E-06	
Ti =		9,601			Ti ² =	92,183	
Lote:6209197 C -Peso de comprimidos recubiertos (g)							
0,1277	0,1259	0,1268	0,1236	0,1289	0,1277	0,1266	0,1296
0,1292	0,1292	0,1269	0,1284	0,1293	0,1286	0,1289	0,1268
0,1267	0,1285	0,1266	0,1275	0,1278	0,1299	0,1286	0,1276
0,1274	0,1269	0,1254	0,1286	0,1279	0,1285	0,1288	0,1274
0,1277	0,1296	0,1277	0,1285	0,1292	0,1236	0,1279	0,1278
0,1286	0,1279	0,1283	0,1267	0,1296	0,1259	0,1296	
0,1294	0,1287	0,1289	0,1276	0,1268	0,1272	0,1275	
0,1295	0,1279	0,1285	0,1287	0,1299	0,1286	0,1248	
0,1285	0,1286	0,1293	0,1283	0,1269	0,1294	0,1292	
0,1286	0,1289	0,1284	0,1265	0,1279	0,1273	0,1274	
Promedio =		0,1279			s =	0,00130	
N =		75			s ² =	1,69662E-06	
Ti =		9,596			Ti ² =	92,083	

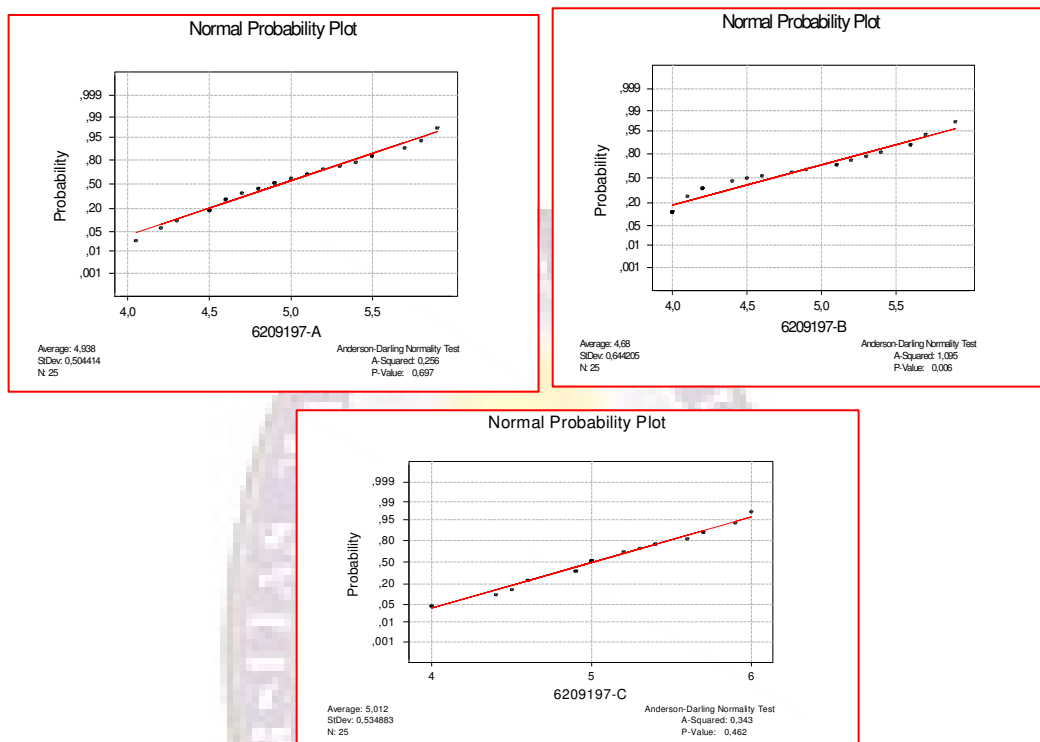
$$G_{\text{exp}} = 0,429883137 \quad G_{(k,n-1;\alpha=0.05)} = 0.4257$$

ANEXO 48. Resultado de dureza de comprimidos recubiertos, lotes ensayo

Lote:6209197-A Dureza de comprimidos (kgF)				
5,2	4,5	4,6	4,6	5,4
4,7	4,2	4,9	5,1	4,8
4,6	4,3	4,8	5,5	4,9
4,5	5,7	5,5	5,8	5,1
5	5,3	4,5	5,9	4,05
Promedio =	4,938		s =	0,5044
N =	75		s ² =	0,2544
Ti =	123,45		Ti ² =	15239,90
Lote:6209197-B Dureza de comprimidos (kgF)				
4	4	5,7	4,9	5,4
4	4,6	4	4,2	5,6
4	5,1	4	5,6	4,2
5,1	5,3	4,2	4,2	4,1
4,5	4,8	5,9	4,4	5,2
Promedio =	4,68		s =	0,6442
N =	75		s ² =	0,415
Ti =	117		Ti ² =	13689
Lote:6209197-C Dureza de comprimidos (kgF)				
5,9	5	5	4,6	5,7
6	4,6	5	5	5,2
5,7	5	4,5	5,4	5,3
4,4	5	5,4	4,6	4,9
4	4,6	4	4,9	5,6
Promedio =	5,012		s =	0,5349
N =	75		s ² =	0,2861
Ti =	125,3		Ti ² =	15700,09
h =	3		Σt =	365,75
n =	25		ΣT ² =	44628,99
N =	75			

$$G_{\text{exp}} = 0.43431243 \quad G_{(k,n-1;\alpha=0.05)} = 0.5226$$

ANEXO 49. Gráficos de distribución aproximadamente normal de los resultados de dureza de comprimidos recubiertos, lotes ensayo.



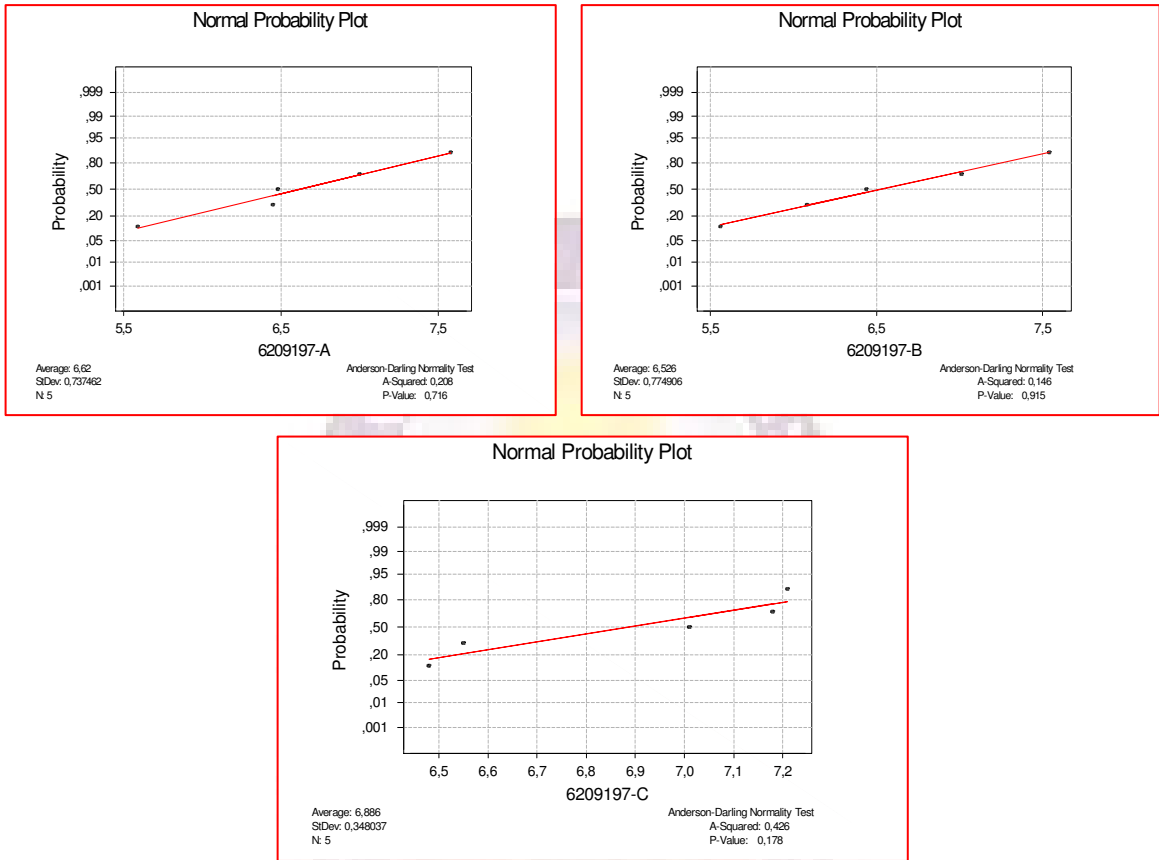
ANEXO 50. Resultado de tiempo de disgregación de comprimidos recubiertos, lotes ensayo.

Lote:6209197-A Disgregación de comprimidos (minutos)					
6,45	7,58	6,48	7	5,59	
Promedio =		5,28		s =	0,7375
N =		5		s ² =	0,5438
Ti =		33,1		Ti ² =	1095,61
Lote:6209197-B Disgregación de comprimidos (minutos)					
7,54	5,56	6,44	6,08	7,01	
Promedio =		6,526		s =	0,7749
N =		5		s ² =	0,6004
Ti =		32,63		Ti ² =	1064,7169
Lote:6209197-C Disgregación de comprimidos (minutos)					
7,18	6,55	6,48	7,21	7,01	
Promedio =		6,885		s =	0,3480
N =		5		s ² =	0,1211
Ti =		34,43		Ti ² =	1185,42
h =	3		Σt	100,16	
n =	25		ΣT ²	3345,7518	
N =	75				

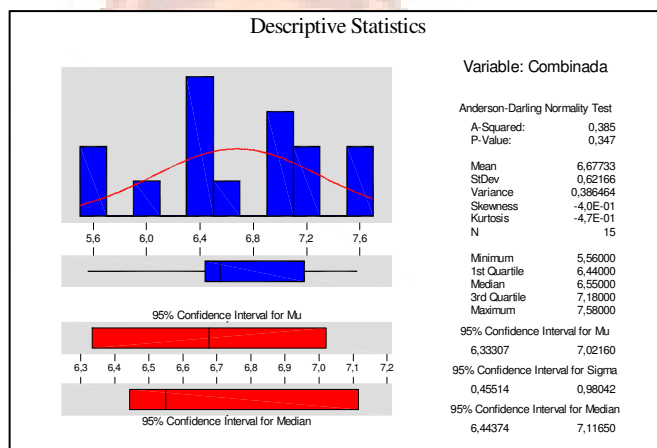
$$G_{\text{exp}} = 0.4745152$$

$$G_{(k,n-1;\alpha=0.05)} = 0.5226$$

ANEXO 51. Gráfica de distribución aproximadamente normal de los resultados de tiempo de desintegración de comprimidos recubiertos, lotes ensayo



ANEXO 52. Análisis descriptivo de la combinación de resultados del tiempo de disgregación de comprimidos recubiertos, lotes ensayo.



