

33  
209



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"CUAUTITLAN"**

**"APLICACION DE TECNICAS DE OPTIMIZACION  
EN EL DISEÑO DE UNA FORMA FARMACEUTICA  
PARA EL TRATAMIENTO DE ANEMIA FERROPRIVA  
EN LECHONES"**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**P R E S E N T A N :**

**LUIS MARTINEZ URBINA  
MOISES DE GUADALUPE MONROY SILVA**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**Q. F. B. ANGELINA PEÑA ROMERO**

**CUAUTITLAN IZCALLI**

**1986**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## INDICE GENERAL.

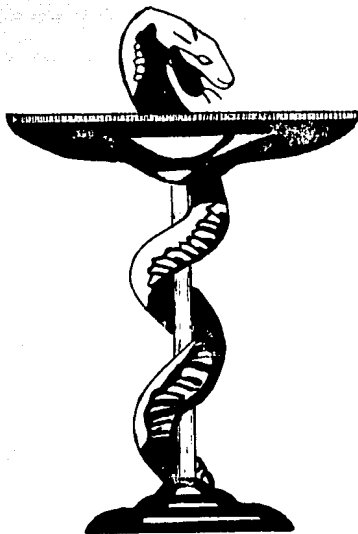
	Pág.
Capítulo Primero. Anemia Ferropriva.....	6
I. Definición.....	6
II. Etiología.....	6
III. Diagnóstico.....	8
IV. Repercusiones económicas de la anemia ferropriva.....	11
V. Prevención o tratamiento.....	12
1. Complejos de hierro.....	12
2. Compuestos ferricos.....	14
3. Compuestos ferrosos.....	15
Bibliografía.....	17
Capítulo Segundo. Principio Activo.....	21
I. Elección.....	21
II. Gluconato ferroso. Propiedades.....	22
1. Fórmula química.....	22
2. Descripción.....	22
3. Solubilidad.....	23
4. Estabilidad.....	23
5. Toxicidad.....	23
6. Usos.....	23
III. Farmacocinética.....	24
1. Absorción.....	24
2. Distribución.....	25
3. Metabolismo.....	25
4. Excreción.....	27
IV. Preparados.....	28
Bibliografía.....	29
Capítulo Tercero. Forma Farmacéutica.....	31
I. Definición.....	31
II. Clasificación.....	31
III. Elección.....	31
IV. Definición de supositorio.....	32
V. Bases para supositorio.....	33

	Pág.
VI. Manufactura de supositorios.....	34
1. Moldeo a mano.....	34
2. Moldeo por compresión.....	35
3. Moldeo por fusión.....	36
4. Problemas en la producción.....	37
VII. Controles.....	39
1. Apariencia.....	39
2. Homogeneidad.....	39
3. Uniformidad de contenido.....	39
4. Variación de peso.....	39
5. Dureza.....	40
6. Punto de fusión.....	42
7. Velocidad de disolución.....	44
VIII. Absorción rectal.....	46
1. Anatomía.....	46
2. Factores fisiológicos que afectan la absorción.....	46
3. Factores fisicoquímicos que afectan la absorción.....	48
Bibliografía.....	51
Capítulo Cuarto. Técnicas de optimización.....	53
I. Conceptos.....	53
II. Técnicas de optimización más utilizadas.....	53
1. Ensayo-Error.....	53
2. EVOP.....	54
3. Clásico.....	55
4. Lagrange.....	55
5. Programación lineal.....	56
6. Otros.....	59
Bibliografía.....	61
Capítulo Quinto. Desarrollo Experimental.....	63
I. Planteamiento del problema.....	63
II. Hipótesis.....	64
III. Objetivo.....	65



IV. Protocolo experimental.....	66
1. Materiales, equipo y reactivos.....	66
2. Métodos de ensayo.....	68
3. Controles de materia prima.....	69
4. Pruebas preliminares.....	70
a) Elección de la base.....	70
b) Elección de la forma de adición del principio acti	70
c) Determinación del HLB adecuado para la emulsión...	70
d) Determinación de la mejor familia química de ---- emulsificantes.....	72
e) Prueba de HLB adecuado para la emulsión, conside-- rando las familias químicas más adecuadas.....	73
V. Diseño experimental.....	75
1. Diseño experimental de Plackett y Burman.....	75
a) Selección de variables.....	76
b) Delimitación de rangos.....	77
c) Determinación del número de experimentos a reali-- zar.....	78
d) Proceso de manufactura.....	82
e) Evaluaciones.....	83
f) Resultados.....	83
g) Determinación de las variables independientes más- reelevantes.....	84
h) Cuadro de resultados.....	91
i) Análisis de resultados.....	91
2. Diseño factorial.....	93
a) Delimitación de rangos.....	93
b) Diseño factorial fraccionado.....	93
c) Fórmulas porcentuales.....	97
d) Resultados.....	98
e) Cuadro de resultados de efectos.....	108
f) Cuadro de resultados de incrementos y decrementos.	108
g) Análisis de resultados.....	109

VI. Optimización.....	110
1. Forma de cálculo para % de rendimiento teórico.....	110
2. Formulaciones para optimización de variables dep.....	117
3. Resultados.....	118
4. Análisis de resultados.....	120
VII. Obtención de ecuaciones representativas del sistema.....	121
1. Forma para la obtención de ecuaciones.....	121
a) Establecimiento de matriz de datos.....	122
b) Obtención de la matriz transpuesta.....	123
c) Obtención de la matriz simétrica.....	123
d) Obtención de la inversa de la matriz simétrica....	124
e) Obtención del producto de la matriz transpuesta -- por el vector de rendimiento.....	125
f) Obtención del producto de las matrices de los ---- pasos d por e.....	125
g) Representación en forma de ecuación.....	125
2. Ecuaciones que describen al sistema.....	131
3. Ecuación en base e los valores promedio.....	132
a) Obtención de la matriz transpuesta por el vector - de rendimiento promedio.....	132
b) Obtención del producto de las matrices inversa de- la simétrica por la transpuesta.....	132
c) Resultados.....	133
d) Análisis de resultados.....	134
VIII. Formulación Óptima.....	136
1. Fórmula porcentual.....	136
2. Fórmula de manufactura.....	136
3. Proceso de manufactura.....	137
4. Cálculo del factor de desplazamiento.....	138
5. Cálculo de la cantidad de excipiente.....	139
6. Corrección de la formulación óptima .....	139
7. Fórmula corregida.....	141
Conclusiones.....	142



FARMACIA

La misión de la ciencia consiste en sustituir las apariencias con los hechos y las suposiciones con ---- demostraciones.- John Ruskin.

## CAPITULO PRIMERO. ANEMIA FERROPRIVA.

### I. Definición.

La anemia no es una enfermedad, sino una manifestación de la destrucción excesiva de eritrocitos, disminución en la producción de éstos o de la hemoglobina (1,2).

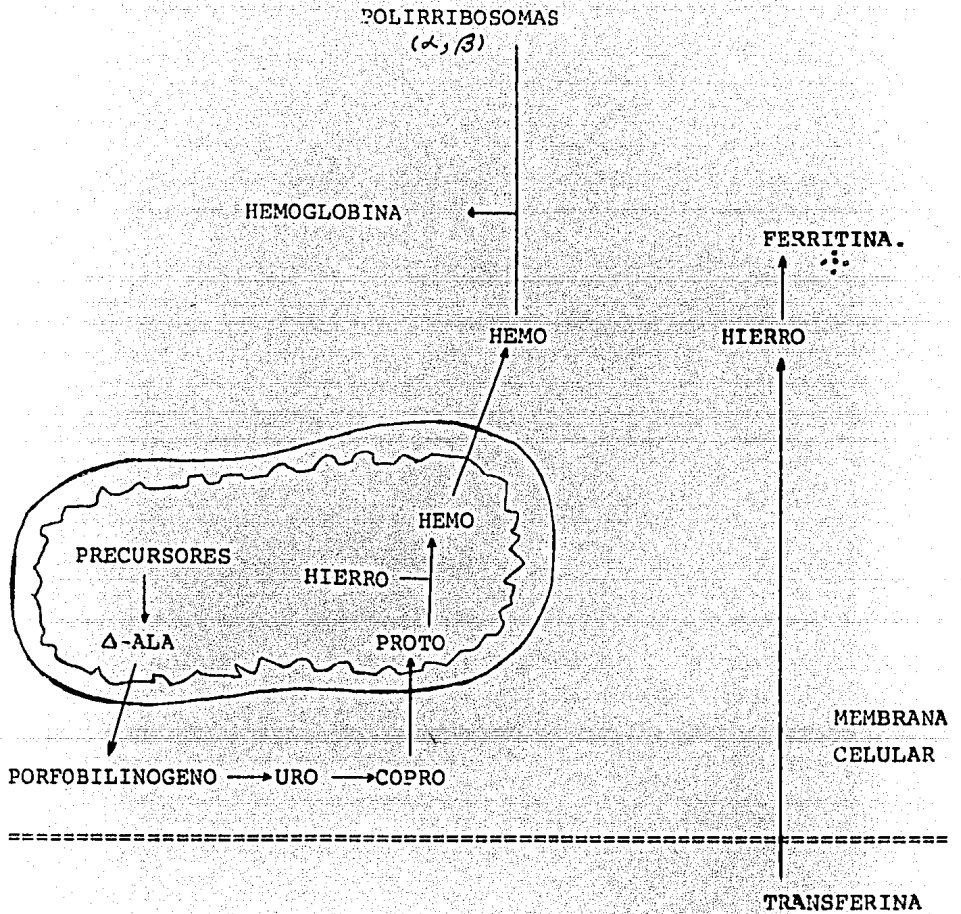
### II. Etiología.

La anemia ferropriva en lechones, tiene un alto índice de --ocurrencia en las granjas de explotación porcina las cuales representan un factor económico importante.

El hierro es un componente esencial de la hemoglobina, representa aproximadamente el 0.335% del peso molecular del pigmento, -- como es lógico, una carencia de hierro dará origen a una reducción en la síntesis de hemoglobina (fig. 1), provocando una anemia del tipo microcítico hipocrómico (1,3,4).

Aunque la disminución de hierro en el organismo se hace más patente en el decremento de hemoglobina también afecta a algunas --enzimas ya que es un componente esencial de las mismas, especialmente de los citocromos respiratorios (1,5,6).

La anemia ferropriva es una de las principales causas de mortalidad en los lechones criados en confinamiento, sin acceso a tierra o a praderas. Lo anterior se debe a que la leche de cerda contiene escasas cantidades de hierro (sólo proporciona 1 mg/día), -- por lo que no cubre los requerimientos del lechón de 7 mg. por vía



$\Delta$  ALA= Acido delta amino Levulínico  
 Fig. 1. síntesis de hemoglobina.  
 Manual de hematología. Dr. Hellman, Robert. J. Finch.  
 Clemnt. A.  
 P.P. 5 - 6

oral al día (1,5,6). La composición general de la leche de cerda - se describe en la tabla No. 1.

Composición de la leche de cerda (2 a 3 semanas después del parto).

	%	%	%	%	%
	Extracto seco	Grasas	Proteínas	Lactosa	Cenizas
Calostro	20.5	5.8	10.6	3.4	0.78
Leche	16.9	5.4	5.1	5.7	0.71

Tabla No. 1. biología de la lactación. Schmidt, C.H.P. 179.

Otra posible causa de anemia ferropriva en lechones es la mala absorción del hierro; sin embargo, no es significativa en los animales (1).

### III. Diagnóstico.

El nivel normal de hemoglobina en el lechón se encuentra entre 10 y 11 g/100 ml de sangre (6,7), cuando éste valor disminuye de 5 - 8 g/100 ml de sangre se presentan los síntomas característicos de la anemia ferropriva (6-11), que son los siguientes:

- 1) Aumento en la incidencia de diarreas con heces semifluidas de color amarillento o gris.
- 2) Disnea por un esfuerzo.
- 3) Desanimación.
- 4) Menor consumo de alimento.

- 5) Palidez de las mucosas de trompa y párpados.
- 6) Depresión del crecimiento.
- 7) Piel pálida o ligeramente ictérica.
- 8) Edema del cuello.
- 9) Cambios fisiológicos y estructurales de las vellosidades-intestinales.
- 10) Variabilidad individual respecto a la resistencia general a las enfermedades.

Los síntomas anteriormente mencionados pueden clasificarse - en tres síndromes diferentes (1):

En el primer síndrome los cerdos jóvenes pierden vivacidad - después de la primera semana de vida y el cuadro se caracteriza -- por palidez de los tejidos, edema de los músculos y tejido conjun- tivo, edema pulmonar y corazón débil de paredes delgadas.

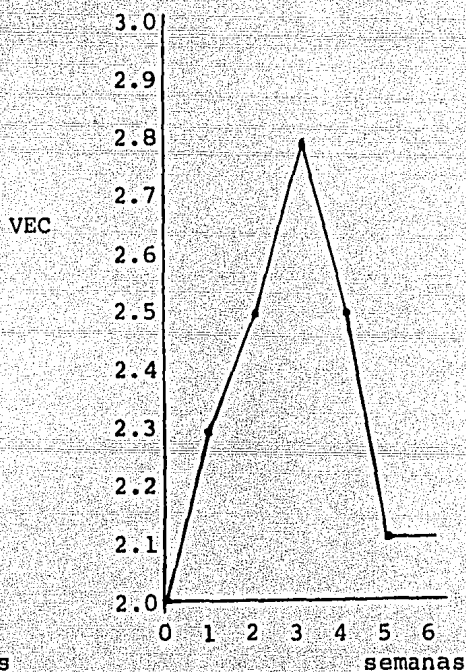
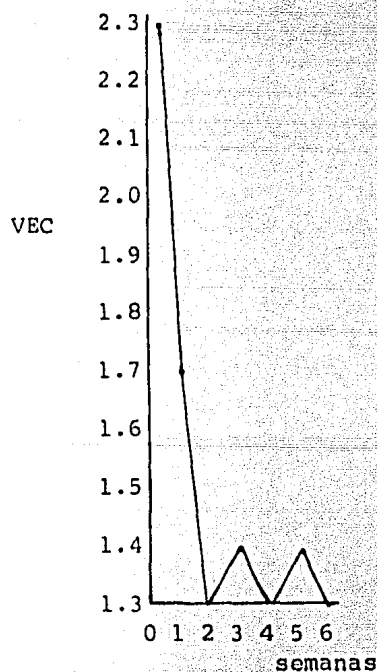
En el segundo síndrome los lechones mueren súbitamente a la tercera semana. Estos lechones se observan gordos debido al edema y grasa, parecen bien desarrollados pero pálidos. En la necropsia- aparecen extremadamente pálidos, los tejidos húmedos, hay efusión pericárdica y el corazón está dilatado a más del doble.

El tercer síndrome se presenta subyacente ya que los princi- pales síntomas y lesiones son infecciones secundarias que se pre- sentan en cerdos de 4 - 10 semanas.

El curso de la anemia ferropriva puede observarse más clara- mente en las gráficas la. y lb. donde se muestra la disminución de

eritrocitos vs tiempo.

Como se puede apreciar en las gráficas la. y lb. en cerdos - no suplementados hay descenso en el VEC siendo más notorio en la - primera y segunda semanas, alcanzándose niveles críticos en la ter - cera semana que es cuando se presentan los síntomas más graves de la anemia, e incluso la muerte (12).



Graf. la. Cerdos no suplementados Graf. lb. Cerdos suplementados.

Datos tomados de: Enfermedades del cerdo, Howard W. Dunne.pp. 8-9.

VEC = Volumen de eritrocitos centrifugados, ml/100 g de peso.



#### IV. Repercusiones económicas de la anemia ferropriva.

Como se mencionó anteriormente, la anemia ferropriva es una de las principales causas de mortalidad en lechones criados en confinamiento, cuando no se proporcionan suplementos de hierro, ya que se puede ocasionar la pérdida hasta del 50% de los animales (3,5,6,7).

El cerdo con respecto a los demás animales presenta varias ventajas como (11):

- 1) Supera a los demás animales en la transformación de alimentos que recibe.
- 2) Requiere menor espacio y rinde más en canal.
- 3) Es muy medrador y prolífico.
- 4) Nuestro clima en general es bueno para su crianza.
- 5) Su alimentación es muy variada (13 - 16).

El consumo de carne de cerdo y sus derivados es elevado en nuestro país, según un estudio realizado por el Dr. Oscar Braver-Herrera y colaboradores (17), "La población consumidora de la república Mexicana ingiere unos 8 kg de carne de cerdo por cabeza al año y alrededor de 1.1 kg de manteca. Si estimamos la población humana de 1973 en 50 000 000 y la consumidora en 42 307 363 el gasto de carne de cerdo es de 338 458 ton, o sea, se necesitan más de 5 000 000 de cerdos de 100 kg cada uno".

Considerando lo anterior y el constante incremento poblacional, resulta de vital importancia la prevención de la anemia ferropriva en los lechones para evitar pérdidas económicas considerables y aumentar los recursos alimenticios del país.

## V. Prevención o tratamiento.

La anemia ferropriva en lechones puede combatirse de dos formas, desde el punto de vista preventivo o bién el curativo, siendo preferida la primera.

Como se ha dicho en este estudio, la anemia se presenta principalmente en animales en confinamiento, por lo que podría darse una prevención natural manteniéndolos en un ambiente en el cual exista una provisión de forraje que puede suplir su necesidad de hierro o que lo obtenga a partir de la tierra.

Otra forma de prevenir la anemia ferropriva puede ser la administración de compuestos que contengan hierro como por ejemplo:

- 1) Complejos de hierro.
- 2) Compuestos férricos.
- 3) Compuestos ferrosos.
- 1) Complejos de hierro.
- a) Hierro alimenticio.

Es un suplemento de hierro para alimento de cerdos descubierto en Estados Unidos que puede eliminar la necesidad de inyectar a los lechones contra la anemia ferropriva, con hierro dextrán.

La formulación especial de hierro quelado por aminoácidos se agrega a la dieta de la cerda preñada, 21 días antes del alumbramiento, permitiendo que el hierro cruce la placenta y sea aprovechado por el feto. El lechón entonces nace con reservas

suficientes de hierro para producir la hemoglobina eliminandose el peligro de anemia y la inyección de hierro ya no se hace necesaria, evitándose al mismo tiempo la posible infección en el sitio de inyección, el manchado de jamón, trabajo extra y peligro de sobre dosis (18,19).

La desventaja es que éste complejo no siempre proporciona los mejores resultados, comparado con el hierro dextrán (19 - 21).

b) Hierro dextrán.

Es un complejo de hidróxido férrico con dextranas de peso molecular promedio entre 5 000 y 7 500 (22).

Este principio activo generalmente es administrado por vía intramuscular. Su absorción es lo bastante rápida para impedir un descenso del contenido hemoglobínico por debajo del nivel crítico y para convertir en normales los niveles patológicos agudos (6,7).

Comparando la absorción de diferentes compuestos orgánicos de hierro, Miller y colaboradores encontraron que los jamones a los que se les inyectó hierro dextrán contenían menos restos de hierro que al aplicar otros productos (23).

Comúnmente los sitios de inyección en los lechos son:

La tabla del cuello, el jamón y el pliegue inguinal, por lo que en estos sitios se puede presentar inflamación posterior a la inyección, debido a la utilización de jeringas o agujas no estériles, así como a la contaminación del inyectable (9), ya que el hierro dextrán por su composición de azúcares es susceptible de contaminación y proliferación de gérmenes, por lo que se le adiciona fenol al 0.5% como preservativo (23); sin embargo, la muerte inmediata a la aplicación del hierro inyectable puede deberse a intoxicación por fenol (9).

Otros problemas que presentan las inyecciones de hierro dextrán pueden ser:

Manchas en el jamón, degeneración muscular y aún la muerte (6,8,10,21,23,27).

## 2) Compuestos férricos.

### a) Citrato férrico amónico.

Es un complejo que contiene amonio y citrato férrico conteniendo aproximadamente 21.5% de hierro.

Es una sustancia muy soluble en agua, no es astringente ni irritante, por consiguiente es bien tolerada.

rado y es prácticamente insípido. Se puede administrar como solución (28).

b) Cloruro férrico.

Es muy irritante para el tracto gastrointestinal. Las sales solubles de hierro y especialmente las férricas precipitan las proteínas por formación de proteínatos insolubles. También las sales férricas precipitan con los fosfatos por formación de fosfato férrico insoluble ocasionando que la absorción intestinal sea muy escasa (29).

3) Compuestos ferrosos.

a) Sulfato ferroso.

Por su solubilidad es posible preparar soluciones acuosas de fácil administración, que puedan ser aplicadas en la ubre de la cerda, de tal manera que el lechón al ser amamantado ingiera la sal.

El inconveniente de éste tipo de administración es que tiende a ensuciar y dejar adolorida la piel (5 - 7). A grandes dosis el sulfato ferroso tiene efectos irritantes y corrosivos sobre la mucosa intestinal (22).

b) Gluconato ferroso.

Es la sal ferrosa del ácido glucónico. Este compuesto presenta un ligero olor a azúcar quemado.

da, no posee las características astringentes e -  
irritantes de las soluciones de hierro simple, es  
menos constipante y más eficazmente absorbido ---  
(6,7).

Debido a su baja estabilidad en solución acuo-  
sa no puede prepararse en este tipo de sistemas.-  
Es inestable a pH alcalino (22,30).

## B I B L I O G R A F I A .

- 1) Jubb, K.V.F. and Kennedy, Peter c.  
Patología.  
México, Ediciones UPOME.  
Vol. I, pp. 394 - 397
- 2) Ham, Arthur W.  
Tratado de Histología.  
México, Ed. Interamericana, 7a. ed.  
pp. 267.
- 3) Medway, Williams.  
Patología Clínica Veterinaria.  
México, Ed. UTEHA, 1973.  
pp. 337.
- 4) Harrison, et al.  
Medicina Interna.  
México, Ed. Prensa Médica Mexicana, 4a. ed., 1973.  
pp. 1777.
- 5) Pinheiro Machado, Luis Carlos.  
Los cerdos.  
Argentina, Ed. Hemisferio Sur, 1978.  
pp. 415.
- 6) Daykin, P.W.  
Farmacología y Terapéutica Veterinaria.  
México, Ed. Continental, 1965.  
pp. 230 - 235.
- 7) Brander, G.C. and Pugh, D.M.  
Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics.  
London Bailliere, Ed. Tindall, 3a. ed., 1977.  
pp. 89.
- 8) Kaey, R.M.; Gleed, P.T.; Patterson, A. and Sanson, B.F.  
Effects of low level dosing of iron on the haematology and --  
growth rate of piglets.  
Vet. Rec. 106, 408 - 410.  
A traves de Pig Farming, 1980  
Vol. 28, N° 8, pp 101.

- 9) Ramírez Necoechea, Ramiro y Pijoan A. C.  
Diagnóstico de las enfermedades del cerdo.  
México, 1a. ed.  
pp. 280, 345, 697 - 698.
- 10) La anemia Ferropriva.  
Veterinaria (UNAM), Julio - Sept., 1975.  
Vol. VI, Nº 3, pp. 103.
- 11) Subcomisión para porcinos, Comisión de nutrición animal, Junta de agricultura, Consejo nacional de investigaciones.  
Necesidades nutritivas del cerdo.  
Buenos Aires, Ed. Hemisferio Sur, 1a. ed., 1973.  
pp. 16 y 31.
- 12) Zert, P.  
Vademecum del productor de cerdos.  
La Habana, Instituto Cubano del libro, 1974.  
pp. 103 - 104.
- 13) Soriano Torres, Jesús y Shimeda M., Ariende.  
Reciduos de pañadería como sustituto de sorgo en la alimentación de cerdos para abasto.  
México, Congreso Latinoamericano de Veterinarios Especialistas en cerdos, 1977.  
pp. Nut. 1 (Nutrición animal).
- 14) Peraza, Carlos.  
El comportamiento alimenticio del cerdo.  
México, Congreso Latinoamericano de Veterinarios Especialistas en cerdos, 1977.  
pp. Nut. 1 (Nutrición animal).
- 15) Mora Domínguez, M. Angel.  
Reciclaje de cerdaza en cerdos en finalización.  
México, Congreso Latinoamericano de Veterinarios Especialistas en cerdos, 1977.  
pp. Nut. 11 (Nutrición animal).
- 16) Cuaron, José A. y Shimada, A.S.  
Utilización de alfalfa en la alimentación de cerdas gestantes  
México, Congreso Latinoamericano de Veterinarios Especialistas en cerdos, 1977.  
pp. Nut. 7 (Nutrición animal).
- 17) Braver Herrera, Oscar. et. al.



- SAG, Subsecretaria de ganadería, Dir. Gral. de Ganadería.  
El Cerdo.  
México, Dpto. de divulgación pecuaria, 1975.  
pp. III,2,3,27.
- 18) IN- Feed Iron.  
Pig Farming, 1977.  
Vol. 25, N<sup>o</sup> 12, pp 96.
- 19) Ashmed, Wayne.  
The role of iron in protein development.  
Pig American (USA), 1981.  
Vol. 6, N<sup>o</sup> 3 pp 42 - 45.
- 20) Foster, John.  
In - Feed Iron increases numbers weaned.  
Pig Farming, 1980.  
Vol. 28, N<sup>o</sup> 9, pp. 67 y 71.
- 21) Flores Covarrubias, Javier.  
Prevención de la anemia ferropriva en lechones lactantes utili  
zando fierro quelatado en el alimento de la cerda.  
Tesis MVZ (UNAM), México, 1980.  
pp. 7,10,12,16, y 48.
- 22) Martindale.  
The Extrapharmacopeia.  
Twenty-sixth edition.  
London, the Pharmaceutical press.  
pp. 1000, 1003, 1006.
- 23) Zamudio Delgado, Miguel Fco.  
Evaluación de diferentes productos comerciales para proporcio  
nar hierro a lechones y efecto de la aplicación de dosis al-  
tas de hierro dextran a ratones.  
Tesis MVZ (UNAM), México, 1977.  
pp. 1 - 3 y 8 - 9.
- 24) Méndez M., Rubén D.  
Causas más frecuentes de la mortalidad de lechones en la gran  
ja experimental porcina de la Facultad de Medicina Veterina--  
ria Z. (UNAM).  
México, 1976.  
pp. 10 - 18.
- 25) Preventing anemia with oral iron.  
Pig Farming, 1979.  
Vol. 27, N<sup>o</sup> 1, pp. 83.

- 26) Skelley, G.C.; Handlin, D, L.; Leslie, E.E.  
Iron injection and ham acceptability.  
J. Anim. Sci., 1968.  
Vol. 27, Nº 5, pp. 1261 - 1265.
- 27) A.M.A. Council on Drugs.  
New Drugs.  
A.M.A., 1967, pp. 312, 134 - 315.
- 28) The Merck Index.  
USA, Eighth edition, 1968.  
pp. 454 - 456.
- 29) Litter, Manuel.  
farmacologia.  
Buenos Aires, El Ateneo, 6a. edl., 1980.  
pp. 1299.
- 30) Johnson, C.A. and Thomas, J.A.  
The stability of aqueous solutions of ferrous gluconate.  
J. Pharm. and Pharmacol., 1954.  
Vol. 6, pp. 1037 - 1047.

## CAPITULO SEGUNDO. PRINCIPIO ACTIVO.

### I. Elección.

La elección del principio activo es el paso de mayor importancia en el diseño de una formulación, ya que éste debe tender a la idealidad. Los aspectos fundamentales que deben considerarse para un principio activo ideal son (1):

- 1) Efectividad biológica.
- 2) Farmacocinética.
- 3) Toxicidad.
- 4) Estabilidad.
- 5) Vías de administración.
- 6) Facilidad de adquisición.
- 7) Costo.

Como se mencionó en el inciso 5 del capítulo I, existe una gran variedad de agentes terapéuticos para la prevención o tratamiento de la anemia ferropriva en los lechones y todos presentan tanto ventajas como desventajas para su uso.

Los principios activos más utilizados actualmente son:

Hierro dextrán, gliconato y sulfato ferrosos.

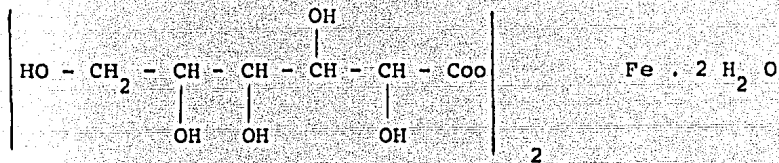
El sulfato ferroso presenta un grado de toxicidad mayor que los otros dos (3,4), por consiguiente podemos descartarlo como posible principio activo utilizado para la formulación que se propon

drá.

Quedan como alternativas el hierro dextrán y el gluconato ferroso, de los cuales el primero ocasiona una disminución en la calidad del jamón y su costo es más elevado (información obtenida de la Cámara de Comercio Exterior, 1983), además considerando la facilidad de adquisición, y la posibilidad de administrar el principio activo por una vía diferente a la parenteral, se eligió al gluconato ferroso como el principio activo ideal para el diseño de la formulación.