ANEXO 53. Características modificadas del método de análisis original, desarrollo del método de análisis cuantitativo

Características Modificadas	Fundamento de la Modificaciones
Utilización de reactivo ácido clorhídrico 0.001N	La utilización de este reactivo tiene la finalidad de producir la hidrólisis ácida de la hiosina-n-butil bromuro dando lugar de esta manera a la butilescopolina y al ácido trópico, el cual presenta como fórmula estructural un anillo aromático, lo cual constituye un grupo que puede ser detectado por la región UV

ANEXO 54. Estructura de confusión del diseño estadístico experimental, estudio de robustez, desarrollo del método analítico.

Exp	A	B	C	D	AxB	AxC	AxD	BxC	BxD	CxD	AxBxC	AxCxD	AxBxD	BxCxD	Orden
1	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	1
2	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+	2
3	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	3
4	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-	+	4
5	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-	5
6	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	+	6
7	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	7
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	8

ANEXO 55. Preparación de muestra homogénea, estudios de robustez, método de análisis cuantitativo

Aprox 125 mg de
butilbromuro de hioscina
2,922 g de matriz (peores
condiciones)

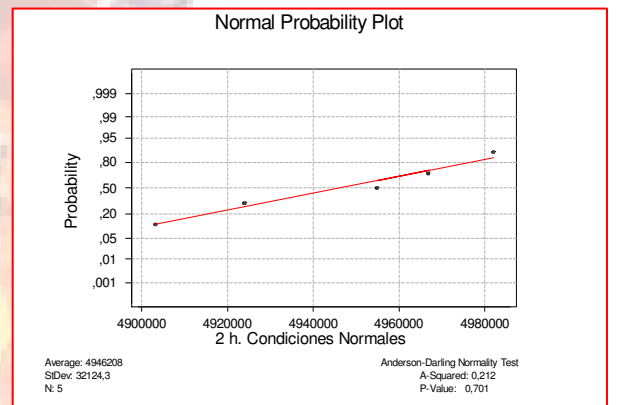
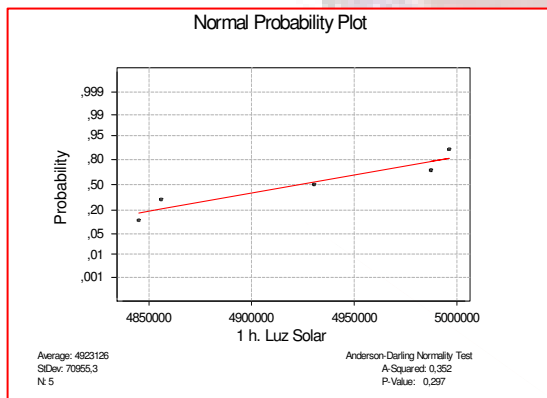
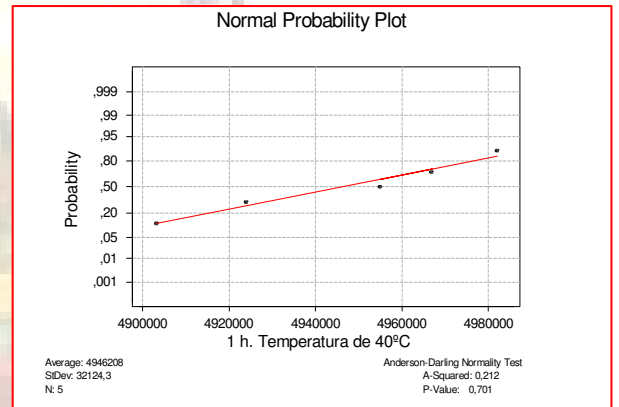
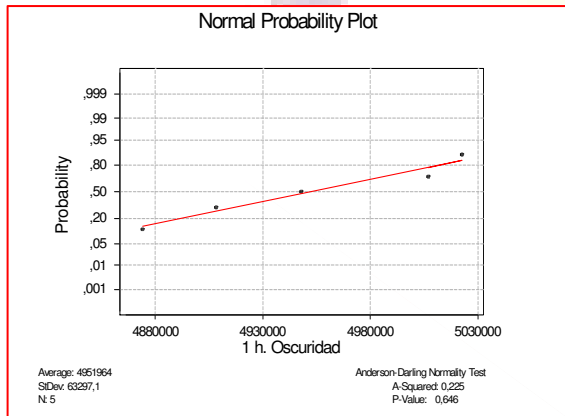
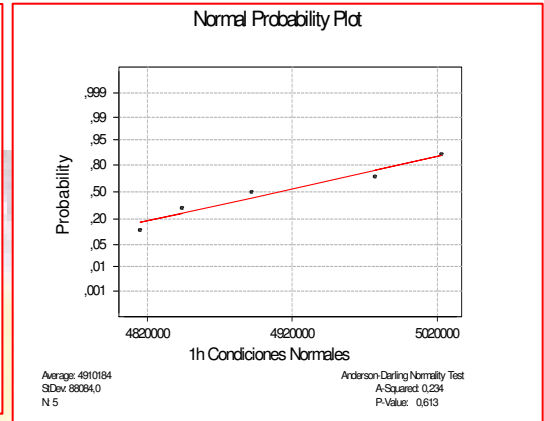
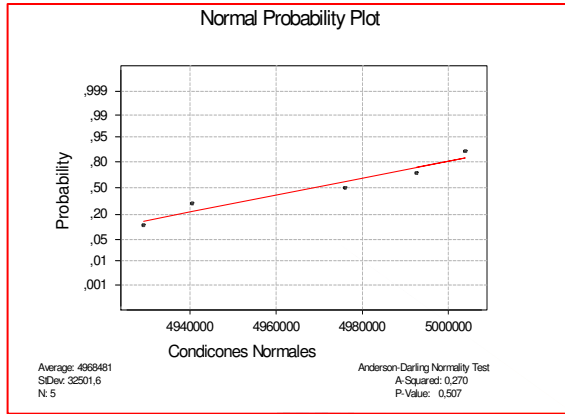


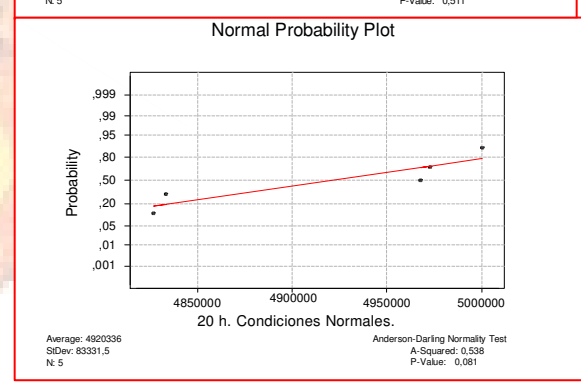
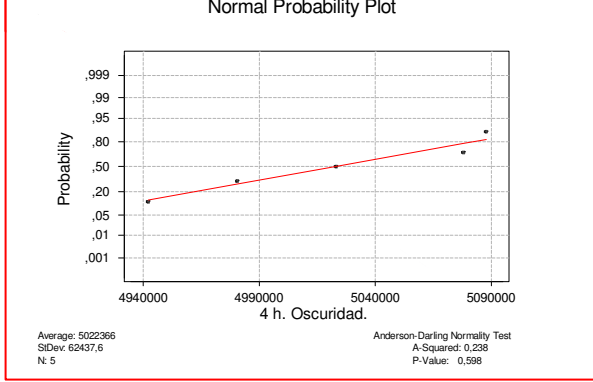
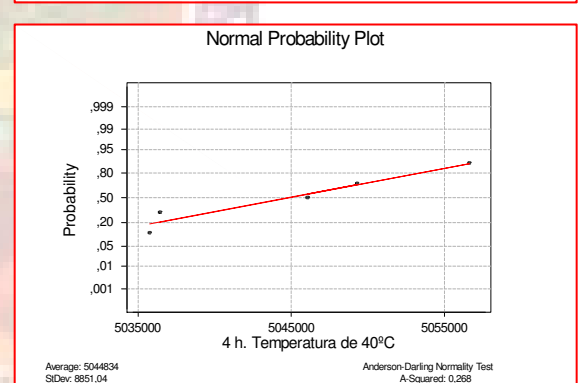
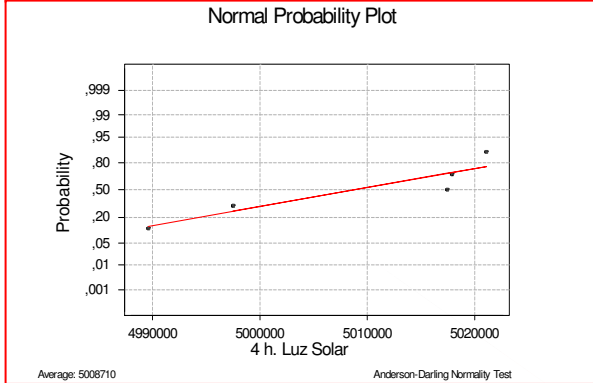
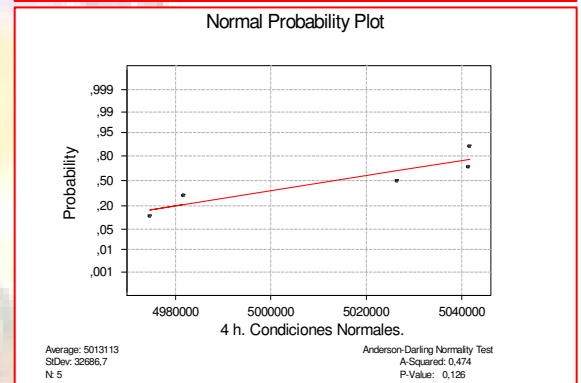
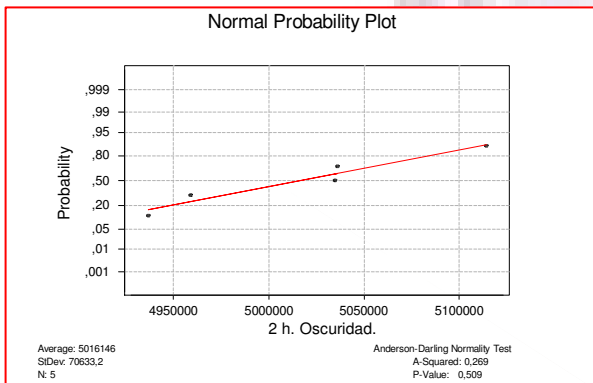
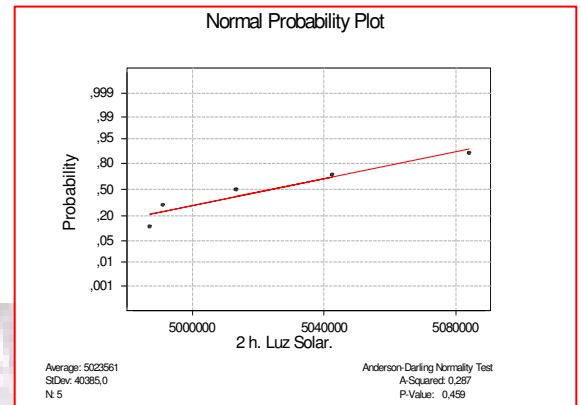
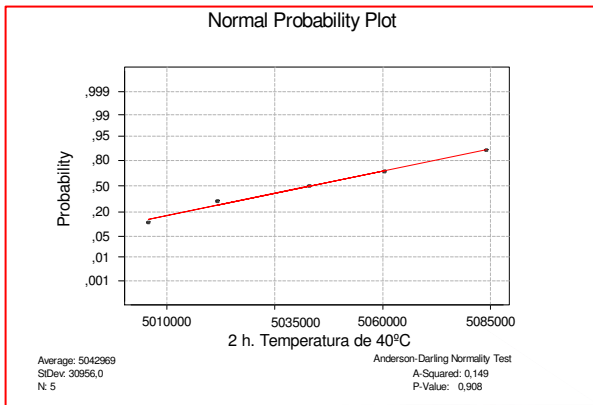
ANEXO 56. Resultados de muestras almacenadas en diferentes condiciones, estudios de estabilidad de la solución inicial, desarrollo del método de análisis

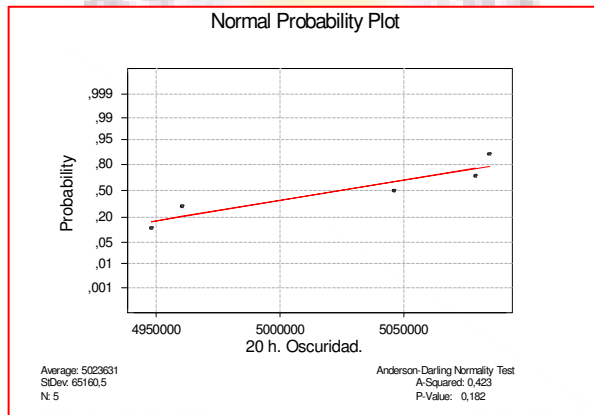
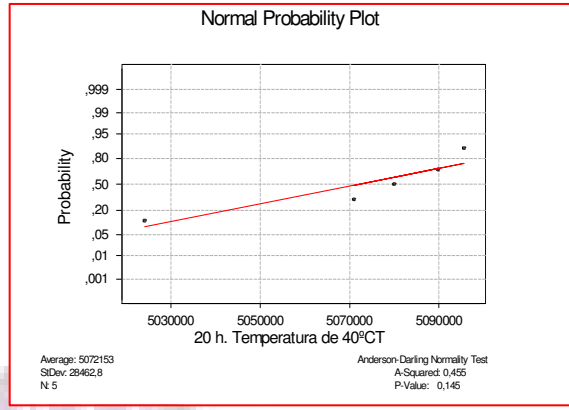
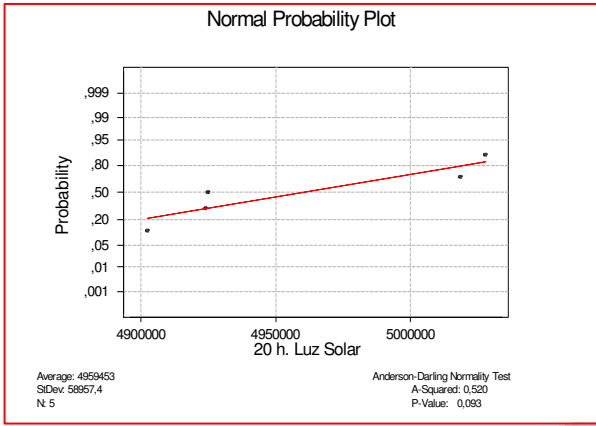
ÁREAS DESPUÉS DE 1 HORA					
Replica	Tiempo Cero	Condiciones Normales	Temperatura (40°C)	Luz solar	Oscuridad
1	4929231	4977264	5096423	4845193	4874077
2	4940485	5023049	5052882	4856022	4908137
3	4976080	4891725	5036684	4930551	4947981
4	5003979	4814991	4991178	4996324	5022663
5	4992631	4843893	5066637	4987539	5006961
Promedio =	4968481,2	4910184,4	5048760,8	4923125,8	4951963,8
$s^2 =$	1056353455	7758793309	1517464020	5034652926	4006518399
Ti =	24842406	24550922	25243804	24615629	24759819
Ti ² =	6,17145E+14	6,02748E+14	6,3725E+14	6,05929E+14	6,1305E+14
ÁREAS DESPUÉS DE 2 HORAS					
Replica		Condiciones Normales	Temperatura (40°C)	Luz solar	Oscuridad
1		4903266	5042997	5013214	5034912
2		4923924	5005725	5042524	5035915
3		4966893	5060389	4987036	4958842
4		4954925	5021668	4990966	4936781
5		4982033	5084064	5084064	5114282
Promedio =		4946208,2	5042968,6	5023560,8	5016146,4
$s^2 =$		1031969490	958276086,3	1630944609	4989050563
Ti =		24731041	25214843	25117804	25080732
Ti ² =		6.11624E+14	6.35788E+14	6.30904E+14	6.2904E+14
ÁREAS DESPUÉS DE 4 HORA					
Replica		Condiciones Normales	Temperatura (40°C)	Luz solar	Oscuridad
1		4981553	5035772	4989611	4942166
2		4974570	5049290	5017480	4980488
3		5026349	5046052	5017880	5023116
4		5041639	5056632	5021098	5078165
5		5041453	5036425	49977481	5087894
Promedio =		5013112,8	5044834,2	4990710	5022365,8
$s^2 =$		1068419105	78340847,2	2326636647	3898454142
Ti =		25065564	25224171	24953550	25111829
Ti ² =		6,28282E+14	6,36259E+14	6,2268E+14	6,306E+14
ÁREAS DESPUÉS DE 20 HORA					
Replica		Condiciones Normales	Temperatura (40°C)	Luz solar	Oscuridad
1		4833378	5080022	4924771	5078969
2		4826823	5089941	4902355	4948066
3		4972996	5071018	5018503	4960479
4		4967974	5095670	5027867	5045996
5		5000509	4924113	4923767	5084646
Promedio =		4920336	5072152,8	4959452,6	5023631,2
$s^2 =$		6944134877	810128304,7	3475972805	4245890506
Ti =		24601680	25360764	24797263	25118156
Ti ² =		6,05243E+14	6,43168E+14	6,14904E+14	6,3092E+14
T	T2	h	n	N	Suma total
424479977	1,06E+16	17	5	85	2,1202E+15

$$G_{exp} = 0,159296238 \quad G_{(k,n-1;g=0,05)} = 0,222$$

ANEXO 57. Gráficos de distribución aproximadamente normal de los resultados de grupos expuestos a diferentes condiciones ambientales, estudios de estabilidad de la solución inicial que se disuelve la muestra, desarrollo del método de análisis cuantitativo.





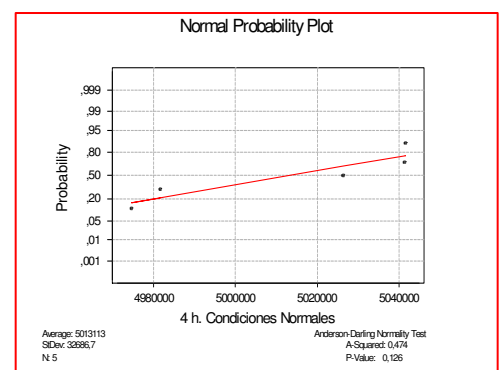
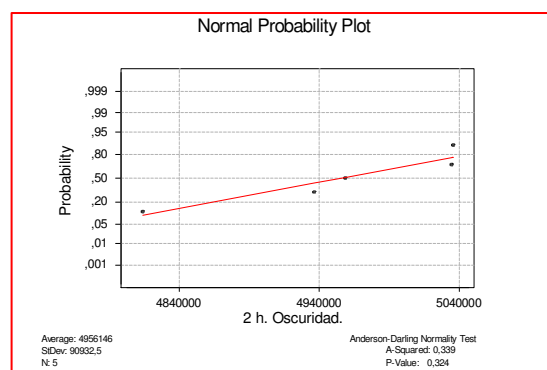
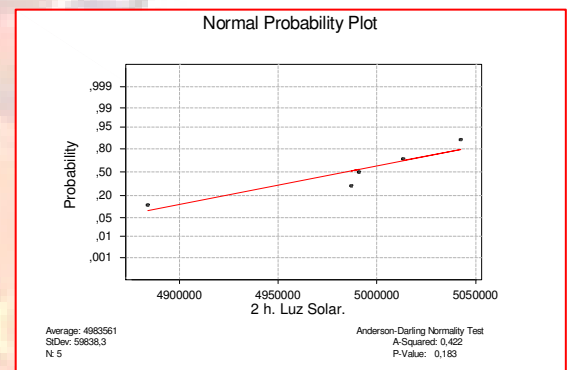
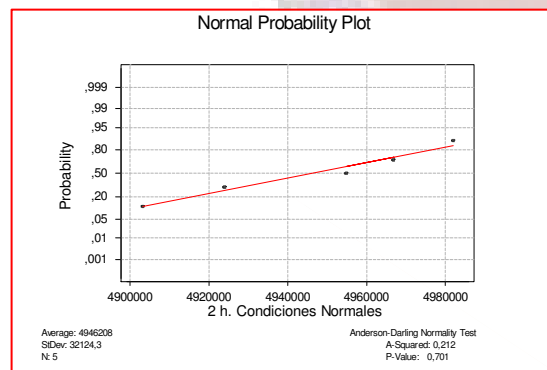
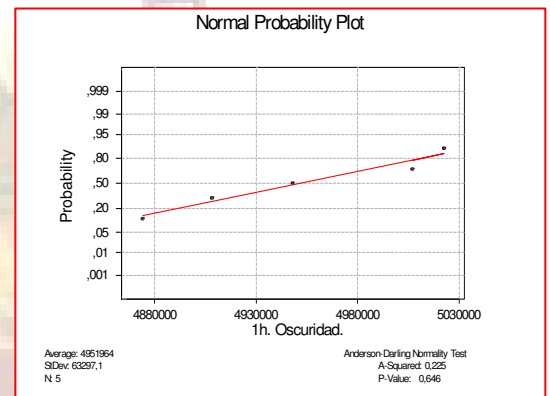
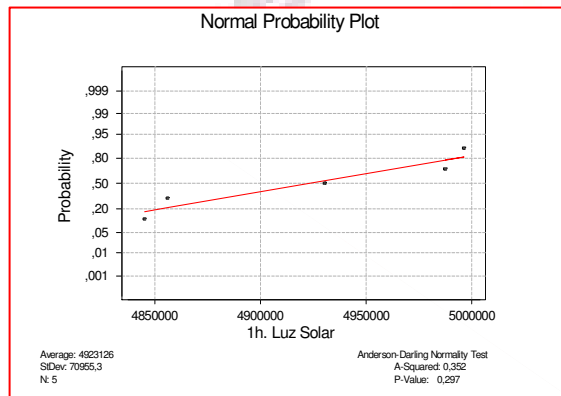
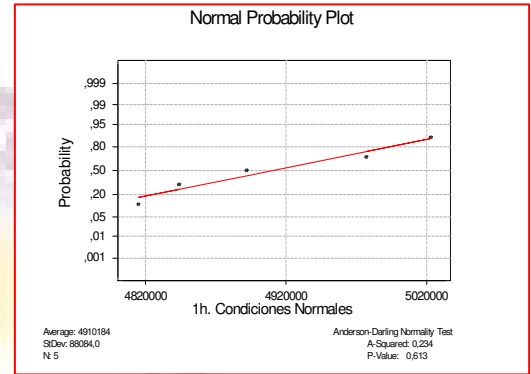
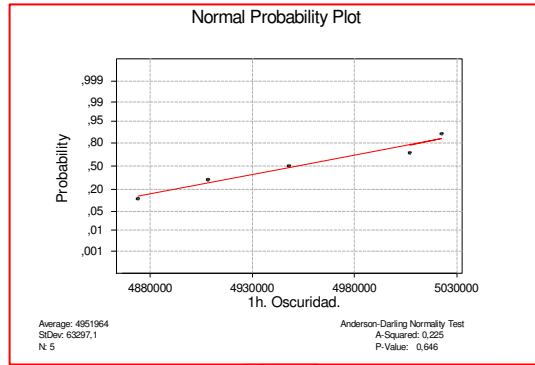