## II. Gluconato ferroso. Propiedades.

### 1) Fórmula química.



P.M. = 482.18 g/mol

### 2) Descripción.

Gránulos o polvo de tinte gris a verde amarillento, con un ligero olor semejante al del azúcar quemado y un sabor salino primero y después ligeramente ferruginoso. En solución l a-

20 es ácido al tornasol. Contiene el 12% de --  
hierro; aproximadamente 70 mg en cada 600 mg --  
(4,5,6).

3) Solubilidad.

Soluble en agua, 1 parte en 8, incrementándose  
se con calentamiento. Su solubilidad aumenta --  
con la adición de citrato o ácido cítrico. --  
Prácticamente insoluble en alcohol (4,5,7).

4) Estabilidad.

En solución acuosa es menos estable que en --  
forma sólida. La oxidación ocurre más rápida--  
mente en soluciones neutras o alcalinas. Amor--  
tiguando con citratos a pH 3.5 - 4.5 se retar--  
da la oxidación. También la glicerina retarda--  
la oxidación (4,7,8).

5) Toxicidad.

A dosis terapéuticas puede causar malestar --  
gastrointestinal, diarrea y vómitos (3,4).

La dosis letal media es (9):

a) En conejos 3.5 g/kg.

b) Cobayos 2.1 g/kg.

c) Ratones 2.5 g/kg.

6) Usos.

Para prevención y tratamiento de la anemia fe--  
rropriva.

### III. Farmacocinética.

La farmacocinética nos indica la ruta que sigue un fármaco - desde su introducción hasta su eliminación en el organismo, factor importante para la elección de la vía de administración de una sus tancia.

1) Absorción: Existen dos tipos de vías de absorción para que un compuesto penetre al organismo (10):

a) vías mediatas o indirectas: Estas no involucran efracción del epitelio.

La administración del gluconato ferroso por vía oral implica que la absorción se lleve a cabo a nivel de estómago, duodeno y yeyuno en forma rápida (10). A -- continuación se presentan gráficas comparativas de la absorción de diferentes -- agentes hematopoyéticos, 2.1. a y 2.1.b.

Además en estudios realizados por A. Gajdos (11) y E. Panayotopoulos D. Valtis (12) se demuestra que la absorción - del gluconato ferroso también puede llevarse a cabo rectalmente.

Los factores que influyen en la absorción del hierro son (10):

i) Tipo de preparado.

ii) Acidez gástrica.

iii) Necesidad de hierro.

b) Vía inmediata, directa o parenteral. No se encuentran reportados estudios realizados con gluconato ferroso por esta vía

## 2) Distribución.

Una vez absorbido el hierro pasa al torrente sanguíneo donde es oxidado a férrico, por medio de una ferroxidasa plasmática, para unirse a una B- globulina (transferrina o siderofili<sub>n</sub>) dando origen a la hierrotransferrina, en cuya forma es distribuido, para ser captado en su mayor parte por la médula osea donde será utilizado por los eritrocitos inmaduros para la síntesis de hemoglobina, otra parte es almacenado en organos tales como intestino, hígado y bazo (10,13,15).

## 3) Metabolismo.

El metabolismo del hierro se esquematiza en la siguiente figura:

### 3. Metabolismo.

El metabolismo del hierro se esquematiza en la siguiente figura.

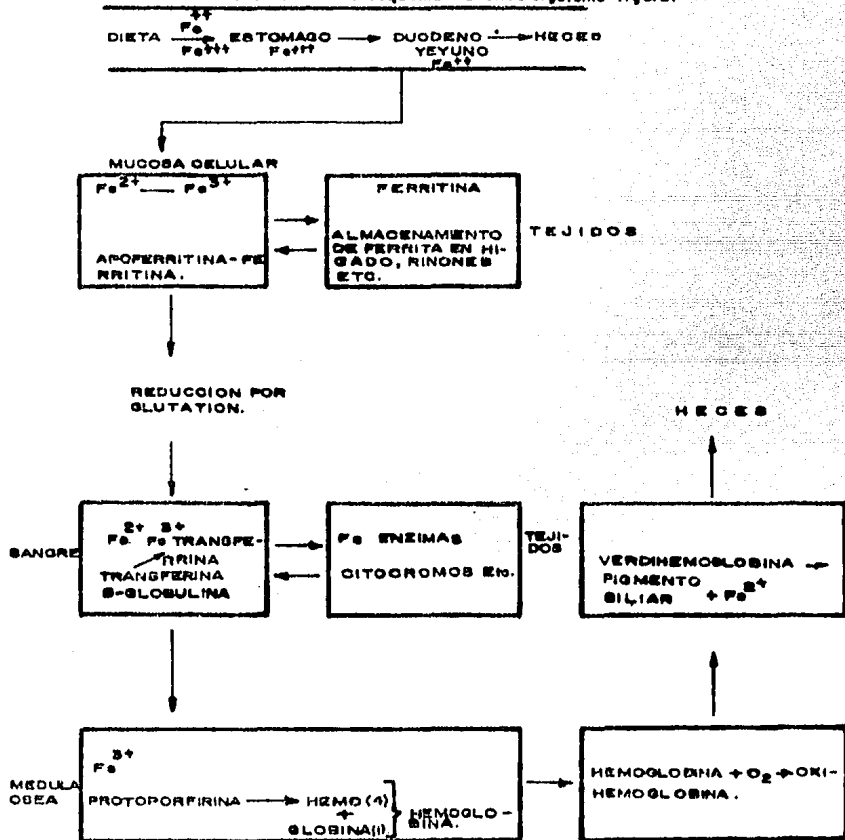


Fig. 2.1. Handbook of Pharmacology. Windsor C. Cuttind. Pos.318.



4) Excreción.

La cantidad de hierro que se elimina es mínima: por bilis, descamación del epitelio intestinal y en orina, lo cual se debe a que es reutilizado en el organismo.

#### IV. Preparados.

Existen en el mercado una variedad de formas farmacéuticas -  
conteniendo como principio activo gluconato ferroso, entre las cua  
les podemos citar (2,16):

- 1) Unipet-polvo  
Laboratorios TUCO División de UPJOHN, S.A. de  
C.V.
- 2) Ciprolisina ferrocálcica. Solución.  
Lab. Aplicaciones Farmacéuticas, S.A.
- 3) Co-Ferrum 12. Cápsulas.  
Laboratorios Labys, S.A.
- 4) Doremil Ferroso. Grageas y Solución.  
Laboratorios Carnot.
- 5) Ferronicum y Ferronicum con vit. C. Grageas.  
Ferronicum B<sub>12</sub>  
Laboratorios Sandoz de México, S.A. de C.V.
- 6) Ferrovic. Grageas.  
Laboratorios Vivant, S.A.
- 7) Globustyl. Vino medicinal y Jarabe.  
Laboratorios Chinoín.
- 8) Risoya Compuesta. Polvo.  
Laboratorios Pediatría, S.A.

Como puede observarse existe una gran gama de productos que  
nos demuestran el uso del gluconato ferroso como hematinico.

## B I B L I O G R A F I A .

- 1) Curso de Actualización de Tecnología Farmacéutica, Asociación Farmacéutica Politécnica, del 12 de noviembre al 6 de diciembre de 1984.
- 2) Dr. Rosensteín, Emilio, et. al.  
Prontuario de Especialidades Veterinarias.  
México, Centro Profesional de publicaciones, S.A., 8a. ed., 1984. pp. 9.
- 3) P.F. D' Arcy and Howard E.M.  
The Acute Toxicity of Ferrous Salts Administered to Doge by Mouth. J. Path. Bact. vol. 83, (1962.)  
pp. 65-71.
- 4) Martindale.  
The Extrapharmacopoeia.  
Twenty-sixth Edition.  
London, The Pharmaceutical Press.  
pp. 1000, 1003, 1006.
- 5) The National Formulary.  
Washington DC, American Pharmaceutical Association, Thirteenth Ed., 1970.  
pp. 304-307.
- 6) USP XX.  
pp. 320-321.
- 7) The Merck Index.  
USA, Eighth Edition, 1968.  
pp. 455-456.
- 8) Johnson, C.A. and Thomas J.A.  
The Stability of Aqueous Solutions of Ferrous Gluconate.  
J. Pharm. Pharmacol., 6, 1954.  
pp. 1037-1047.
- 9) Osol-Farrar-Pratt.  
The Dispensatory of the United States of America, 1960.  
pp. 576-577.
- 10) Litter, Manuel.  
Farmacología.

- Buenos Aires, Ed. El Ateneo, 6a. ed., 1980.  
pp. 82, 1302.
- 11) Gajdos A. et Gajdos, M.- Torok.  
La Résorption du fer Administré par Voie Rectale.  
Thérapie, XV, 1960.  
pp. 658-662.
  - 12) Panayotopoulos, E.; Valtis, D.  
Metabolism of Iron in Typhoid Fever.  
San., 30, 1960.  
pp. 937-939.
  - 13) Harper Harold A.  
Manual de Química Fisiológica.  
México, Ed. El Manual Moderno, 7a. ed., 1980.  
pp. 644-648.
  - 14) Dr. Hellman, Robert S. and Finch, Clement A., et. al.  
Manual de Hematología.  
México, ed. El Manual Moderno, 1977.  
pp. 5-6.
  - 15) Windsor C., Cittind.  
Handbook of Pharmacology.  
USA, Ed. Apleton-Century-Crofts, 4a. ed.  
pp. 318.
  - 16) Dr. Rosenstein, Emilio et. al.  
Diccionario de Especialidades Farmacéuticas.  
México, Ediciones PLM S.A., 26a. ed., 1980.  
pp. 200, 210, 335, 400, 401, 460, 814.

## CAPITULO TERCERO. FORMA FARMACEUTICA.

### I. Definición.

Las formas farmacéuticas son productos provenientes de la transformación de un fármaco o asociación de fármacos, por la aplicación de procedimientos farmacotécnicos, a fin de impartirles caracteres físicos y morfológicos particulares que faciliten su administración y acción farmacológica (1).

No debe confundirse la acepción general de forma farmacéutica, con el término concreto de preparado farmacéutico.

### II. Clasificación.

Clasificación de las formas farmacéuticas.

Sólidos	semisólidos	líquidos.
Polvos	cremas	elixires
Tabletas	ungüentos	emulsiones
Grageas	pastas	suspensiones
Cápsulas	geles	jarabes
Supositorios		tinturas
		inyectables.

### III. Elección.

En base a los resultados obtenidos por A. Gajdos (3), y E. Panayotopoulos (4) en sus estudios de la absorción rectal del hierro y considerando además las ventajas que presenta esta vía de -

administración, se eligió el supositorio como forma farmacéutica - para la introducción del gluconato ferroso al organismo del lechón.

Las ventajas que se obtendrían al administrar el principio activo en la ya mencionada forma son:

- 1) La absorción rectal del hierro permite que parte de éste pase directamente al torrente sanguíneo y el resto se almacene en algunos órganos, principalmente en hígado.
- 2) La calidad del jamón no se ve afectada.
- 3) Con respecto al aspecto tecnológico, su elaboración no es compleja.
- 4) Se fomentaría el uso de la vía rectal en la medicina veterinaria.

#### IV. Definición de supositorio.

Son preparaciones rígidas o semirrígidas, obtenidas por procesos de moldeo, vaciado o compresión en moldes adecuados, con el fin de obtener una forma fácil de introducir en el recto donde ha de fundirse, disolverse o disgregarse a temperatura corporal, para producir un efecto local o sistémico (5-8).

V. Bases para supositorios.

Las bases para la elaboración de supositorios se clasifican en dos grupos (5,6,9,10):

- 1) Bases grasas o liposolubles. Su acción depende de que fundan a la temperatura corporal para que liberen el principio activo.
  - a) Manteca de cacao.
  - b) Aceites hidrogenados.
  - c) Glicéridos semisintéticos.
  
- 2) Bases hidrosolubles. La liberación del principio activo se lleva a cabo por la disolución del supositorio en el fluido rectal.
  - a) Polietilenglicoles.
  - b) Glicogelatina.
  - c) Cápsulas de gelatina dura.
  - d) Agentes tensoactivos.
  - e) Glicerina.

Para seleccionar la base adecuada a la formulación del supositorio se efectuaron pruebas preliminares utilizando tanto bases liposolubles como hidrosolubles, obteniendo mejores resultados con las primeras. De las bases grasas probadas la que mejores características presentó fue la masa Henkel Novata C.

## VI. Manufactura de supositorios.

### 1) Moldeo a mano.

Es un proceso no utilizado a nivel industrial generalmente se emplea en formulaciones extemporaneas o magistrales, no requiere de equipo especial ni calentamiento.

Principalmente los problemas que se presentan en éste procedimiento, se deben a dos razones (5,6):

- a) El almacenamiento en frío de la manteca de cacao provoca disminución de la plasticidad y el supositorio se vuelve quebradizo y con rajaduras.
- b) Uso excesivo de almidón u otro conspergente causa también rajaduras y disminución de la cohesividad.

Los pasos para la elaboración de un supositorio por moldeo a mano son:

- a) Reducir el fármaco a polvo impalpable (micronización, de ser posible en malla 200).
- b) Reducir la base a pequeñas partículas.
- c) Mezclar el fármaco con una pequeña porción de la base.



- d) Adicionar una gota de aceite vegetal por cada 12 supositorios.
- e) Adicionar el resto de la base en pequeñas - porciones iguales hasta lograr la concentración deseada. Mezclar hasta homogenizar la masa.
- f) Moldear los supositorios antes de que la masa endurezca, formando un cilindro largo y de grosor uniforme.
- g) Cortar el cilindro según el número y tamaño indicados para el supositorio.

2) Moldeo por compresión.

En la actualidad es un proceso muy poco utilizado, que se aplica principalmente a bases - oleaginosas y mezclas especiales de polietilén glicoles. Este proceso es de bajo rendimiento- (5,6).

Los pasos a seguir para el moldeo por com-- presión son:

- a) Micronizar el fármaco.
- b) Reducir la base a pequeñas partículas.
- c) Mezclar el fármaco y la base.
- d) Proceder a la compresión.

3) Moldeo por fusión.

La industria farmacéutica en la actualidad utiliza predominantemente éste método en la -- elaboración de supositorios, ya que el rendimiento es alto, facilita su mecanización; además, favorece la disolución o dispersión de -- los constituyentes de la formulación (5).

El proceso de fusión puede utilizarse con -- la mayoría de las bases utilizadas en la elaboración de supositorios.

Los moldes requeridos para el vaciamiento -- de los supositorios pueden ser de aluminio, cobre, cromados, niquelados, acero inoxidable -- cloruro de polivinilo o con materiales metalo--plásticos (5).

Los pasos a seguir para el moldeo por fu---sión son:

- a) Micronizar el fármaco en el caso de un sólido; si es líquido, se incorpora en emulsión generalmente o disuelto en alguno de los -- excipientes o en un cosolvente (glicerina, PEG, etilenglicol, etc.).
- b) Fundir la base aproximadamente 5°C arriba -- de su punto de fusión.