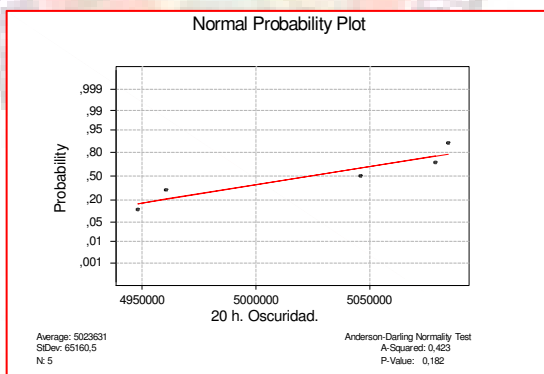
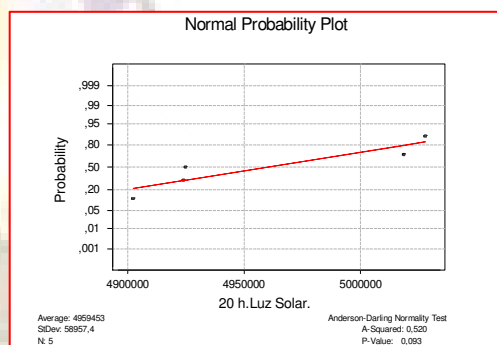
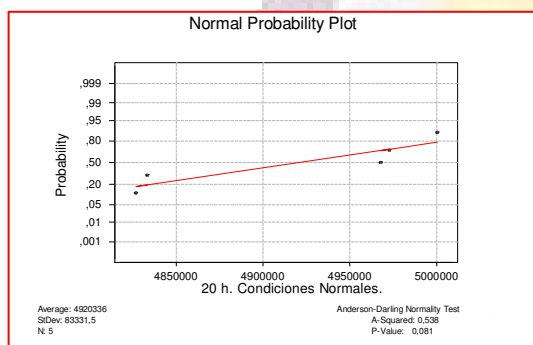
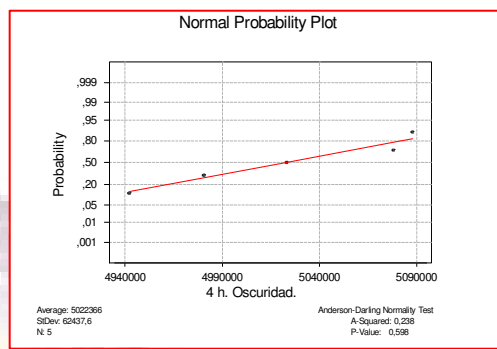
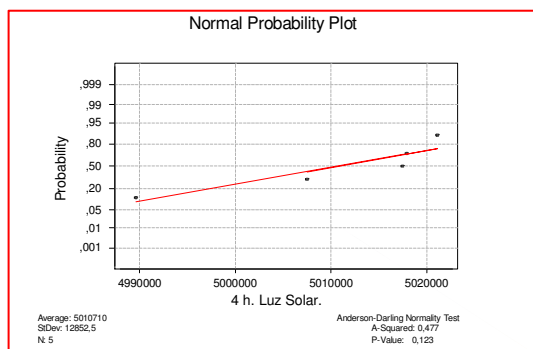
ANEXO 58. Resultados de muestras almacenadas en diferentes condiciones (excluyendo las muestras expuestas a la temperatura de 40 °C) , estudios de estabilidad de la solución inicial que disuelve la muestra , desarrollo del método de análisis

ÁREAS DESPUÉS DE 1 HORA				
Replica	Tiempo Cero	Condiciones Normales	Luz solar	Oscuridad
1	4929231	4977264	4845193	4874077
2	4940485	5023049	4856022	4908137
3	4976080	4891725	4930551	4947981
4	5003979	4814991	4996324	5022663
5	4992631	4843893	4987539	5006961
Promedio =	4968481,2	4910184,4	4923125,8	4951963,8
s ² =	1056353455	7758793309	5034652926	4006518399
Ti =	24842406	24550922	24615629	24759819
Ti ² =	6,17145E+14	6,02748E+14	6,05929E+14	6,13049E+14
ÁREAS DESPUÉS DE 2 HORAS				
Replica	Condiciones Normales	Luz solar	Oscuridad	
1	4903266	5013214	5034912	
2	4923924	5042524	5035915	
3	4966893	4987036	4958842	
4	4954925	4990966	4936781	
5	4982033	4884064	4814282	
Promedio =	4946208,2	4983560,8	4956146,4	
s ² =	1031969490	3580624609	8268710563	
Ti =	24731041	24917804	24780732	
Ti ² =	6,11624E+14	6,20897E+14	6,14085E+14	
ÁREAS DESPUÉS DE 4 HORAS				
Replica	Condiciones Normales	Luz solar	Oscuridad	
1	4981553	4989611	4942166	
2	4974570	5017480	4980488	
3	5026349	5017880	5023116	
4	5041639	5021098	5078165	
5	5041453	5007481	5087894	
Promedio =	5013112,8	5010710	5022365,8	
s ² =	1068419105	165186646,5	3898454142	
Ti =	25065564	25053550	25111829	
Ti ² =	6,28282E+14	6,2768E+14	6,30604E+14	
ÁREAS DESPUÉS DE 20 HORA				
Replica	Condiciones Normales	Luz solar	Oscuridad	
1	4833378	4924771	5078969	
2	4826823	4902355	4948066	
3	4972996	5018503	4960479	
4	4967974	5027867	5045996	
5	5000509	4923767	5084646	
Promedio =	4920336	4959452,6	5023631,2	
s ² =	6944134877	3475972805	4245890506	
Ti =	24601680	24797263	25118156	
Ti ² =	6,05243E+14	6,14904E+14	6,30922E+14	
T	T2	h	n	N
322946395	8,02311E+15	13	5	65

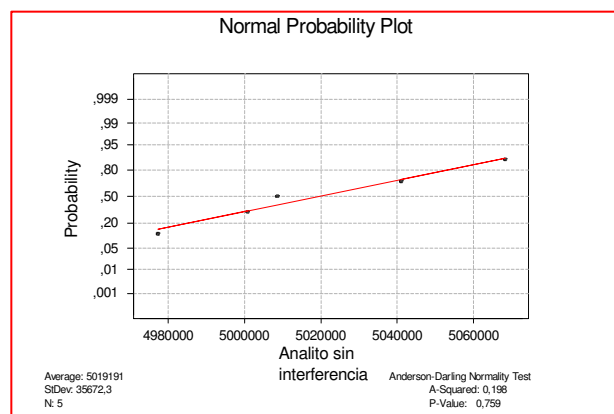
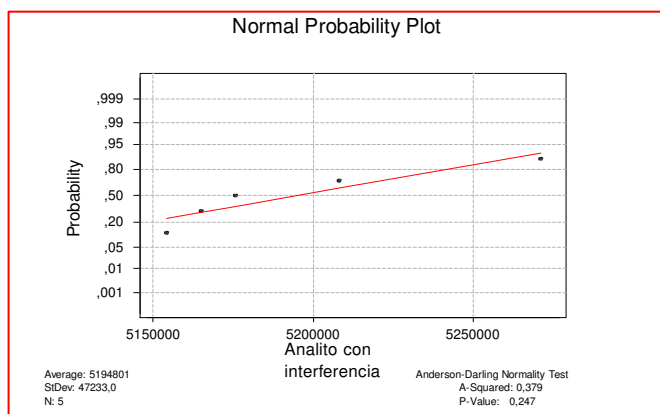
$$G_{exp} = 0.153530994 \quad G_{(k,n-1;\alpha=0.05)} = 0.2683$$

ANEXO 59. Gráficos de distribución aproximadamente normal de grupos almacenadas en diferentes condiciones (excluyendo las muestras expuestas a la temperatura de 40°C), estudios de estabilidad de la solución inicial que disuelve la muestra , desarrollo del método de análisis



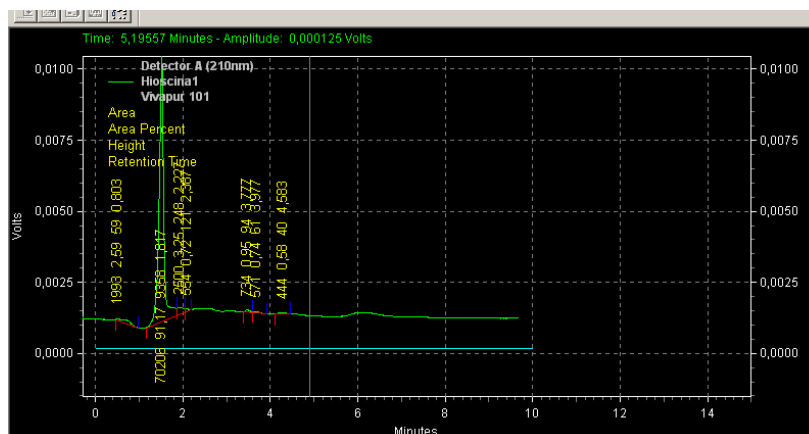


ANEXO 60. Gráficos de distribución aproximadamente normal, selectividad frente a excipientes, validación del método de análisis cuantitativo.

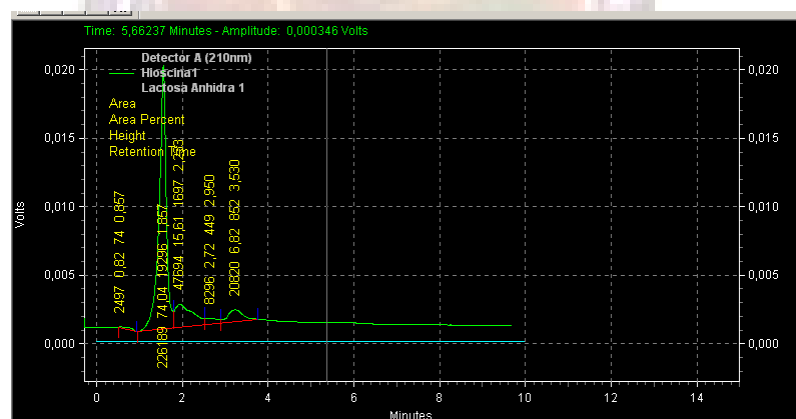


ANEXO 61. Cromatogramas individuales de los excipientes utilizados, estudios de selectividad frente a excipientes de la formulación, validación del método de análisis cuantitativo

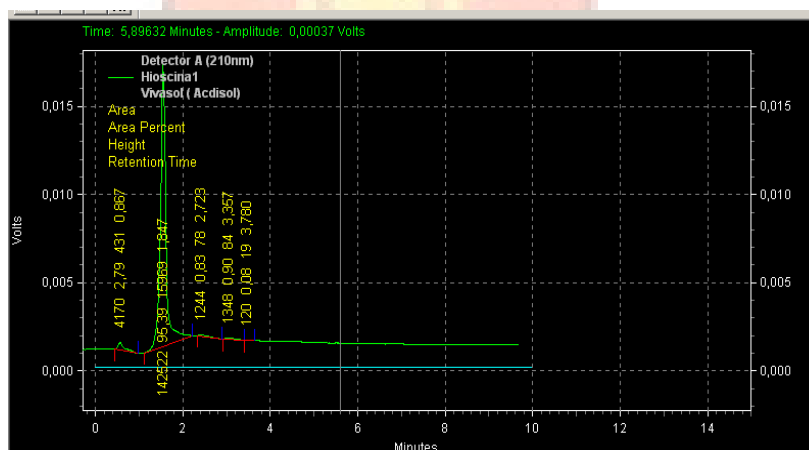
CROMATOGRAMA DE LACTOSA ANHIDRA



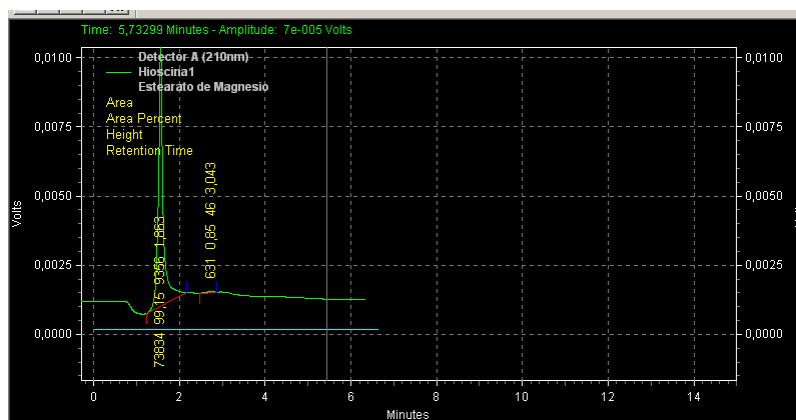
CROMATOGRAMA DEL VIVAPUR



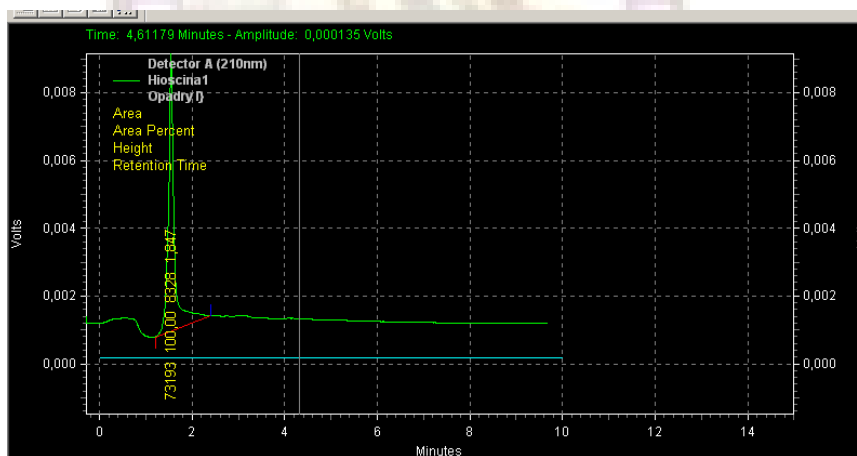
CROMATOGRAMA DE ACDISOL



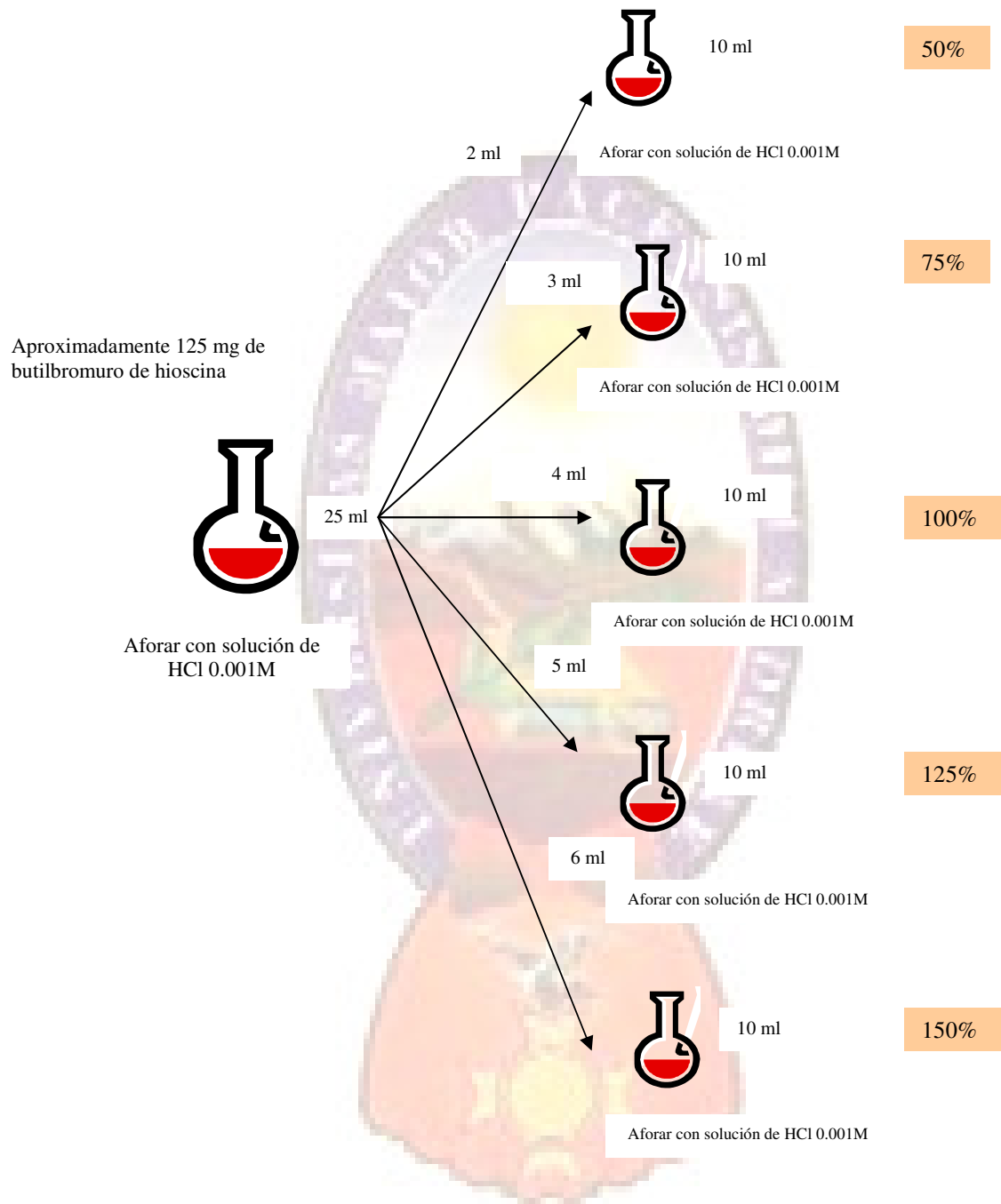
CROMATOGRAMA DEL ESTEARATO DE MAGNESIO



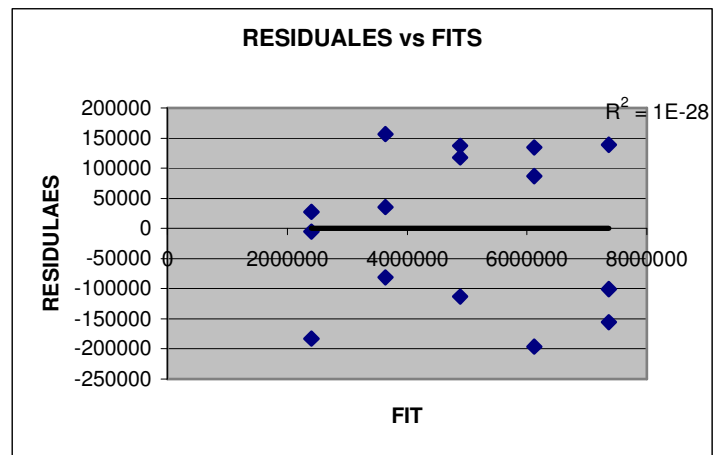
CROMATOGRAMA DEL ESTEARATO DE OPADRY



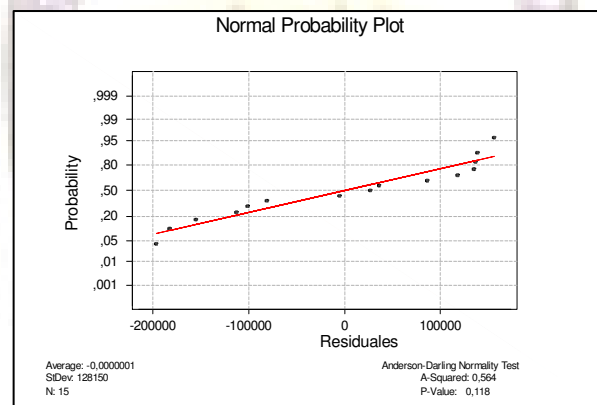
ANEXO 62. Preparación de la muestra para los estudios de linealidad del sistema, validación del método de análisis cuantitativo