- c) Incorporar el principio activo a la base -- con agitación, evitando la introducción de aire.
  - d) Agitar la mezcla hasta uniformidad.
  - e) Vaciar casi a temperatura de solidificación (5°arriba), cuidando que los moldes se encuentren a temperatura ambiente y no menor de 15°C. Deben llenarse con una capa adicional de aproximadamente 2 mm de grosor.
  - f) Enfriar entre 5 y 0°C durante 10 minutos.
  - g) Retirar el exceso de masa.
  - h) Expulsar los supositorios del molde.
- 4) Problemas en la producción (5,6).

Los problemas más comunes suelen ser:

- a) Separación de líquidos o polvos insolubles por mala dispersión, temperatura de vaciamiento incorrecta, baja viscosidad por formulación.
- b) Viscosidad baja de la masa por sobrecalentamiento.
- c) Resquebrajaduras o fisuras, por diferencias entre la temperatura del molde y de la masa o bien por falta de plasticidad del excipiente.

- d) Superficie desigual a causa de moldes rugosos o la temperatura de enfriamiento.
- e) Pesos irregulares debido a una mala distribución de polvos o inclusión de aire.
- f) Adhesión a los moldes por falta de plasticidad o lubricidad y mala contracción.
- g) Densidad inadecuada.

## VII. Controles.

El establecimiento de controles en un producto consiste en fijar estándares de calidad, para respaldar su eficacia y adecuada presentación ante el público consumidor. Los controles de calidad que deben aplicarse a los supositorios son:

1) Apariencia.

La superficie debe ser regular y homogénea, lisa y sin fisuras. No debe presentar eflorescencia ni cristalización del fármaco en la superficie.

2) Homogenidad.

Cortar los supositorios en varias secciones (longitudinales y transversales), y observar que no presenten grietas, burbujas de aire, grumos, ni depósito de principios activos.

3) Uniformidad de contenido.

Analizar el contenido de 20 supositorios, en forma individual, la variación no debe ser significativa.

4) Variación de peso.

Pueden presentarse variaciones con respecto al peso por causas como:

Inclusión de aire, sedimentación de la sustancia activa, variaciones de volumen de los moldes.

... "El ministerio de bienestar social de - Argentina estableció que la desviación en el - peso medio de 20 supositorios deberá estar com- prendida en los siguientes valores" (5):

Supositorios de hasta 1.5 g  $\pm$  10.0 %  
 supositorios de 1.5 a 2.5 g  $\pm$  7.5 %  
 supositorios de mas de 2.5 g  $\pm$  5.0 %

5) Dureza.

Esta prueba es útil para asegurar que el su- positorio no sufrirá daño durante el acondicio- namiento y transporte.

Se recomienda considerar los siguientes va- lores:

	Dureza en Kg.		
	Bases Liposolubles		Hidrosolubles
	Recomendada	Optima	Recomendada
25 $\pm$ 1°C	1 a 4	2 a 2.5	mayor de 2
30 $\pm$ 1°C	menor a 2	1	mayor de 2

- Método:

Veinticuatro horas antes de la prueba los supositorios y la cámara se mantienen a la tem- peratura de ensayo.

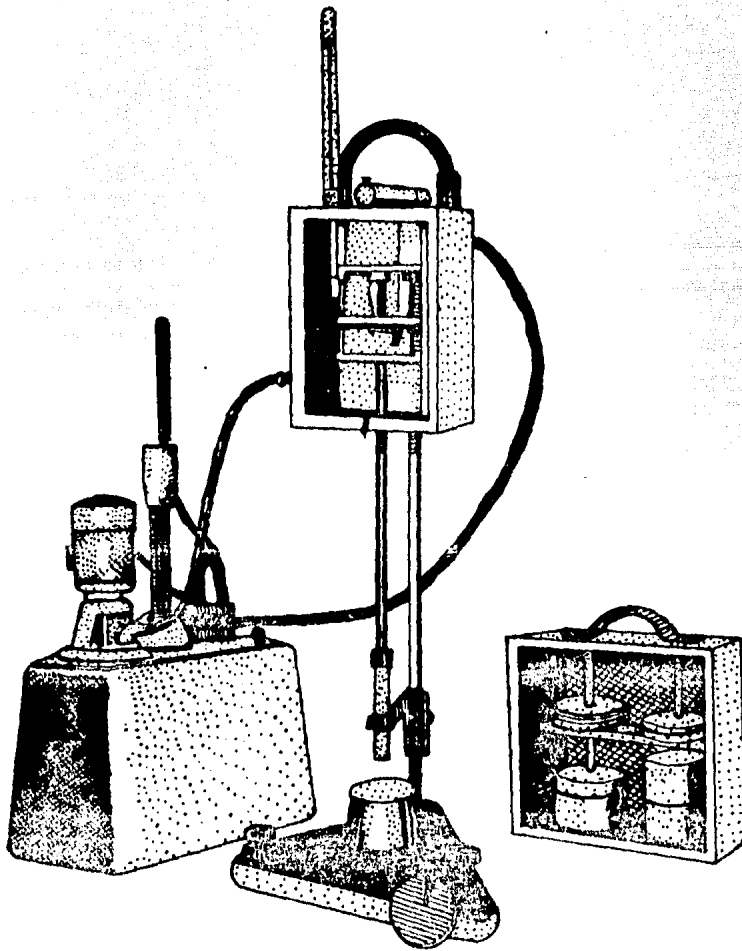


Fig 3.1. Aparato para determinar la dureza de supositorios, de la firma Erweka.  
Apparatabau Gmb H, Frankfurt/Main. Farmacotecnia Teoria y Practica, Tomo VII 1a. ed.  
CEGSA pp 2049.

Se coloca el supositorio en forma adecuada (con la punta hacia arriba). Posteriormente se adicionan las pesas de 200 g a intervalos de un minuto cada una. Si la rotura del supositorio se presenta en los primeros 20 seg, se considera el peso de la carga anterior, si es entre 20 y 40 seg. sólo se considera la mitad de la última pesa agregada en la suma total y si la rotura es posterior a los 40 seg. se toma en cuenta la carga total. Para efectos del calculo deben considerarse los 600 g. correspondientes al peso de la varilla soporte (5).

6) Punto de fusión.

La temperatura de fusión nos da una idea de la facilidad de liberación de la sustancia activa y por consiguiente de su disponibilidad en el organismo; ésto es, en el caso de supositorios de bases grasas.

Para supositorios hidrofílicos debe determinarse solubilidad a temperatura corporal, además del punto de fusión, siendo más relevante el primer parámetro en este tipo de bases.

Los supositorios se colocan a temperatura -



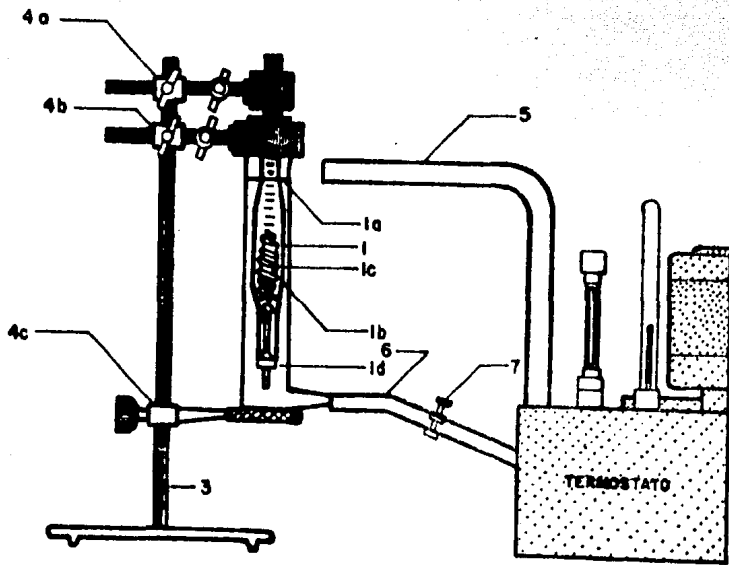


Fig. 3.2. Aparato para determinar el punto de fusión.  
 Op. cit. p 2047. 1, Tubo de prueba. 1a, Nivel de agua en tubo y cilindro. 1b, Supositorio. 1c, Jaulita.  
 1d, Tapón. 2, Cilindro. 3, Soporte. 4a, 4b, 4c, Pinzas. 5, 6, Tubos de goma de 16 y 8 mm. 7, Pinza.

ambiente 24 hrs. previas al ensayo. El supositorio se coloca en la espiral de vidrio, que va dentro del tubo de prueba, el cual se introduce en el cilindro, por donde posteriormente, se hace pasar agua de 27 a 28°C hasta el nivel y a partir del momento en que se ha estabilizado la temperatura, se aumenta 1°C cada 10 min, hasta que el supositorio funda (5).

7) Velocidad de disolución.

La velocidad de disolución in vitro es un parámetro que sirve para estimar la liberación del principio activo in vivo y puede realizarse por varios métodos, los cuales se clasifican en tres tipos (5,11-13):

a) Partición directa.

En este método el supositorio se coloca en una cantidad determinada de agua o solución buffer a 37°C, la agitación puede ser mecánica o por convección natural y a intervalos previamente establecidos se cuantifica la cantidad de principio activo liberado. Pueden utilizarse aparatos tales como: el de disolución o de desintegración de tabletas.

20) es ácido alcohólico. Contiene el 12% de hierro; aproximadamente 70 mg en cada 600 mg -

(4,5,6).

3) Solubilidad.

Soluble en agua, 1 parte en 8, incrementándose con calentamiento. Su solubilidad aumenta con la adición de citrato o ácido cítrico. Prácticamente insoluble en alcohol (4,5,7).

4) Estabilidad.

En solución acuosa es menos estable que en forma sólida. La oxidación ocurre más rápidamente en soluciones neutras o alcalinas. Amortiguando con citratos a pH 3.5 - 4.5 se retarda la oxidación. También la glicerina retarda la oxidación (4;7,8).

5) Toxicidad.

A dosis terapéuticas puede causar malestar gastrointestinal, diarrea y vómitos (3,4).

La dosis letal media es (9):

- a) En conejos 3.5 g/kg.
- b) Cobayos 2.1 g/kg.
- c) Ratones 2.5 g/kg.

6) Usos.

Para prevención y tratamiento de la anemia ferroporiva.

b) Difusión estática.

La liberación de la sustancia activa del supositorio fundido se determina mediante una técnica de ensayo microbiológico en caja de Petri, este método se utiliza principalmente para antisépticos y desinfectantes que producen inhibición bacteriana medible.

c) Difusión dinámica.

El supositorio se coloca en una bolsa de diálisis y ésta se introduce en el medio acuoso: agua o solución buffer a 37°C, la cantidad de principio activo liberado se determina a intervalos de tiempo preestablecidos.

En base a los tres tipos de métodos para la determinación de la velocidad de disolución anteriormente citados, existen variaciones de cada uno detectadas con el empleo de algunas técnicas especiales de agitación y cuantificación (11,13,16,17).

## VIII. Absorción Rectal.

### 1) Anatomía.

Para que un fármaco pueda ser absorbido, el supositorio debe fundirse, disolverse o disgregarse en los fluidos rectales, para posteriormente difundirse a través de la barrera que separa el colon del sistema sanguíneo y penetrar eventualmente en el sistema venoso (ver fig. 3.3.)

La vena hemorroidal superior desemboca en la vena hepatoportal, mientras que las venas media e inferior no pasan por el hígado llegando a la circulación general. Se piensa que del 50 - 70 % de los fármacos absorbidos pasan directamente a la circulación evitando el hígado y consecuentemente la posibilidad de metabolismo y excreción biliar (5,6,11,12)

### 2) Factores fisiológicos que afectan la absorción.

La vía rectal puede considerarse como ruta alterna en el caso de principios activos propensos a descomponerse o irritar al ser introducidos al organismo por otra vía de administración.

Los factores fisiológicos que pueden afectar la absorción rectal son (5,6,9,10,12,14,15):

- a) pH y capacidad buffer de la mucosa rectal. "la determinación del pH del líquido rectal es un

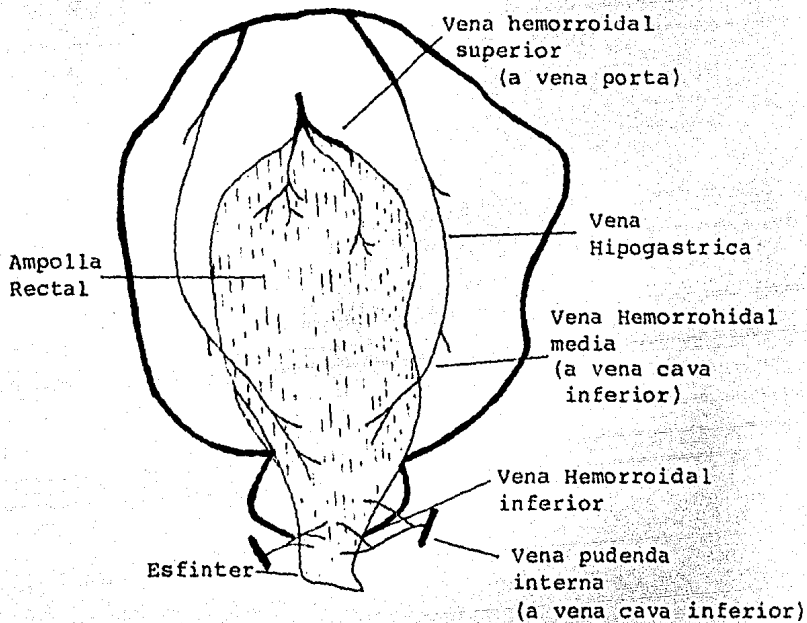


Fig. 3.3 Representación del sistema venoso del recto.

Suppository, 1973. Jaminet, Fr. Biopharmaceutical aspects of suppository formulation.

P. 115

punto de discrepancia; de acuerdo a Schanker - es similar al del cólon o sea 6.8; de acuerdo a Hogben es aproximadamente 5.4; según Ritsche puede considerarse neutral de 7.2. a 7.4" (ref 10, p. 116).

En su mayoría los autores aceptan que la capacidad rectal es muy baja o casi nula, por lo cual el pH del área anorectal está determinado por el del fármaco administrado.

b) Mucosa rectal.

La velocidad de absorción va a estar influenciada por la cantidad de moco existente en la superficie interna del recto.

c) Cantidad y naturaleza química de los jugos y sólidos presentes en el cólon.

Mientras menor sea la cantidad de heces en el recto, existe una mayor probabilidad de contacto del principio activo con la mucosa y por tanto de la absorción del mismo.