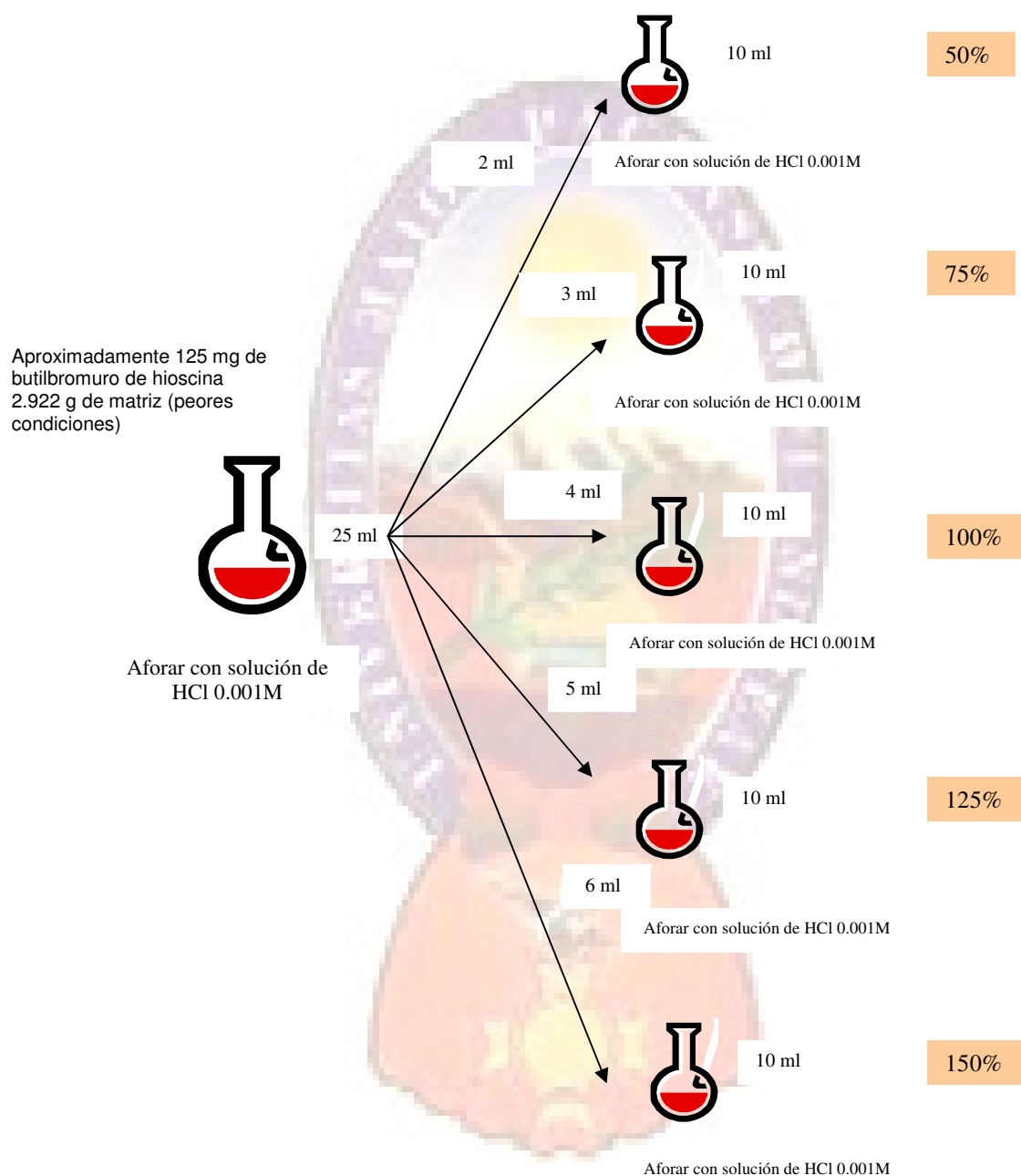
ANEXO 63. Gráfico de distribución aproximadamente normal de residuales para linealidad del sistema, validación del método de análisis cuantitativo



ANEXO 64. Gráfico de varianza residual constante para la linealidad del método de validación del método de análisis cuantitativo

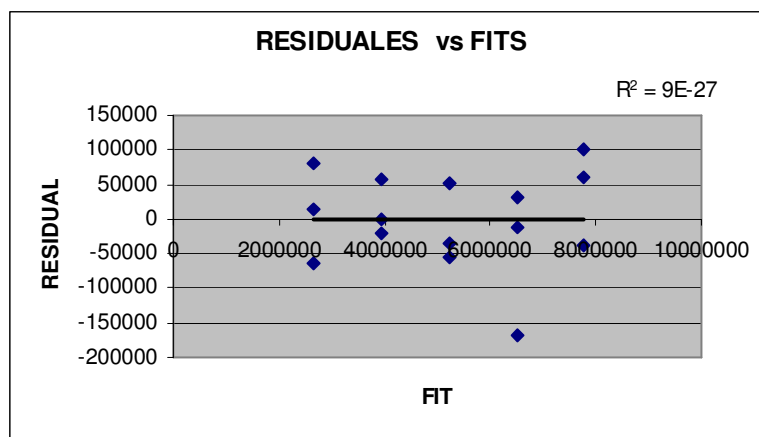


ANEXO 65. Preparación de la muestra para los estudios de linealidad del método, validación del método de análisis cuantitativo

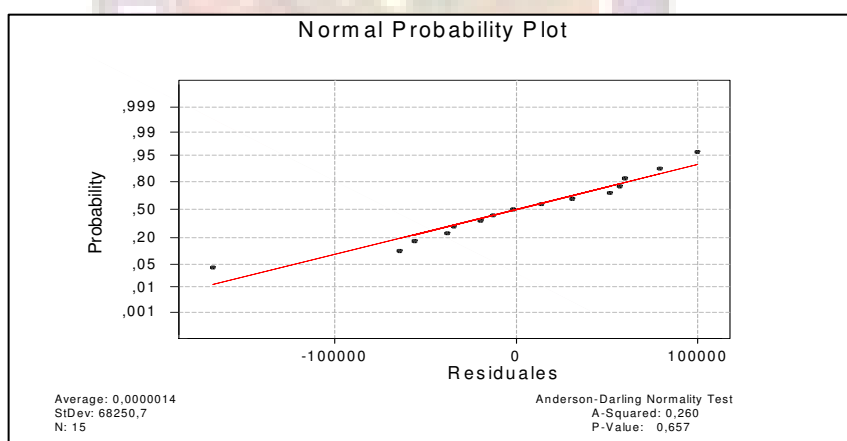


Cada uno de los ensayos descritos en este esquema se repiten tres veces desde el inicio , de esta manera se puede evaluar estadísticamente los resultados

ANEXO 66. Gráfico de distribución aproximadamente normal de residuales para linealidad del método, validación del método de análisis cuantitativo



ANEXO 67. Gráfico de varianza residual constante para la linealidad del método de validación del método de análisis cuantitativo



ANEXO 68. Resultados de los cálculos para la comparación de las rectas de regresión del sistema y método, validación del método de análisis cuantitativo

Recta	x(ug/ml)	y(Area)	x ²	Y ²	xy	Σy ²
	500	2373274,33	250000	5,63243E+12	1,40811E+18	
	500	2583056,67	250000	6,67218E+12	1,66805E+18	
	500	2405998,67	250000	5,78883E+12	1,44721E+18	
	750	3605751	562500	1,30014E+13	7,31331E+18	
	750	3722928,67	562500	1,38602E+13	7,79636E+18	
	750	3485141,5	562500	1,21462E+13	6,83224E+18	
	1000	4764509	1000000	2,27005E+13	2,27005E+19	
SISTEMA	1000	4995558,33	1000000	2,49556E+13	2,49556E+19	
	1000	4745630	1000000	2,2521E+13	2,2521E+19	
	1250	5988616	1562500	3,58635E+13	5,60368E+19	
	1250	6320039,67	1562500	3,99429E+13	6,24108E+19	
	1250	6028390	1562500	3,63415E+13	5,67836E+19	
	1500	7225778,33	2250000	5,22119E+13	1,17477E+20	
	1500	7520215	2250000	5,65536E+13	1,27246E+20	
	1500	7465678	2250000	5,57363E+13	1,25407E+20	
	500	2574272,33	250000	6,62688E+12	1,65672E+18	
	500	2639193,67	250000	6,96534E+12	1,74134E+18	
	500	2717377	250000	7,38414E+12	1,84603E+18	
	750	3877880,33	562500	1,5038E+13	8,45885E+18	
	750	3954861,33	562500	1,56409E+13	8,79802E+18	
	750	3936668	562500	1,54974E+13	8,71726E+18	
	1000	5164913,67	1000000	2,66763E+13	2,66763E+19	
MODELO	1000	5250967	1000000	2,75727E+13	2,75727E+19	
	1000	5272798	1000000	2,78024E+13	2,78024E+19	
	1250	6467656,67	1562500	4,18306E+13	6,53603E+19	
	1250	6511255,33	1562500	4,23964E+13	6,62444E+19	2,33881E+14
	1250	6665451	1562500	4,44282E+13	6,94191E+19	5,10002E+14
	1500	7720421	2250000	5,96049E+13	1,34111E+20	9,117E+14
	1500	7680246	2250000	5,89862E+13	1,32719E+20	1,44259E+15
	1500	7818211	2250000	6,11244E+13	1,3753E+20	2,06393E+15
N	Σ x	Σ y	Σ x²	Σ y²	SumaΣxy	SumaΣ y²
30	30000	151482738	33750000	8,61503E+14	1,36066E+21	5,16211E+15
a=	4562,505556	Sxx	3750000	SCI	-4,93703E+35	SCE2
b=	5044,862078	Sxy	1,36066E+21	Scep	1,15196E+12	65214285941
r=	0,993965233	SCr	4,93703E+35	SCE	-4,93703E+35	
r2	0,987966884	SCec	9,54503E+13	SCE1	2,31482E+11	

ANEXO 69. Resultados de la determinación de exactitud, validación del método de análisis cuantitativo

Nivel	Respuesta del Estándar (lectura a 210 nm)		
	Replica 1	Replica 2	Replica 3
500 µg/m	2737155,33	2728756	2739619,5
1000 µg/ml	5186118	5173761,5	5174419
1500 µg/ml	7441971	7414870	7415970
Nivel	Respuesta de la Muestra (lectura a 210 nm)		
	Replica 1	Replica 2	Replica 3
500 µg/m	2737155,33	2728756	2630797
1000 µg/ml	5153535,67	5209535	5224538,667
1500 µg/ml	7521946,33	7428501,5	7472310

ANEXO 70. Cálculo de concentraciones experimentales halladas en la determinación de la exactitud , validación del método de análisis cuantitativo

Respuesta de la Muestra (Absorbancia a 210 nm)				
Nivel	Replica 1	Replica 2	Replica 3	s ²
500 ug/ml	493,307042	494,57665	480,139122	7,99425045
1000 ug/ml	993,717395	1006,91441	1009,68605	8,53269228
1500 ug/ml	1516,11979	1502,7576	1511,39568	6,77595832
Promedio	1000,95708		S	442,053318
G _{exp}	0,73279573		CV	44,1630641
G _(α=0,05,K,n-1)	0,8709			

ANEXO 71. Resultados obtenidos en la determinación del límite de detección y límite de cuantificación , validación del método de análisis cuantitativo

C (ug/ ml)	Y (Area)	Promedio Y (Área)	S de Y (Área)
10	59036	60491	1293,344888
10	60927		
10	61510		
20	98236,33333	97887,33333	416,9117946
20	97425,66667		
20	98000		
40	185453	185075,3333	720,9579276
40	185529		
40	184244		
210	1030361		

ANEXO 72. Datos fármaco técnicos de diferentes lotes de comprimidos de Hioscina-N-Butil Bromuro, obtenidos por el proceso de fabricación húmeda

LOTE	Promedio de dureza KgF Parámetro 4KgF-6KgF	Promedio de Fiabilidad (%) No >1%	Promedio de disgregación (min.)
1	2,3	0,527	20min 7seg
2	2,69	0,054	26min 37seg
3	3,85	0,145	24min 27seg
4	3,9	0,041	24min 38seg
5	3,79	0,24	29min 10seg

ANEXO 73. Comparación de los tiempos empleados en la preparación por vía húmeda y compresión directa

PROCESO OPERATIVO POR VIA HUMEDA

PROCESO	Nº PERSONAS	TIEMPO (MINUTOS)	Nº HORAS /HOMBRE
Pesada	1	60	1
Verificación QF	1	30	0,5
Mezcla (Total)	1	30	0,5
Preparación de la solución aglutinante	1	30	0,5
Granulado	1	60	1
Secado	1	180	3
Tamizado (Total)	1	30	0,5
Lubricación	1	30	0,5
Tableteado	1	18	0,3
TOTAL (Horas)			7,8
Costo (Bolivianos)			15,6