3) Factores fisicoquímicos que afectan la absorción.

Con el fin de que el principio activo esté disponible para su absorción, debe liberarse del supositorio y disolverse en los fluidos circundantes al sitio de absorción, por lo que deben considerarse los siguientes factores

res (5,6,9,10,12,14,15):

a) Coeficiente de partición.

Se puede considerar como el paso limitante para que un fármaco sea absorbido por el organismo. Si el coeficiente de partición  $L/A$  es muy grande, implica que la liberación del principio activo de una base grasa será lenta y por consiguiente su absorción se verá disminuida. De lo anterior se deduce que el principio activo deberá tener una mayor afinidad por la mucosa rectal que por la base.

b) Naturaleza de la base.

La base debe de fundir, disgregarse o disolverse en el recto para la liberación del agente terapéutico; además, no debe ser irritante a la mucosa para evitar el reflejo de la evacuación.

c) Tamaño de partícula.

El tamaño de las partículas influye en la velocidad de disolución del principio activo y ésta a su vez en la de absorción, -- por lo que se recomienda que en el caso de sólidos sean micronizados.



ner un resultado cercano al óptimo, mediante un análisis lógico y modificaciones a la formulación o proceso de acuerdo con la experiencia del investigador.

Esta técnica por sus características requiere un gran número de experimentos, por tanto, excesivo tiempo y cantidad de materiales. Por éstas razones no se recomienda su uso a nivel de investigación; sin embargo, en la actualidad posiblemente sea el más utilizado.

2) EVOP (operaciones evolucionarias).

Es un método introducido por el Dr. G.E.P.-Box en las Industrias Químicas Imperiales de Inglaterra en 1954 (3), el cual consiste en una adecuada planeación y repetición constante del proceso o formulación investigados.

El investigador puede hacer pequeñas variaciones que repite y analiza estadísticamente para conocer la dirección de los cambios necesarios y de ésta manera acercarse al punto óptimo.

Este método es más utilizado en procesos continuos y en estudios a escala piloto, ya que a nivel de laboratorio existen métodos más

## CAPITULO CUARTO. TECNICAS DE OPTIMIZACION.

### I. Conceptos.

Una técnica se define como "el conjunto de procedimientos para el aprovechamiento industrial o científico de los elementos de la naturaleza y sus derivados" (1), mientras que el término optimización se refiere a lograr algo perfecto, efectivo o funcional tanto como sea posible (2).

Las técnicas de optimización son procedimientos, teórico---prácticos o bien puramente prácticos, encaminados a lograr las mejores características de una forma o procedimiento farmacéuticos, tales como costo, estabilidad física - química, disponibilidad biológica, etc.

Existen técnicas de optimización puramente prácticas, como - el método de ensayo y error, sin embargo este procedimiento implica una gran inversión tanto en recursos humanos como materiales. - El otro tipo de técnicas de optimización implican el uso de modelos matemáticos para obtener las mejores características del producto o proceso farmacéutico en cuestión, considerando las restricciones que presente.

### II. Técnicas de optimización más utilizadas.

#### 1) Ensayo - Error.

Es un método empírico que requiere la realización de una serie de experimentos para obtener

- 10) Lachman, Leon et al.  
The theory and practice of industrial pharmacy.  
USA, LEA & FEBIGER, 2a. ed., 1976.  
pp. 245 - 269.
- 11) Banker, Gilbert S. & Rhodes, Christopher T.  
Modern Pharmaceutics, vol 7.  
New York, ed. Marcel Dekker Inc., 1979.  
pp. 571 - 588.
- 12) Jaminet, Fr.  
Biopharmaceutical aspects of suppository formulation.  
USA, Suppository. 1973.  
pp. 111 - 134.
- 13) Roseman, T.J. et al.  
Continuous flow bead-bed dissolution apparatus for suppositories. J. Pharm. sci. vol. 70, N<sup>o</sup>6, (1981).  
pp. 646 - 651.
- 14) Howard, C. Ansel, ph. D.  
Introduction to pharmaceutical dosage forms,  
USA, LEA & FEBIGER PHILADELPHIA, 3a. ed. (1981).  
pp. 328 - 341.
- 15) Parrott, Eugene L.  
Pharmaceutical Technology.  
USA, Burgess Publishing Company, 3a. ed. (1971).  
pp. 382 - 393.
- 16) Palmieri, Anthony.  
Dissolution of suppositories and acetaminophen release.  
Pharmaceutical Technology, Junio, 1982.  
pp. 70 - 80.
- 17) Palmieri, Anthony.  
Suppository Dissolution Testing: Apparatus Design and Release of Aspirin.  
Drug Development and industrial Pharmacy. 1981.  
pp. 247 - 259.

## B I B L I O G R A F I A .

- 1) Helman, José.  
Farmacotecnia teórica y práctica, tomo I  
México, CECSA, 1a. ed. 1981.  
pp. 110-111.
- 2) USP XX.  
pp. 1023-1032.
- 3) Gajdos, A. et Gajdos, M. - Torok.  
La résorption du fer administré par voie rectale.  
Thérapie, XV, 1960.  
pp. 658 - 662.
- 4) Panayotopoulos, E.; Valtis, D.  
Metabolism of iron in typhoid fever.  
Sang. 30, 1960.  
pp. 937 - 939.
- 5) Helman, José.  
Farmacotecnia teórica y práctica, tomo VII.  
México, CECSA, 1a. ed. 1981.  
pp. 2023 - 2053.
- 6) Hoover John E.  
Dispensing of medication.  
USA, Mack Publishing Company, Eighth Edition, 1976.  
pp. 163 - 177.
- 7) Lowenthal Werner & Borzelleca Joseph F.  
Drug absorption from the Rectum I.  
Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 54, N° 12 (1965).  
pp. 1790 - 1794.
- 8) Litter, Manuel.  
Farmacologia.  
Buenos Aires, El Ateneo, 6a. ed., 1980.  
pp. 149.
- 9) Osol, Chairman A. & Hoover, John e.  
Remington's Pharmaceutical Sciences.  
USA, Mack Publishing Company, 5a. ed., 1975.  
pp. 1546 - 1553.

eficientes, donde pueden realizarse cambios -- más pronunciados.

3) Clásico.

Consiste en la aplicación del cálculo diferencial para encontrar el máximo o mínimo de la función que describe a un sistema o proceso. Se realiza mediante el uso de la primera derivada e igualando a cero, o bien utilizando la segunda derivada.

Puede obtenerse una solución gráfica siempre y cuando el número de variables no sea superior a dos.

Es un método que matemáticamente puede complicarse y se aplica básicamente a problemas sin restricciones, por lo cual, no resulta muy práctico (2,5).

4) Lagrange.

Esta técnica requiere que la experimentación haya sido concluida, obteniéndose ecuaciones que describan al sistema, antes de proceder a la optimización.

Es un método determinístico que facilita la resolución de problemas que implican el uso de

métodos algebraicos complicados y se desarrolla como sigue:

- a) Establecer una función objetivo.
- b) Determinar las restricciones.
- c) Cambiar las desigualdades a igualdades.
- d) Introducir los multiplicadores de Lagrange.
- e) Derivar parcialmente las funciones de Lagrange.
- f) Resolver las ecuaciones simultáneas resultantes.
- g) Sustituir los resultados en la función objetivo.

Este método utiliza una menor cantidad de cálculos y llega más directamente a la optimización, sin embargo, implica un amplio conocimiento de matemáticas (2, 5-7).

#### 5) Programación lineal.

Es una técnica matemática mediante la cual se logra la optimización de una formulación o proceso, considerando las restricciones que presente.

Para que la programación lineal sea utilizada en la optimización de procesos o formulaciones es necesario cubrir los siguientes requisitos

tos:

- a) Definir una función objetivo en forma matemática.
- b) Deben existir alternativas.
- c) Los objetivos y restricciones se expresan como ecuaciones o desigualdades lineales.
- d) Debe haber una interrelación de variables.
- e) Las condiciones del sistema deben acatar -- ciertas restricciones.

La resolución de un problema por medio de la programación lineal puede efectuarse por tres métodos diferentes que son:

- a) Método gráfico.

Es muy útil para la solución de problemas que presentan máximo tres variables, el procedimiento a seguir es:

- i) Expresar la información en forma matemática.
- ii) Gráficar las desigualdades de restricción.
- iii) Trazar la función objetivo.
- iv) Obtención gráfica de la solución de ecuaciones simultáneas.

Es un método sencillo pero se encuentra limi

tado por el número de variables independientes que implique el problema.

b) Método algebraico.

Puede resolver problemas de más de tres variables y se desarrolla como sigue (5):

- i) Expresar la información en forma matemática.
- ii) Convertir las desigualdades a igualdades
- iii) Establecer la ecuación de contribución.
- iv) Determinar los valores de las variables de holgura y sustituirlos en la ecuación de contribución.
- v) Evaluar la solución en cuanto a la posibilidad de mejorarla.
- vi) Si no hay alternativa, la solución es completa, en caso contrario determinar que variable independiente debe modificarse para mejorar el resultado.
- vii) Encontrar los nuevos valores de las variables de holgura y continuar como se hizo anteriormente.

Este método requiere de amplios conocimientos de álgebra lineal.



c) Método simplex.

Es un método iterativo que se utiliza para resolver problemas de optimización con "n" número de variables y ciertas restricciones.

Se desarrolla mediante el siguiente algoritmo (2,5,8,9):

- Paso 1. Representar el problema en forma matemática.
- Paso 2. Colocar el problema en forma tabular simplex.
- Paso 3. Evaluar la primera solución.
- Paso 4. Determinar la columna eje.
- Paso 5. Determinar el renglón eje.
- Paso 6. Resolver la ecuación.
- Paso 7. Evaluación de la solución.
- Paso 8. Si no tiene alternativa la solución encontrada es completa.
- Paso 9. Si existen alternativas disponibles regresar al paso 4.

Es un método práctico, pero puede complicarse con un número excesivo de variables.

6) Otros.

Existen también algunos métodos estadísticos que pueden utilizarse para el diseño de --

formulaciones y procesos. En la actualidad el avance tecnológico ha facilitado el uso de las técnicas de optimización, así como el desarrollo de nuevas con la utilización de computadoras y graficadores (2,6,10,11,13).

## B I B L I O G R A F I A .

- 1) Enciclopedia Salvat.  
México, Salvat editores, S.A., 1971.  
Tomo 12, pp. 340.
- 2) Banker Gilbert, S. & Rhodes, Christopher T.  
Modern Pharmaceutics.  
New York, ed. Marcel Dekker Inc., 1979.  
Tomo VII, pp. 711-734.
- 3) Digaetano, Thomas N.  
Optimizing the Enhart Austokan. Inspection system using the-  
EVOP method.  
Bull. of the parenteral drug association, vol 29 (4), 1975.  
pp. 183-191.
- 4) Box, George E.P. & Draper, Norma R.  
Evolutionary Operations.  
USA, Ed. Jhon Wiley & Sons Inc, 1969.  
cap. 2-3.
- 5) Thierauf, Robert J. & Grosse, Richard A.  
Investigación de operaciones.  
México, Ed. Limusa, 1970.  
pp. 152-182 y 229-272.
- 6) Banker Gilbert S.  
Optimización de formulaciones farmacéuticas.  
México, Asoc. Farmacéutica Mexicana, A.C.  
pp. 76-111.
- 7) Hoffman, Laurence D.  
Practical Calculus for the Social and Managerial Sciences.  
USA, Ed, Mc Graw Hill, 1975.  
pp. 360-370.
- 8) Green, James H.  
Production and inventory control. Systems and decisions.  
USA, D. Irwin Inc. 1974.  
pp. 453-495.
- 9) Barsov, A.S.  
¿Qué es programación lineal?

México, Ed. Limusa, 1982.  
pp. 49-78.

- 10) Dincer Salih & Ozdurmus Seza.  
Mathematical Model for enteric film coating of tablets.  
Journal of Pharmaceutical Sciences (1977).  
Vol. 66 (8).  
pp. 1070-1072.
- 11) Schwartz, Joseph B. et. al.  
Computer optimization of pharmaceutical formulations.  
J. Pharm. Sci. 1973.  
Vol. 62 (7), pp. 1165-1170.
- 12) Op. Cit. Nº 99 pp. 1518-1519.
- 13) Bohidar, N.R. et. al.  
Selecting Key Parameters in Pharmaceutical Formulations by -  
Principal Component Parameters.  
J. Pharm. Sci. 1975.  
Vol. 64 (6), pp. 966-969.

## CAPITULO QUINTO.

### I. Planteamiento del problema.

En la actualidad la industria químico farmacéutica se encuentra en vías de desarrollo, por tal motivo es de primordial importancia conocer y aplicar los avances científicos y tecnológicos de los países industrializados, adecuándolos a nuestras posibilidades y recursos, como es el caso de las técnicas de optimización, las cuales se pueden adaptar al diseño de procesos y formulaciones farmacéuticas, dando como resultado productos de alta calidad y elaborados a bajo costo.

Considerando lo anterior, creemos necesario establecer el uso de algunas técnicas de optimización en el diseño de la formulación para un supositorio, cuya finalidad terapéutica sea la prevención o tratamiento de la anemia ferropriva en lechones.

La dosis de gluconato ferroso por supositorio es de 100 mg en base a lo recomendado por Daykin, P.W. (ref. 6, cap. I), y al NRC porcino.

## II. Hipótesis.

El uso de las técnicas de optimización generará un supositorio con características "óptimas", así como también, su diseño se realizará en un corto periodo.

### III. Objetivo.

Usar algunas técnicas de optimización en el diseño de la--  
formulación de una forma farmacéutica no parenteral, cuya fi--  
nalidad sea prevenir o curar la anemia ferropriva en lecho--  
nes.

IV. Protocolo experimental.

1) Materiales, equipo y reactivos.

a) Materiales.

- 1 parrilla eléctrica
- 1 termómetro
- 1 soporte universal
- 1 nuez
- 1 agitador eléctrico
- 1 espátula
- 1 balanza analítica
- 2 magnetos
- 2 varillas de vidrio
- 5 vasos de precipitados de 100 ml.
- 3 vasos de precipitados de 500 ml.
- 1 vaso de precipitado de 1000 ml.
- 6 matraces Erlenmeyer de 250 ml.
- 6 matraces Erlenmeyer de 500 ml.
- 2 buretas de 50 ml.
- 1 pinzas para bureta
- 1 frasco gotero
- 1 piseta
- 1 pipeta graduada de 10 ml.
- 2 pipetas volumétricas de 100 ml.
- 2 matraces volumétricos de 1000 ml.



1 Probeta de 100 ml

moldes para supositorios de 1 g.

b) Equipo.