PROCESO OPERATIVO POR COMPRESIÓN DIRECTA

PROCESO	Nº PERSONAS	TIEMPO (MINUTOS)	Nº HORAS /HOMBRE
Pesada	1	30	0,5
Verificación QF	1	15	0,25
Mezcla (Total)	1	10	0,166666667
Preparación de la solución aglutinante	NA	NA	NA
Granulado	NA	NA	NA
Secado	NA	NA	NA
Tamizado (Total)	1	30	0,5
Lubricación	1	30	0,5
Tableteado	1	18	0,3
TOTAL (Horas)			2,216666667
Costo (Bolivianos)			4,433333333

ANEXO 74. Costos de materias primas para granulado húmedo y compresión directa

FORMULA POR VIA HUMEDA					
MATERIA PRIMA - EXCIPIENTES	UNIDAD DE MANEJO	CANTIDAD	PORCENTAJE	COSTO UNITARIO (Bolivianos)	COSTO TOTAL POR MATERIA PRIMA (Bolivianos)
Lauril sulfato de Sodio	g	6	0,96	0,04	0,25
Dioxido de Silicio Coloidal (Aerosil)	g	8,4	1,35	0,11	0,91
Etílico Alcohol	g	132	21,15	0,01	1,06
Almidon de Maíz	g	108	17,31	0,00	0,46
Polivinilpirrolidona (Kollidon 25)	g	3,42	0,55	0,21	0,70
Lactosa Anhidra	Kg	0,2676	0,04	52,70	14,10
Estearato de Magnesio pH 101	g	30	4,81	0,04	1,20
Opadry OY-s-7325	g	36	5,77	0,75	26,90
Celulosa Microcristalina	g	240	38,46	0,04	8,42
Hioscina Butil bromuro	g	60	9,61	8,80	528,29
TOTAL		624,0876	100		
COSTO POR LOTE EN BOLIVIANOS					582,28

FORMULA POR COMPRESIÓN DIRECTA					
MATERIA PRIMA -EXCIPIENTES	UNIDAD DE MANEJO	CANTIDAD	PORCENTAJE	COSTO UNITARIO (Bolivianos)	COSTO TOTAL POR MATERIA PRIMA (Bolivianos)
Lactosa Anhidra	Kg	0,3384	0,09	52,70	17,83
Estearato de Magnesio pH 101	g	14,904	3,85	0,04	0,59
Opadry OY-s-7325	g	36	9,30	0,75	26,90
Celulosa Microcristalina pH 101	g	275,88	71,26	0,04	9,68
Hioscina Butil bromuro	g	60	15,50	8,80	528,29
TOTAL		387,1224	100		
COSTO POR LOTE EN BOLIVIANOS					583,29

ANEXO 75. Equipos empleados en granulado húmedo y compresión directa

EQUIPO	GRANULACION HUMEDA	COMPRESIÓN DIRECTA
Mezclador LODIGE (Capacidad: 25 L)	E	E
Estufa eléctrica MAZDEN (Capacidad 60 Kg)	E	NE
Mezclador V (Capacidad 150 l)	E	NE
Tableteadora BELLONI (Capacidad 20.000 comp./hora)	E	E

E = Equipo empleado
NE= Equipo no empleado



CAPITULO IX



APENDICE

1. APENDICE- MARCO TEÓRICO:

APENDICE 1. Distintos aspectos que se deben tener presentes en la etapa de preformulación (Vila Jato,2001, p.28)

Consideraciones previas
<p align="center">Propiedades Farmacotecnicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Finalidad Terapéutica • Efectos Tóxicos • Reacciones Adversas • Dosis • Características Farmacotecnicas • Frecuencia de administración <p align="center">Características de los enfermos a los que se dirige</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aceptación y comodidades del medicamento • Costo del medicamento
CONSIDERACIONES BIOFARMACEUTICAS
<ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilidad • Vía de administración • Características biofarmaceuticas de la formula
CONSIDERACIONES FISICOQUIMICAS Y FARMACOTECNICAS
<ul style="list-style-type: none"> • Cristanilidad y polimorfismo • Punto de fusión • Solubilidad • Fluidez • Estabilidad • Compatibilidad--etc

APENDICE 2. Diluyentes para Compresión Directa (Salazar Macian, 2001, p.165)

Compuesto	Solubilidad	Higroscopicidad	%	Fase y forma de Incorporación	Características farmacotecnicas y estabilidad
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101 y PH 102)	Dispersable en agua	Débilmente higroscopico	10-40 g csp. 1 comp	Mezclado con el resto de Componentes Polvo	Buena compresión Buena reología Reduce la friabilidad
Fosfato bicálcico (Encopress)	Insoluble en agua	No higroscopico	10-50 g c.s.p. 1 comp.	Mezclado con el resto de Componentes Polvo	. Buena compresión . Buena reología
Celulosa en Polvo (Eccema) Solka-Ilov)	Dispersable en agua	Débilmente higroscópico	c.s.p. compr.	Mezclado con el resto de Componentes Polvo	Buena compresión . Buena .reología - Reduce la friabilidad
Lactosa anhidra	Ligeramente soluble en agua 20,100,25°C	Muy débilmente higroscópico	c.s.p. compr.	Mezclado con el resto de Componentes Polvo	Comprimidos duros
Lactosa Monohidrato (Tabletosse)	Ligeramente soluble en agua 40,100,25°C	Débilmente Higroscópico	c.s.p. compr.	Mezclado con el resto de Componentes Polvo	. Comprimidos duros . Buena reología
Lactosa"fasellor"	Ligeramente soluble en agua	Débilmente	c.s.p. compr.	Mezclado con el resto de Componentes Polvo	- Comprimidos duros . Buena reología
Almidón micronizado	Dispersable en agua	Higroscopicidad	c.s.p. compr.	Mezclado con el resto de Componentes Polvo	. Buena compresibilidad

APENDICE 3. Absorbentes (Salazar Macian, 2001, p.165)

Compuesto	Solubilidad	Higroscoplcidad	%	Fase y forma de Incorporación	Características Farmacotecnicas
Almidón (Maiz, Trigo,Batata)	Dispersable	Higroscopico	c.s.p adsorber	Mezclado con principios activos líquidos	Granulado debil y pulverulento'
Carbonato magnesio	Insoluble	No higroscopico	c.s.p adsorber	Mezclado con principios activos líquidos	Granulado debil y pulverulento'
Dióxido de silicio (aerosil 200)	Insoluble	Higroscopico	c.s.p adsorber	Mezclado con principios	Granuladopulverulento
Fosfato tricálcico	Insoluble	No higroscopico	c.s.p adsorber	Mezclado con principios	Granulado debil y pulverulento'
Talco	Insoluble	No higroscopico	c.s.p adsorber	Mezclado con principios	Granulado debil y pulverulento'

**APENDICE 4. Aglutinante (Granulación húmeda, anhidra y compresión directa)
(Salazar Macian, 2001, p.165)**

Compuesto	Solubilidad	Higroscopicidad	%	Forma de Incorporación	Tipo de granulación o compresión	Tipo de aglutinante	
Alginato sodico (Kelco)	Dispersable en agua	Higroscopico	1.3	Dispersión coloidal 5%	Húmeda	Medio	
ALMIDÓN (maíz, trigo, patata, etc)	Dispersable en agua	Higroscopico	5-10	Engrudo 5-15%	Húmeda	Medio	
ALMIDÓN PREGELATINIZADO (Almidón modificado)	Dispersable en agua	Higroscópico	5-20	Dispersión 5-10%	Húmeda o compresión directa	Medio	
CARBOMER (Carbopol)	Dispersable en agua etanol v glicerina	Higroscopico	0.5-2	Dispersión 1 %	Húmeda o anhidra	Enérgico	
Derivados de Celulosa	Caboximetilcelulosa (CMC)	Soluble en agua a temperatura alta	Higroscopico	1-6	Gel 5%	Húmeda o compresión directa	Fuerte
	ETILCELULOSA (Etilcelulosas Ethocel)	Insoluble en agua Soluble en etanol	No Higroscopico	1-5	Solución alcohólica 5%	Anhidra	Fuerte
	Celulosa Microcristalina (Avicel PH 101-PH 102)	Dispersable en agua	Débilmente higroscopico	5.20	Polvo	Compresión directa	Medio
	Hidroxipropilcelulosa (Klucel E o L)	Dispersable en agua Soluble en isopropanol	Débilmente higroscopico	2.4	Gel 5%	Húmeda o anhidra	Fuerte
	Hidroxipropiletil celulosa	Dispersable en agua	Débilmente higroscopico	2-5	Gel 5%	Húmeda	Fuerte
	METILCELULOSA (Methocel (Metholosa Celacol)	Dispersable en agua	Débilmente higroscopico	2.10	Gel 5% - Polvo	Húmeda o anhidra	Fuerte
GELATINA (Pharmagel A y B)	Soluble en agua	No Higroscopico	1-3	Gel 5-10 %	Húmeda	Fuerte	
GOMA DE ACACIA (goma arábica)	Soluble en agua	No Higroscopico	1-5	Gel 5%	Húmeda	-Muy fuerte -Desintegra prolongada	
Polietilenglicol 4000 y 6000 (Carbowax 4000 v 6000)	Soluble en agua	Higroscopico	5	Solución 5.10%	Húmeda	Medio	
POLIVINILPIRROLIDONA (Kollidon-plasdone)	Soluble en agua y en etanol	Higroscopico	5.20	Solución acuosa 5-20 % Solución estanolica 5-20% -Polvo	Húmeda Anhidra Compresión directa	Débil	
Sacarosa (Azúcar)	Soluble en agua	Higroscopico	2.20	Solución 33-66%	Húmeda	Fuerte	

APENDICE 5. Disgregante (Salazar Macian, 2001, p.167)

Compuesto		Solubilidad en agua	HIGROSCOPICIDAD	%	Fases de incorporación	Formas de incorporación	
Alginato de sodio (Kelco, Album)		Dispersable	Higroscópico	3 - 10	Granulado seco	Polvo fino	
Almidon (maiz, trigo,patata)		Dispersable	Higroscópico	5 - 15	Granulación Humeda (almidon intraparticular) Granulación seca (Almidon interparticular)	Polvo fino o granular	
Almidon modificado	Almidon glicolato sodico (Explotab-Primojel)	Dispersable	Higroscópico	2-5	Granulado seco	Polvo fino granular	
	Almidon pregelatinizado	Dispersable	Higroscópico	5-10	Granulación húmeda Granulado Seco		
Derivados de Celulosa	Carboximetilcelulosa sodica (CMCNa, CMC)	Parcialmente soluble	Higroscópico	5-10	Granulado seco	Polvo fino	
	Croscarmelosa Sodica Acdisol Carboximetilcelulosa sodica Nymcel	Insoluble	Higroscópico	2-3	Fase granulación húmeda o en compresión directa	Polvo fino	
	Celulosa microcristalina (Avicel POH 101-PH102)	Dispersable	Débilmente Higroscópico	5-15	Compresión directa	Polvo fino	
	Metilcelulosa Methocel, celacol)	Dispersable	Débilmente Higroscopico	1-10	Granulado seco	Polvo fino o granular	
Mezclas efervescentes	Ácidos	Adipico Cítrico anhidro Citrato monosodico Fumarico Láctico Tartarico	Solubles	Débilmente higroscopico	c.s	Granulación húmeda anhidra Compresión directa	Polvo fino o cristalino
	Alcalis	Bicarbonato sodico Carbonato sodico	Solubles	Débilmente higroscopicos	c.s	Granulación húmeda o anhidra Compresión directa	
POLIVINILPIRROLIDONA (Plasdone-Kollidon) Soluble		Soluble	Higroscopico	0.5-5	Granulo Seco Compresión directa	Polvo fino	
CROSPVIDONA Polivinilpirrolidona (PVPP) Povidona reticulada, Poliplasdone XL-10; Kollidon CL		Insoluble en agua y disolventes orgánicos	Higroscopico	2-5	Granulación húmeda Granulado seco	Polvo fino	