1 durómetro de la firma Erweka. Apparatebau --  
GmbH, Prankfurt/Main.

1 aparato para punto de fusión de supositorios  
de la firma Erweka.

1 aparato para disolución (aparato para desin-  
tegración de tabletas) de la misma marca, --  
Erweka.

1 refrigerador

c) Reactivos.

Sulfato cérico amónico dihidratado, sols. 0.1-  
y 0.01 N

o-fenantrolina ferrosa

Acido sulfúrico al 10% y concentrado

gluconato ferroso

Masas Henkel Novata C, BCF, D.

Manteca de cacao

Poliethylenglicoles 400 y 4000

Tween 20, 60, 80.

Span 60 y 80.

Cera de abejas

Lanolina anhidra USP.

Agua destilada

2) Métodos de ensayo.

a) Para contenido de ión ferroso.

Fundir dos supositorios y diluirlos con 75 ml de agua, 15 ml de ácido sulfúrico diluido (10.0%), y una gota de solución indicadora de 0-fenantrolina ferrosa. Valorar inmediatamente con sulfato cérico amónico 0.1 N.

El vire de color de naranja a azul verde indica el final de la reacción (1).

b) Método de disolución. Partición directa (2)

Empleando un aparato de desintegración para tabletas, se colocan 5 supositorios, - uno en cada celda de la canastilla, la cual penetra a un vaso de precipitado con un volumen de agua (1.0lt) mantenida a  $39^{\circ}\text{C} \pm 1$ , agitando la solución por movimiento mecánico (ascendente-descendente). La cantidad de fármaco disuelto en la fase acuosa se determina a intervalos de tiempo seleccionados - (20 min. en nuestro caso).

Para la cuantificación del principio activo disuelto, se utiliza el método de ensayo antes descrito.

3) Controles de materia prima.

a) Gluconato ferroso.

pureza ..... 98.54 % como gluconato  
ferroso.

cloruros ..... 0.07 % máx.

sulfatos ..... 0.10 % máx.

oxalatos ..... negativo

ión férrico ..... 2.00 % máx.

plomo ..... 0.01 % máx.

mercurio ..... 0.0003 % máx.

arsénico ..... 0.0003 % máx.

b) Masa Henkel Novata C.

Índice de acidez. 0.3 máx.

Índice de saponifi-  
cación ..... 220 - 235

Índice de Iodo ... 3.0 máx.

Índice de hidroxí-  
lo ..... 20 - 30

punto de fusión .. 36 - 38°C

c) Lanolina anhidra U S P

Tween 80 ..... N F

Span 60 ..... N F

4) Pruebas preliminares.

a) Elección de la base.

Se realizaron ensayos con diferentes bases para supositorio, tanto hidrofílicas como lipofílicas, eligiéndose como las más -- adecuadas las segundas, especialmente de en tre éstas, la masa Henkel Novata C.

b) Elección de la forma de adición del principio activo.

Considerando que el proceso de absorción de un principio activo sólido, tiene que se guir las siguientes etapas:

- i) Sólido
- ii) Disgregación
- iii) Disolución
- iv) Absorción

Es más conveniente adicionar disuelto el gluconato ferroso, y la forma más adecuada es en emulsión.

c) Determinación del HLB adecuado para la emul sión.

El catálogo ATLAS recomienda la combinación de un tensoactivo lipofílico (span 60)

y otro hidrofílico (tween 60) en las siguientes proporciones:

Experimento	% span 60	% Tween 60	HLB calculado
1	100.0	0.0	4.7
2	87.0	13.0	6.0
3	68.0	32.0	8.0
4	48.0	52.0	10.0
5	28.0	72.0	12.0
6	6.0	94.0	14.0
7	0.0	100.0	14.9

El criterio para determinar que emulsión es la mejor, es observando que no exista: - separación de las dos fases, ni eflorcencia del principio activo.

La formulación que se utilizó para realizar estas pruebas preliminares fué la siguiente:

Fórmula de manufactura para 50 g.

Gluconato ferroso (sol. al 33.3%)... 15.0 g  
Masa Henkel Novata C. .... 27.5 g  
Cera de abejas ..... 0.4 g  
Lanolina anhidra ..... 1.3 g

Las mejores emulsiones fueron las formulaciones de los experimentos 6 y 7.

d) Determinación de la mejor familia química de emulsificantes.

Se realiza una combinación de los diferentes agentes tensoactivos en estudio calculando las proporciones a adicionar en base al HLB ya seleccionado en el inciso anterior.

HLB	Agente emulsificante	familia química.
		Esteres de ác. grasos de sorbitan polioxietilénico.
16.5	tween 20	Laureato
14.9	tween 60	Estearato
15.5	tween 80	Oleato
		Esteres de ác. grasos de sorbitan:
4.7	span 60	Estearato
4.5	span 80	Oleato

Experimento	Emulsificante	%
8	tween 20	78.81
	span 60	21.19
9	tween 60	91.18
	span 60	8.82
10	tween 80	86.11
	span 60	13.89
11	tween 20	79.17
	span 80	20.83
12	tween 60	91.35
	span 80	8.65
13	tween 80	86.36
	span 80	13.64

La fórmula de cálculo para determinar las proporciones de los agentes tensoactivos, anteriormente escritas, es la siguiente:

$$\% (A) = \frac{100 (X - HLB_B)}{HLB_A - HLB_B}$$

$$\% (B) = 100 - \% (A)$$

Donde A y B son dos agentes emulsificantes diferentes.

$$X = HLB \text{ deseado}$$

El criterio para definir cual es la mejor emulsión, es el siguiente:

La mezcla de las dos fases debe ser homogénea, no debe presentar eflorescencia del principio activo.

La mejor mezcla de emulsificantes son: tween 80/span 60.

e) Prueba de HLB adecuado para la emulsión, -- considerando las familias químicas más adecuadas.

Experimento	% span 60	% tween 80	HLB calculado
14	71.4	28.6	8.0
15	52.4	47.6	10.0
16	33.3	66.7	12.0
17	14.3	85.7	14.0
18	0.0	100.0	15.5

A continuación se describen más ampliamente las formulaciones de los experimentos a realizar.

Ingredientes	E x p e r i m e n t o s .				
	14	15	16	17	18
Gluconato ferroso solución al 33.3% ..	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
Masa Henkel Nova- ta C. ....	27.5	27.5	27.5	27.5	27.5
Cera de abejas. ....	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Lanolina anhidra ...	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
tween 80 .....	1.7	2.8	3.9	5.0	5.8
span 60 .....	4.1	3.0	1.9	0.8	0.0

La velocidad de agitación se mantuvo constante, a 620 rpm.

Las formulaciones de los experimentos 17 y 18 resultaron ser las mejores emulsiones, por tal motivo se considerarán para establecer los límites para el uso de los agentes emulsificantes.



V. Diseño experimental.

1) Plackett y Burman

2) Factorial

1) Diseño experimental de Plackett y Burman.

Es un factorial modificado (4), que nos permite identificar las variables independientes más importantes de una formulación o proceso, con lo cual el experimentador puede a su criterio excluir las variables independientes menos significativas.

El método consiste de los siguientes pasos:

a) Selección de variables.

i) Independientes. Dentro de éstas debe considerarse - cual o cuales de ellas fungirán como variables Dummy, aquellas que son constantes, como en nuestro caso el principio activo, o bien para ajuste de la formulación como lo es la masa Henkel novata C.

ii) Dependientes. Corresponden a los parámetros a optimizar, por ejemplo, dureza, punto de fusión, etc.

b) Delimitación de los rangos en que se trabajarán las variables independientes (niveles mínimos y máximos), y escalas de rendimiento para las variables dependientes.

c) Determinación del número de experimentos a realizar: - Para su diseño, Plackett y Burman establecieron.

$$n = X + 1$$

Donde:

n = número de experimentos a realizar.

X = variables independientes.

- d) Consultar la tabla correspondiente al número de experimentos a realizar (ver ref. 4).
- e) Realización de experimentos.
- f) Evaluación de las variables dependientes en base a las escalas de rendimiento propuestas.
- g) Determinación de las variables independientes más relevantes:
  - i) Determinación del efecto por variable.
  - ii) Determinación de desviación estándar por efecto.
  - iii) Determinación del porcentaje de significancia de --- acuerdo a la distribución t de student con dos grados de libertad; abajo del 60% se consideran como variables no relevantes.
- a) Selección de variables.

Para el diseño de la formulación del supositorio se eligieron como variables independientes a: Gluconato ferroso en solución al 33.3 %; la solución debe prepararse justo antes de preparar la emulsión ya que su -- contacto con el aire provoca su degradación paulatina, masa Henkel novata C, cera de abejas, lanolina anhidra

Tween 80, Span 60 y velocidad de agitación y como variables dependientes a: apariencia, punto de fusión, dureza, contenido de principio activo y disolución.

b) Delimitación de rangos.

En base a la información bibliográfica y las pruebas preliminares realizadas se establecieron los siguientes límites para la formulación a desarrollar.

Variables independientes	Niveles.		Nomenclatura
	Mínimo	Máx.	
Gluconato Fe <sup>2+</sup> (sol.33.3%)	30.0%	30.0%	(A)
Masa Henkel novata C.	62.5	59.4	(B)
Cera de abejas	0.5	1.0	C
Lanolina anhidra	2.0	3.0	D
Tween 80	5.0	5.8	E
Span 60	0.0	0.8	F
Velocidad de agitación, rpm	390.0	620.0	G

( ) Dummy (sic).

ESCALAS DE RENDIMIENTO.

% Rendimiento	Dureza (Kg)	Punto de F. °C	Disolución (%dis./20)	Cont. %
100	3.0	37.0	100	100
90	2.5	38.0	90	90
80	2.0	39.0	80	80
70	1.5	40.0	70	70
60	1.0	41.0	60	60

NOTA: La apariencia es evaluada a criterio, considerando que debe tener superficie homogénea, lisa y brillante.

El tiempo de disolución, según Helman (Ref. 5 -- Cap. 3), no debe exceder de 40 min a 37°C.

c) Determinación del número de experimentos a realizar.

Considerando que tenemos 7 variables, al método de Plackett y Burman, el número de experimentos y combinaciones de los componentes a realizar, está determinado por la siguiente tabla:

$$n = 7 + 1 = 8$$

Exp.	Variables independientes						
	(A)	(B)	C	D	E	F	G
1	2	2	2	1	2	1	1
2	2	2	1	2	1	1	2
3	2	1	2	1	1	2	2
4	1	2	1	1	2	2	2
5	2	1	1	2	2	2	1
6	1	1	2	2	2	1	2
7	1	2	2	2	1	2	1
8	1	1	1	1	1	1	1

1 = nivel mínimo

2 = nivel máximo

Plackett. R. L., and J. P. Burman  
The design of optimum multifactorial experiments  
Biometrica, 33, 305 (1946).





A continuación se detallan más ampliamente las formulaciones porcentuales (p/p) de los experimentos a -- realizar, los cuales se repiten por quintuplicado.

Variables independientes	Número de experimentos.				
	1	2	3	4	5
(A) Gluconato Fe <sup>2+</sup> (sol. al 33.3 %)	%	%	%	%	%
	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
(B) Masa Henkel (novata C)	61.2	61.5	61.2	60.9	59.9
C Cera de abejas	1.0	0.5	1.0	0.5	0.5
D Lanolina anhidra	2.0	3.0	2.0	2.0	3.0
E Tween 80	5.8	5.0	5.0	5.8	5.8
F Span 60	0.0	0.0	0.8	0.8	0.8
G rpm	390.0	620.0	620.0	620.0	390.0

Variables Independientes	Número de experimentos.		
	6	7	8
(A) Gluconato Fe <sup>2+</sup> (sol. al 33.3 %)	%	%	%
	30.0	30.0	30.0
(B) Masa Henkel (novata C)	60.2	60.2	62.5
C Cera de abejas	1.0	1.0	0.5
D Lanolina anhidra	3.0	3.0	2.0
E Tween 80	5.8	5.0	5.0
F Span 60	0.0	0.8	0.0
G rpm	620.0	390.0	390.0

d) Proceso de manufactura.

El proceso de manufactura utilizado en la elaboración del supositorio, es el de fusión, y se desarrolla de la siguiente manera:

- Preparación del gluconato ferroso al 33.3 %

Disuélvase una parte de gluconato ferroso en dos de agua a 42°C, minutos antes de ser utilizado.

- En un vaso de precipitado de 500 ml fundir las grasas (masa Henkel novata C, cera de abejas, lanolina anhidra y Span 60) a 60°C.

- En otro vaso de precipitados de 500 ml mezclar el Tween 80 y la solución de gluconato ferroso a 42°C.

- Vaciar la fase oleosa a 45°C sobre la fase acuosa con agitación.

- Enfriar con agitación a 39°C y vaciar a los moldes.

- Enfriar entre 5 y 0°C por 15 minutos.

- Retirar el exceso de masa y expulsar los supositorios del molde.

- Realizar las evaluaciones pertinentes.



e) Evaluaciones.

La evaluación de las variables dependientes se realizó de acuerdo a los métodos descritos en el cap. 3 y al principio del presente; con respecto a la apariencia debe señalarse que la evaluación fué apreciativa, considerando factores como: superficie lisa, brillante y homogénea.

f) Resultados.

Variables dependientes.

Exp.	Apariencia	Contenido % cont.	Disolución % dis.	P.F. °C	Dureza Kg Fza
1	85	78.20	41.67	50	68
2	75	63.62	54.90	40	64
3	70	79.89	52.73	40	76
4	70	89.87	52.03	90	64
5	90	87.98	70.89	50	72
6	0	0	0	70	0
7	50	54.94	71.00	70	68
8	50	59.81	76.05	80	56

g) Determinación de las variables independientes más relevantes.

APARIENCIA.

i) Fórmulas para el cálculo de resultados.

X = variable independiente  
n = número de experimentos

$$\text{Efecto de la variable} = X_{\text{ef}} = \frac{\sum X^2}{n} - \frac{\sum X}{n/2}$$

$$\text{Varianza del efecto} = V_{\text{ef}} = \frac{\sum (ED)^2}{nd}$$

d = dummy

$$\text{Variación standar del efecto} = S_{\text{Eef}} = \sqrt{V_{\text{ef}}} = \sqrt{\frac{\sum (Ed)^2}{nd}}$$

$$t = \frac{X_{\text{ef}}}{S_{\text{Eef}}}$$

Porcentiles de la distribución t para dos grados de libertad.

% signif. 0.600 0.700 0.800 0.900 0.950 0.975

t 0.289 0.617 1.061 1.886 2.920 4.303

% signif. 0.990 0.995 0.9995

t 6.965 9.925 31.598

ii) Determinación del efecto por variable.