Compuesto	Solubilidad en agua	HIGROSCOPICIDAD	%	Fases de incorporación	Formas de incorporación
Ácido esteárico	Insoluble	No higroscopico	1-3	Granulo seco Solución orgánica o polvo	Antiadherente Retrasa la disponibilidad del principio activo
Benzoato sodico	soluble	No higroscopico	1	Granulo seco Polvo	Lubricante soluble
Celulosa microcristalina (Avicel PH101-PH102)	Dispersable	Débilmente higroscopico	5-20	Compresión directa Granulo seco Polvo	Lubricante débil
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil, Cab-O-sil) (Aerosil 200)	Insoluble Insoluble	Higroscópico HR a 20°C de 80% Higroscópico HR a 20°C de 20%-30%	0.1 0.5	Granulado seco Polvo fino Granulado seco Polvo fino	Deslizante antiadherente Deslizante, antiadherente, disgregante débil
Estearato de Calcio	Insoluble	No higroscopico	1	Granulado seco Polvo fino	Deslizante débil y antiadherente fuerte
Estearato Magnesio	Insoluble	No higroscopico	0.258-0.2	Granulado seco Polvo fino	Deslizante débil y antiadherente fuerte
Estearil fumarato sodico (PRUV)	Insoluble	No higroscopico	0.5-0.2	Granulado seco Polvo fino	Antiadherente
Lauril sulfato sodico	Soluble	No higroscopico	1-2	Granulado seco Polvo fino	Deslizante y antiadherente
Parafina liquida	Insoluble	No higroscopico	1	Granulado seco Polvo fino	Deslizante y antiadherente
Polietilenglicol 4000 (Macrogol Carbawaz 4000)	Soluble	Higroscopico	1-2	Granulado seco Solución pulverizada	Deslizante y antiadherente
Talco	Insoluble	No higroscopico	1-4	Granulado seco Polvo fino	Deslizante y antiadherente

APENDICE 6. Lubricante de compresión directa (Salazar Macian, 2001, p.168)

APENDICE 7. Coadyuvantes (Salazar Macian, 2001, p.168)

Coadyuvantes	Tipos	Concentración de uso (%)
Correctivos de sabor y olor	Aromatizantes	1
	Esencias microencapsuladas	
	Edulcorantes:	0.1-0.5
	Sacarina sodica Aspartamo Ciclamato Sodico	0.1-0.5 1-2
Colorantes	No especifica	Cantidad suficiente de acuerdo al color a obtener
Disponibilidad del principio activo	Humectantes	1-2
	Glicerina	
	Tensioactivo	0.1-1
	Laurilsulfato sodico Docusato sodico(dioctilsulfosuccinato sodico) Polisorbato 80	0.1-0.5 0.1-0.5
Estabilizantes	Antioxidantes solubles en agua	0.05-0.1
	Bisulfito sodico	0.05-0.1
	Metabisulfito sodico	
	Antioxidantes solubles en disolventes	0.005-0.01
	Butilhidroxianisol (BHA)	0.01-0.02
	Butilhidroxitolueno (BHT)	0.05-0.1
	Hidroxiquinona	0.01-0.03
	Alfa -tocoferol (Vit E)	0.01
	Norhidroxiguyareico (NDGA)	0.03-0.3
	Palmitato de ascorbilo	
	Quelantes	0.05-0.1
	Etilendiamotetracético (EDTA)	0.05-0.1
	Acido cítrico	
	Reguladores de pH	
Mezclas de sales o de ácidos o bases (REF. 1 Ed)	c.s	

**APENDICE 8. Factores tecnológicos y la uniformidad de peso
(Salazar Macian; 2001, p.183)**

Tipo de factor	Causa del problema	Solución a aportar
Intrínsecos	Dispersión granulométrica no adecuada al diámetro de la matriz.	<ul style="list-style-type: none"> • Modificar la granulometría por tamización.
	Reología de la mezcla a comprimir deficiente.	<ul style="list-style-type: none"> • Adición de lubricantes de acción deslizante. • Modificar la granulometría por tamización.
	Pérdida de homogeneidad de la mezcla a comprimir en tolvas de gran capacidad con vibradores	<ul style="list-style-type: none"> • Adecuar la granulometría. • Tolvas de menor capacidad y eliminar vibraciones.
Extrínsecos	Tipo de máquina de comprimir	<ul style="list-style-type: none"> • Máquina de comprimir rotatoria. • Utilizar dispositivos de carga forzada.
	Velocidad de compresión excesiva.	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción de la velocidad de compresión

**APENDICE 9. Factores tecnológicos y la riqueza uniformidades de unidades de dosificación
(Salazar Macian; 2001, p.184)**

Tipo de factor	Causa del problema	Solución a aportar
Intrínsecos	Pérdida de homogeneidad de la mezcla a comprimir durante la compresión	<ul style="list-style-type: none"> • Modificar la granulometría por tamización.
	Reología deficiente de la mezcla con carga no uniforme de la matriz	<ul style="list-style-type: none"> • Incorporar lubricantes que faciliten deslizamiento de la mezcla.
	Inestabilidad del principio activo por agentes externos (luz, humedad, etc.) durante la compresión.	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimir en sala climatizada (H.R.: 20% a 20 9C y/o con luz de sodio).
Extrínsecos	Pérdida de homogeneidad de la mezcla a comprimir dispuesta en tolvas grandes equipadas con vibradores	<ul style="list-style-type: none"> • Reducir la carga en la tolva o bien la intensidad de la vibración.

**APENDICE 10. Factores tecnológicos y friabilidad de los comprimidos
(Salazar Macian; 2001, p.185)**

Tipo de factor	Causa del problema	Solución a aportar
Intrínsecos	Poca capacidad de cohesión intergranular.	<ul style="list-style-type: none"> • Modificar el diluyente o aglutinante. • Modificar la tecnología.
	Granulado excesivamente seco.	<ul style="list-style-type: none"> • Restituir la humedad que establece la especificación.
Extrínsecos	Aristas del comprimido.	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar comprimidos de aristas romas o comprimidos biselados.
	Presión de compresión en defecto.	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar la presión de compresión.

**APENDICE 11. Factores tecnológicos y la resistencia de los comprimidos a la rotura
(Salazar Macian; 2001, p.185)**

Tipo de factor	Causa del problema	Solución a aportar
Intrínsecos	Compresibilidad de la mezcla deficiente	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar más aglutinante. • Utilizar aglutinante más enérgico. • Aumentar el tiempo de amasado. • Disminuir la proporción de lubricantes hidrófobos y el tiempo de homogeneización final.
	Carga de la matriz irregular (comprimidos duros y blandos).	<ul style="list-style-type: none"> • Reducir la dispersión granulométrica • Utilizar dispositivos de carga forzada • Incorporar agentes deslizantes.
	Granulado excesivamente seco	<ul style="list-style-type: none"> • Restituir el agua que se especifican • Humedad residual.
Extrínsecos	Altura del comprimido	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción del diámetro de la matriz que conlleva mayor altura del comprimido
	Presión de compresión in-suficiente.	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar la presión de compresión

**APENDICE 12. Factores tecnológicos y tiempo de disgregación
(Salazar Macian; 2001, p.186)**

Tipo de factor	Causa del problema	Solución a aportar
Intrínsecos (tiempo de disgregación excesivamente prolongado)	Disgregante extragranular poco activo.	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar la proporción de disgregante extragranular. • Sustituir el disgregante extra-granular por disgregantes Mas activos
	Lubrificante hidrófobo en exceso.	<ul style="list-style-type: none"> • Reducir la proporción de lubricante hidrófobo.
	Formulación con poca afinidad por el agua	<ul style="list-style-type: none"> • Incorporación de humectantes
Extrínsecos	Presión de compresión excesiva en casos determinados.	<ul style="list-style-type: none"> • Reducir la presión de compresión.

APENDICE 13. Problemas tecnológico relacionados con la exfoliación de los comprimidos (Salazar Macian; 2001, p.188)

	Causa del problema	Solución a aportar
Intrínsecos	Adherencia del comprimido al punzón inferior por falta de antiadherente o por exceso de humedad residual.	<ul style="list-style-type: none"> • Incorporar lubricante antiadherente. • Secar para cumplir especificaciones.
	Falta de cohesividad por exceso de lubricante antiadherente.	<ul style="list-style-type: none"> • Reducir la cantidad de lubricante antiadherente.
	Gránulos friables con formación de partículas finas (<0,25 mm) en la fase de mezclado.	<ul style="list-style-type: none"> • Elaborar un granulado mas consistente. • Reducir el tiempo de mezclado.
	Granulado excesivamente seco por pérdida de agua de algún componente hidratado.	<ul style="list-style-type: none"> • Humidificar para cumplir especificaciones.
	Aire interpuesto en cantidad (granulados porosos).	<ul style="list-style-type: none"> • Rodillo de precomprensión. • Dispositivo de carga forzada. • Matrices troncocónicas en sus extremos (Máq. rotatorias).
	Carga irregular con comprimidos muy duros y exfoliables y otros blandos.	<ul style="list-style-type: none"> • Asegurar la uniformidad de carga (dispersión granulométrica, agente deslizante, etc.).
Extrínsecos	Presión de compresión excesiva que supera la plasticidad del comprimido.	<ul style="list-style-type: none"> • Reducir presión de compresión.
	Matrices con sección anular en su interior más ancha por desgaste.	<ul style="list-style-type: none"> • Desechar matrices.
	Radio de convexidad pequeño con distribución irregular de fuerzas en el comprimido	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor radio de convexidad.

APENDICE 14. Problemas tecnológicos de adhesividad a los punzones y a las matrices (Salazar Macian; 2001, p.189)

Tipo de factor	Causa del problema	Solución a aportar
Intrínsecos	Lubricante-antiadherente en cantidad insuficiente.	Incorporar lubricante antiadherente.
	Mezcla a comprimir con humedad residual no uniforme o excesivamente húmeda.	Asegurar el secado uniforme del granulado. Secar hasta cumplir especificaciones.
	Producto higroscópico.	Trabajo en salas con humedad controlada (H.R. 20% a 20°C)
Extrínsecos	Pulido de los punzones defectuoso o desgastado.	Pulir de nuevo los punzones.
	Presión de compresión insuficiente.	Aumentar la presión de compresión.