	Variables independientes						
	(A)	(B)	C	D	E	F	G
$\Sigma M/4$	80.00	54.25	51.25	53.75	61.25	70.00	53.75
$\Sigma m/4$	26.75	52.50	71.25	68.75	61.25	52.50	68.75
$X_{ef}$	53.25	1.75	20.0	15.00	0.0	17.5	15.00

M = Máximos

m = mínimos

$$V_{ef} = \frac{(53.25)^2 + (1.75)^2}{2} = 1,419.31$$

$$S_{Eef} = \sqrt{1,419.31} = 37.67$$

iii) Determinación del % de significancia por variable.

$$t = \frac{X_{ef}}{S_{Eef}}$$

	Variables independientes						
	(A)	(B)	C	D	E	F	G
t	1.414	0.046	0.531	0.398	0.0	0.465	0.398
%sig	84.28	0.0	67.38	63.32	0.0	65.37	63.32

Cuadro de resultados de la variable dependiente, apariencia.

	Experimentos.							
	1	2	3	4	5	6	7	8
% Rend.	85	75	20	70	90	0	50	50

Variables independientes.

	(A)	(B)	C	D	E	F	G
E <sub>ef</sub>	53.25	1.75	-20.0	-15.0	0.0	17.5	-15.0
t	1.41	0.05	-0.53	-0.398	0.0	0.465	-0.398
% sig.	84.28	0.0	-67.38	-63.32	0.0	-65.37	-63.32

% sig. = % significancia.

Los cálculos para las siguientes variables son similares a los realizados en el presente caso.

DUREZA.

Exp.	VARIABLES							% Rend.	Kg fza.
	(A)	(B)	C	D	E	F	G		
1	2	2	2	1	2	1	1	68	1.4
2	2	2	1	2	1	1	2	64	1.2
3	2	1	2	1	1	2	2	76	1.8
4	1	2	1	1	2	2	2	64	1.2
5	2	1	1	2	2	2	1	72	1.6
6	1	1	2	2	2	1	2	--	---
7	1	2	2	2	1	2	1	68	1.4
8	1	1	1	1	1	1	1	56	1.8

VARIABLES INDEP.							
	(A)	(B)	C	D	E	F	G
E Máx./4	70.000	66.000	53.000	51.000	51.000	70.000	51.000
E Mín./4	47.000	51.000	64.000	66.000	66.000	47.000	66.000
Efecto	23.00	15.00	-11.00	-15.00	-15.00	23.00	-15.00
t	1.184	0.772	-0.57	-0.772	-0.772	1.184	-0.772
% sign.	81.49	73.49	-68.57	-73.49	-73.49	81.49	-73.49

PUNTO DE FUSION.

Exp.	V A R I A B L E S							% Rend.	°C
	(A)	(B)	C	D	E	F	G		
1	2	2	2	1	2	1	1	50	42
2	2	2	1	2	1	1	2	40	43
3	2	1	2	1	1	2	2	40	43
4	1	2	1	1	2	2	2	90	38
5	2	1	1	2	2	2	1	50	42
6	1	1	2	2	2	1	2	70	40
7	1	2	2	2	1	2	1	70	40
8	1	1	1	1	1	1	1	80	39

V A R I A B L E S I N D E P .							
	(A)	(B)	C	D	E	F	G
$\Sigma$ Máx./4	45.000	62.500	57.500	57.500	65.000	62.500	60.000
$\Sigma$ Mín./4	77.500	60.000	65.000	65.000	57.500	60.000	62.500
Efecto	-32.50	2.50	-7.50	-7.50	7.50	2.50	-2.50
t	-1.41	0.108	-0.325	-0.325	0.325	0.108	-0.108
% sign.	-84.23	0.0	-61.10	-61.10	61.10	0.0	0.0

CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO.

Exp.	V A R I A B L E S							% Rend.	% Cont.
	(A)	(B)	C	D	E	F	G		
1	2	2	2	1	2	1	1	78.2	78.2
2	2	2	1	2	1	1	2	63.6	63.6
3	2	1	2	1	1	2	2	79.9	79.9
4	1	2	1	1	2	2	2	89.9	89.9
5	2	1	1	2	2	2	1	88.0	88.0
6	1	1	2	2	2	1	2	- -	- -
7	1	2	2	2	1	2	1	54.9	54.9
8	1	1	1	1	1	1	1	59.8	59.8

V A R I A B L E S I N D E P .							
	(A)	(B)	C	D	E	F	G
E Máx./4	77.420	71.650	53.250	51.630	64.030	78.180	58.350
E Mín./4	51.150	56.910	75.310	76.940	64.58	50.420	70.240
Efecto	26.27	14.74	-22.06	-25.31	-0.55	27.76	-11.89
½ sign.	82.08	71.69	-79.44	-81.54	0.0	82.93	-68.20

DISOLUCION.

Exp.	V A R I A B L E S							% Rend.	% Dis.
	(A)	(B)	C	D	E	F	G		
1	2	2	2	1	2	1	1	41.7	41.7
2	2	2	1	2	1	1	2	54.9	54.9
3	2	1	2	1	1	2	2	52.7	52.7
4	1	2	1	1	2	2	2	52.0	52.0
5	2	1	1	2	2	2	1	70.9	70.9
6	1	1	2	2	2	1	2	- -	- -
7	1	2	2	2	1	2	1	71.0	71.0
8	1	1	1	1	1	1	1	76.1	76.1

	V A R I A B L E S I N D E P .						
	(A)	(B)	C	D	E	F	G
$\Sigma$ Máx./4	55.050	54.900	41.350	49.200	41.150	61.660	39.920
$\Sigma$ Mín./4	49.770	49.920	63.470	55.620	63.670	43.160	64.900
Efecto	5.28	4.98	-22.12	-6.42	-22.52	18.50	-24.98
t	1.029	0.971	-4.312	-1.251	-4.39	3.606	-4.869
% sign.	79.28	77.97	-97.53	-82.30	-97.83	99.96	-99.63



h) Cuadro de resultados. Plackett y Burman.

Variables dependientes	Variables independientes.						
	(A)	(B)	C	D	E	F	G
Apariencia	++++	0	===-	===		+++	===
P. de F.	=====	0	==	===	+++	0	0
Dureza	++++	++++	===-	==	==	++++	==
Contenido	++++	++++	==	==	0	++++	==
Disolución	++++	++++	==	==	==	++++	==

El signo (+) significa que debe incrementarse la proporción de la variable en la formulación el signo (-) lo contrario y el (0) indica que la variable no es significativa

i) Análisis de resultados.

De acuerdo con los resultados obtenidos (ver cuadro de resultados), las variables independientes -- A y B son importantes, sin embargo, corresponden a las Dummy (sol. de gluconato ferroso y masa Henkel novata C respectivamente), por lo tanto, no serán consideradas al establecer los nuevos rangos de las variables independientes.

El método de Plackett-Burman es meramente cualitativo para conocer la relevancia de las variables y nos señala el punto de partida para que los resultados del siguiente diseño sean más completos. Según el cuadro de resultados se deduce que las variables C, D y G (cera de abejas, lanolina anhidra y velocidad de agitación respectivamente) deben disminuirse con respecto a los límites previamente establecidos para la formulación. La variable F (Span 60) deberá incrementarse y la variable independiente E (Tween 80) presenta algunos problemas en el establecimiento de límites, ya que no se encuentra bien definida su tendencia a incrementar o disminuir, sin embargo está un poco más inclinada a la disminución, por lo cual se eligió esta última opción.

Las variables C, D, E, F y G se consideran, todas de importancia por presentar en general un resultado de significancia mayor a  $\pm 60\%$ .

La velocidad de agitación no puede disminuirse debido a las características del equipo utilizado.

## 2) Diseño Factorial

### a) Delimitación de rangos.

Para este diseño se establecieron los siguientes límites, en base a los resultados del diseño anterior.

	Min.	Máx.	Min.	Máx.	
† (A) Gluconato Fe <sup>2+</sup> (sol. al 33.3%)	30.0	30.0	30.0	30.0	
(B) Masa Henkel (novata C)	62.5	59.4	63.5	60.8	++
C Cera de abejas	0.5	1.0	0.2	0.6	A
D Lanolina anhidra	2.0	3.0	1.0	2.0	B
E Tween 80	5.0	5.8	4.5	5.0	C
F Span 60	0.0	0.8	0.8	1.6	D
G rpm	390.0	620.0	390.0	620.0	E

+ Nomenclatura Plackett-Burman

++ Nomenclatura Factorial

### b) Diseño factorial fraccionado.

El diseño factorial fraccionado es una simplificación del diseño factorial, que presenta como ventajas; efectuar un menor número de experimentos, simplificación de cálculos, menor tiempo, - costos e investigación menores, etc., y debe cumplirse que la diferencia del número de valores - máximos y mínimos para cada variable sea igual - a cero.

En nuestro caso contamos con 5 variables independientes y dos niveles, lo cual implica -----

que un diseño factorial completo constaría de 32 experimentos, de los cuales podemos reducir a 8 ó 16 experimentos y optamos por realizar 16 con la finalidad de hacer más representativo nuestro diseño. Para la realización de dichos experimentos se presentan las siguientes tablas, las cuales muestran las combinaciones de las variables independientes y los experimentos a realizar.

d) Tensión superficial.

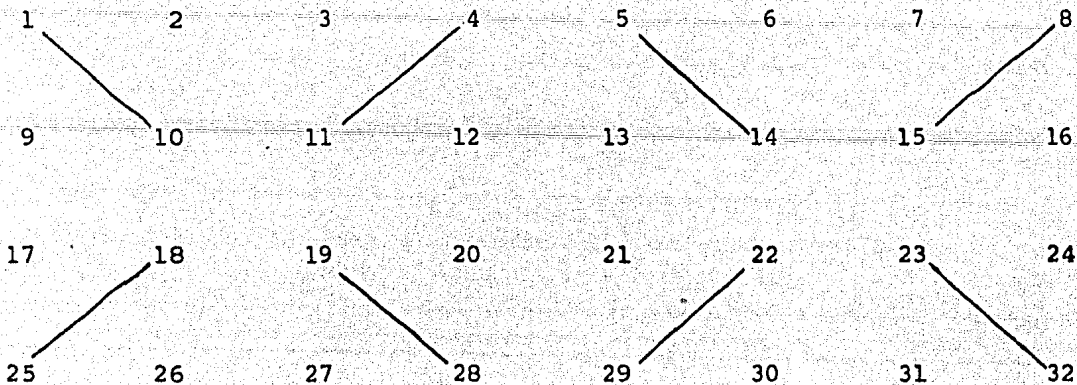
La adición de agentes activos de superficie modifica la permeabilidad de la membrana rectal, influyen en la velocidad de disolución del principio activo y en la disgregación de la masa del supositorio.

Debe determinarse el tipo y cantidad de agente tensoactivo por emplear, para evitar la formación de complejos.

DISEÑO FACTORIAL COMPLETO ( 5 VARIABLES ).

		A <sub>1</sub>				A <sub>2</sub>			
		B <sub>1</sub>		B <sub>2</sub>		B <sub>1</sub>		B <sub>2</sub>	
		C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>
D <sub>1</sub>	E	A, B, C, D, E,	A, B, C <sub>2</sub> D, E,	A, B <sub>2</sub> C, D, E,	A, B <sub>2</sub> C <sub>2</sub> D, E,	A <sub>2</sub> B, C, D, E,	A <sub>2</sub> B, C <sub>2</sub> D, E,	A <sub>2</sub> B <sub>2</sub> C, D, E,	A <sub>2</sub> B <sub>2</sub> C <sub>2</sub> D, E,
	E <sub>2</sub>	A, B, C, D, E <sub>2</sub>	A, B, C <sub>2</sub> D, E <sub>2</sub>	A, B <sub>2</sub> C, D, E <sub>2</sub>	A, B <sub>2</sub> C <sub>2</sub> D, E <sub>2</sub>	A <sub>2</sub> B, C, D, E <sub>2</sub>	A <sub>2</sub> B, C <sub>2</sub> D, E <sub>2</sub>	A <sub>2</sub> B <sub>2</sub> C, D, E <sub>2</sub>	A <sub>2</sub> B <sub>2</sub> C <sub>2</sub> D, E <sub>2</sub>
D <sub>2</sub>	E	A, B, C, D <sub>2</sub> E,	A, B, C <sub>2</sub> D <sub>2</sub> E,	A, B <sub>2</sub> C, D <sub>2</sub> E,	A, B <sub>2</sub> C <sub>2</sub> D <sub>2</sub> E,	A <sub>2</sub> B, C, D <sub>2</sub> E,	A <sub>2</sub> B, C <sub>2</sub> D <sub>2</sub> E,	A <sub>2</sub> B <sub>2</sub> C, D <sub>2</sub> E,	A <sub>2</sub> B <sub>2</sub> C <sub>2</sub> D <sub>2</sub> E,
	E	A, B, C, D <sub>2</sub> E <sub>2</sub>	A, B, C <sub>2</sub> D <sub>2</sub> E <sub>2</sub>	A, B <sub>2</sub> C, D <sub>2</sub> E <sub>2</sub>	A, B <sub>2</sub> C <sub>2</sub> D <sub>2</sub> E <sub>2</sub>	A <sub>2</sub> B, C, D <sub>2</sub> E <sub>2</sub>	A <sub>2</sub> B, C <sub>2</sub> D <sub>2</sub> E <sub>2</sub>	A <sub>2</sub> B <sub>2</sub> C, D <sub>2</sub> E <sub>2</sub>	A <sub>2</sub> B <sub>2</sub> C <sub>2</sub> D <sub>2</sub> E <sub>2</sub>

### DISEÑO FACTORIAL FRACCIONADO (5 VARIABLES)



C) Fórmulas porcentuales (factorial fraccionado de 5 variables) P/P.

Variables independientes	Número de experimento									
	1	4	5	8	10	11	14	15	18	19
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
-- Gluconato ferroso (sol.33.3%)	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
-- Masa Henkel Novata C	63.5	62.0	63.1	61.6	63.0	62.5	62.5	62.1	62.2	61.7
A) Cera de abejas	0.2	0.2	0.6	0.6	0.2	0.2	0.6	0.6	0.2	0.2
B) Lanolina anhidra	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0
C) Tween 80	4.5	5.0	4.5	5.0	5.0	4.5	5.0	4.5	5.0	4.5
D) Span 60	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	1.6	1.6
E) rpm.	390.0	390.0	390.0	390.0	620.0	620.0	620.0	620.0	390.0	390.0

Variables independientes	Número de experimentos.					
	22	23	25	28	29	32
	%	%	%	%	%	%
-- Gluconato ferroso (sol.33.3%)	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
-- Masa Henkel Novata C	61.8	61.3	62.7	64.2	62.3	60.8
A) Cera de abejas	0.6	0.6	0.2	0.2	0.6	0.6
B) Lanolina anhidra	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0
C) Tween 80	5.0	4.5	4.5	5.0	4.5	5.0
D) Span 60	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
E) rpm	390.0	390.0	620.0	620.0	620.0	620.0

Los cuidados, proceso de manufactura y evaluaciones realizadas a estos lotes de supositorios, fueron las ya descritas en el método de Plackett y Burman.



d) Resultados. Diseño factorial fraccionado.

APARIENCIA.

		A <sub>1</sub>				A			
		B <sub>1</sub>		B <sub>2</sub>		B <sub>1</sub>		B <sub>2</sub>	
		C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>
D <sub>1</sub>	E <sub>1</sub>	80			65	80			60
	E <sub>2</sub>		60	70			70	55	
D <sub>2</sub>	E <sub>1</sub>		65	60			50	85	
	E <sub>2</sub>	65			70	70			85

Datos en % de rendimiento.

- Determinación del efecto por variable.

	VARIABLES INDEP.				
	A	B	C	D	E
EMáx./4	69.38	68.75	65.63	68.75	68.13
EMín./4	66.88	67.50	70.63	67.50	68.13
Efecto	2.50	1.25	-5.00	1.25	0.0
N <sub>2</sub>	0.60	2.00	5.00	1.60	620.00
N <sub>1</sub>	0.20	1.00	4.50	0.80	390.00

- Cálculos de incrementos o decrementos en los límites de las variables independientes.

Forma de cálculo:

$$\text{Efecto (+)} = \left( \frac{N_2 - N_1}{2} \right) \left( \frac{X_{\text{ef más importante}}}{X_{\text{ef analizada}}} \right)$$

$$\text{Efecto (-)} = \frac{N_2 - N_1}{2} \left( \frac{X_{\text{ef analizada}}}{X_{\text{ef más importante}}} \right)$$

N = nivel

1 = mínimo

2 = máximo

X<sub>ef</sub> = Efecto de la variable

$$A = \frac{0.6 - 0.2}{2} \times \frac{5.0}{2.5} = 0.4$$

$$B = \frac{2.0 - 1.0}{2} \times \frac{5.0}{1.25} = 2.0$$

$$C = \frac{5.0 - 4.5}{2} \times 1 = 0.25$$

$$D = \frac{1.6 - 0.8}{2} \times \frac{5.0}{1.25} = 1.6$$

$$E = \frac{620 - 390}{2} \times \frac{5.0}{0.0} = 0.0$$

PUNTO DE FUSION.

		A <sub>1</sub>				A <sub>2</sub>			
		B <sub>1</sub>		B <sub>2</sub>		B <sub>1</sub>		B <sub>2</sub>	
		C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>
D <sub>1</sub>	E <sub>1</sub>	80			100	50			70
	E <sub>2</sub>		90	80			40	70	
D <sub>2</sub>	E <sub>1</sub>		70	70			70	70	
	E <sub>2</sub>	70			70	60			70

Datos en % de rendimiento.

- Determinación del efecto por variable.

V A R I A B L E S I N D E P .

E Máx./4	62.50	75.00	72.50	68.75	68.75
E Mín./4	78.75	66.25	68.75	72.50	72.50
Efecto	-16.25	8.75	+3.75	-3.75	-3.75
N <sub>2</sub>	0.60	2.00	5.00	1.60	620.00
N <sub>1</sub>	0.20	1.00	4.50	0.80	390.00

- Cálculo de incremento o decrementos en los límites de las variables independientes.

$$A = 0.20$$

$$B = 0.93$$

$$C = 1.083$$

$$D = 0.092$$

$$E = 26.54$$

DUREZA.

		A <sub>1</sub>				A <sub>2</sub>			
		B <sub>1</sub>		B <sub>2</sub>		B <sub>1</sub>		B <sub>2</sub>	
		C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>
D <sub>1</sub>	E <sub>1</sub>	76			92	88			80
	E <sub>2</sub>		92	76			84	100	
D <sub>2</sub>	E <sub>1</sub>		88	100			76	68	
	E <sub>2</sub>	96			88	96			84

Datos en % de rendimiento .

- Determinación del efecto por variable.

V A R I A B L E S I N D E P .

	A	B	C	D	E
E Máx./4	84.50	86,00	85.50	87.00	89.50
E Mín./4	88.50	87.00	87.50	86.00	83.50
Efecto	-4.00	-1.00	-2.00	1.00	6.00
N <sub>2</sub>	0.60	2.00	5.00	1.60	620.00
N <sub>1</sub>	0.20	1.00	4.50	0.80	390.00

- Cálculo de incremento o decrementos en los límites de las variables independientes.

$$A = 0.133$$

$$B = 0.0833$$

$$C = 0.0833$$

$$D = 2.4$$

$$E = 115.0$$

CONTENIDO.

		A <sub>1</sub>				A <sub>2</sub>			
		B <sub>1</sub>		B <sub>2</sub>		B <sub>1</sub>		B <sub>2</sub>	
		C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>
D <sub>1</sub>	E <sub>1</sub>	98.8			66.7	70.3			78.5
	E <sub>2</sub>		88.7	83.1			74.0	94.1	
D <sub>2</sub>	E <sub>1</sub>		70.4	86.5			80.1	97.6	
	E <sub>2</sub>	94.9			80.4	86.9			88.7

Datos en % de rendimiento.

- Determinación del efecto por variable.

V A R I A B L E S I N D E P .

	A	B	C	D	E
E Máx./4	83.77	84.49	78.43	85.67	86.34
E Mín./4	83.77	83.00	89.21	81.77	81.10
Efecto	0.0	1.49	10.58	3.90	5.24
N <sub>2</sub>	0.6	2.00	5.00	1.60	620.00
N <sub>1</sub>	0.2	1.00	4.50	0.80	390.00

- Cálculo de incremento o decremento en los límites de las variables independientes.

$$A = 0.0$$

$$B = 3.67$$

$$C = 0.25$$

$$D = 1.085$$

$$E = 232.0$$



DISOLUCION.

		A <sub>1</sub>				A <sub>2</sub>			
		B <sub>1</sub>		B <sub>2</sub>		B <sub>1</sub>		B <sub>2</sub>	
		C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>
D <sub>1</sub>	E <sub>1</sub>	94.0			98.6	79.9			89.1
	E <sub>2</sub>		61.8	95.5			81.6	63.6	
D <sub>2</sub>	E <sub>1</sub>		84.9	68.2			83.3	83.9	
	E <sub>2</sub>	70.6			83.3	77.7			75.4

Datos en % de rendimiento.

- Determinación del efecto por variable.

	V A R I A B L E S I N D E P .				
	A	B	C	D	E
EMáx./4	79.31	82.20	82.24	78.42	76.18
EMín./4	82.11	79.22	79.17	83.00	85.23
Efecto	-2.80	2.98	3.07	-4.58	-9.05
N <sub>2</sub>	0.60	2.00	5.00	1.60	620.00
N <sub>1</sub>	0.20	1.00	4.50	0.80	390.00

- Cálculo de incremento o decremento en los límites de las variables independientes.

$$A = 0.062$$

$$B = 1.520$$

$$C = 0.737$$

$$D = 0.202$$

$$E = 115.000$$

- e) Cuadro de resultados de efectos por variable - independiente. Factorial fraccionado.

VARIABLES	V A R I A B L E S I N D E P .				
DEPENDIENTES	A	B	C	D	E
Apariencia	+ 2.5	+ 1.25	- 5.00	+ 1.25	0.0
Dureza	- 4.0	- 1.00	-42.00	+ 1.00	+6.0
P. de F.	- 16.25	+ 8.75	+ 3.75	- 3.75	-3.75
Contenido	0.0	+ 1.44	-10.58	+ 3.90	+5.24
Disolución	- 2.8	+ 2.98	+ 3.07	- 4.58	-9.05

(+) Incremento

(-) Decremento

- f) Cuadro de resultados de incremento y decrementos en los valores de las variables independientes.

VARIABLES	V A R I A B L E S I N D E P .				
DEPENDIENTES	A	B	C	D	E
Apariencia	+0.4	+2.0	-0.25	+1.6	0.0
Dureza	-0.133	-0.08	-0.03	+2.4	+115.0
P. de F.	-0.2	+0.93	+1.08	-0.09	- 27.0
Contenido	0.0	+3.67	-0.25	+1.09	+232.0
Disolución	-0.062	+1.50	+0.74	-0.202	-115.0

g) Análisis de resultados.

Como puede observarse en el cuadro de resultados del diseño factorial fraccionado, el efecto de las variables independientes, no se encuentra totalmente definido con respecto al conjunto de variables dependientes, por tal motivo decidimos optimizar individualmente a estas variables, para lo cual calculamos el % de rendimiento teórico (R.T. %) que obtendríamos al modificar los valores de las variables independientes.

## VI. OPTIMIZACION.

1) Forma de cálculo para el % de rendimiento teórico.

$$\% \text{ R.T./variable} = (X_{\text{ef}}) \left( \frac{\text{Incremento o disminución}}{N_2 - N_1} \right)$$

R.T. = Rendimiento teórico

$X_{\text{ef}}$  = Efecto por variable

$N_2$  = Nivel máximo

$N_1$  = Nivel mínimo

$$\% \text{ R.T./total} = \Sigma \% \text{ R.T./variable.}$$

### APARIENCIA.

$$\% \text{ R.T. } _A = (2.5) (0.4/0.4) = 2.5 \%$$

$$\% \text{ R.T. } _B = (1.25) (2.0/1.0) = 2.5 \%$$

$$\% \text{ R.T. } _C = (5.0) (0.25/0.5) = 2.5 \%$$

$$\% \text{ R.T. } _D = (1.25) (1.6/0.8) = 2.5 \%$$

$$\% \text{ R.T. } _E = 0.0$$

$$\% \text{ R.T. } _{\text{total}} = 2.5 + 2.5 + 2.5 + 2.5 = 10.0\%$$

Nos indica que por cada cambio, incremento o decremento, que se haga, el rendimiento se incrementará en un 10.0 % más.

- Cálculo del rendimiento promedio del factorial --  
fraccionado.

$$\underline{80 + 65 + 80 + 60 + 60 + 70 + 70 + 55 + 65 + 60 + 50 + 85 + 65 + 70 + 70 + 85}$$

16

$$= 68.13$$

Al valor del rendimiento promedio se le suma el % de rendimiento teórico obtenido (10.0%), hasta obtener un valor superior o igual a 100, y de esta manera establecer el número de experimentos a realizar para la optimización de cada variable.

- Forma de cálculo para determinar el número de exp a realizar, en la optimización por variable.

$$\text{No. Exp.} = \frac{(100\% - \bar{Y})}{\%R.T. \text{ total}}$$

$\bar{Y}$  = Rendimiento promedio

R.T. total = Rendimiento teórico total

$$\text{No. Exp.} = \frac{(100 - 68.13)}{10.0} = 3.187$$

Es necesario realizar 3 experimentos adicionales al promedio para la optimización de la apariencia.

A continuación se muestran las fórmulas porcentuales de los experimentos a realizar para dicha optimización.

Yc	V A R I A B L E S I N D E P .				
	A	B	C	D	E
68.13	0.4	1.5	4.75	1.2	505
78.13	0.8	3.5	4.50	2.8	505
88.13	1.2	5.5	4.25	3.4	505
98.13	1.6	7.5	4.00	5.0	505

Yc = Rendimiento calculado o teórico.

El gluconato ferroso se adiciona como el 30.0% (p/p) y la masa Henkel novata C como complemento en cada formulación.

DUREZA.

$$\% R.T._A = 1.33$$

$$\% R.T._B = 0.0833$$

$$\% R.T._C = 0.0333$$

$$\% R.T._D = 3.0$$

$$\% R.T._E = 3.0$$

$$\% R.T._{total} = 7.45$$

$$\bar{Y} = 86.50$$

Fórmulas porcentuales de los experimentos a reali  
zar, para optimizar la dureza.

Yc	VARIABLES INDEP.				
	A	B	C	D	E
86.50	0.4	1.5	4.75	1.2	505
93.95	0.267	1.42	4.72	3.6	620
101.40	0.134	1.34	4.68	6.0	735



PUNTO DE FUSION.

$$\% \text{ R.T. } _A = 8.125$$

$$\% \text{ R.T. } _B = 8.14$$

$$\% \text{ R.T. } _C = 8.12$$

$$\% \text{ R.T. } _D = 0.43$$

$$\% \text{ R.T. } _E = 0.43$$

$$\% \text{ R.T. total} = 25.24$$

$$\bar{Y} = 65.63$$

Fórmulas porcentuales de los experimentos a realizar, para optimizar el p. de f.

V A R I A B L E S I N D E P .

Yc	A	B	C	D	E
65.63	0.4	1.5	4.75	1.2	505
90.87	0.2	2.43	5.83	1.11	478

DISOLUCION.

$$\% \text{ R.T. } _A = 0.434$$

$$\% \text{ R.T. } _B = 4.53$$

$$\% \text{ R.T. } _C = 4.53$$

$$\% \text{ R.T. } _D = 1.16$$

$$\% \text{ R.T. } _E = 4.53$$

$$\% \text{ R.T. } _{\text{Total}} = 15.184$$

$$\bar{y} = 80.71$$

Fórmulas porcentuales de los experimentos a realizar, para optimizar la disolución.

	V A R I A B L E S    I N D E P .				
Yc	A	B	C	D	E
80.71	0.4	1.5	4.75	1.2	505
95.90	0.338	3.0	5.49	0.998	620

CONTENIDO.

$$\% R.T._A = 0.0$$

$$\% R.T._B = 5.28$$

$$\% R.T._C = 5.29$$

$$\% R.T._D = 5.29$$

$$\% R.T._E = 5.29$$

$$\% R.T._{total} = 21.15$$

$$\bar{Y} = 83.72 \%$$

Fórmulas porcentuales de los experimentos a realizar, para optimizar el contenido de p. activo.

V A R I A B L E S   I N D E P .

Yc	A	B	C	D	E
83.72	0.4	1.5	4.75	1.2	505
104.87	0.4	5.17	4.50	2.29	737

2) Formulaciones para optimización de variables dependientes.

De los experimentos indicados, solamente realizamos los referentes a los valores cercanos al 100% -- del rendimiento teórico, a continuación se detallan las formulaciones realizadas para la optimización -- por separado de las variables dependientes.

VARIABLES INDEP.	VARIABLES DEP.				
	Apar.	Dureza	P. de f.	Cont.	Disol.
Gluconato Fe <sup>2+</sup> (sol. al 33.3%)	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
Masa Henkel (novata C)	51.90	60.04	57.63	60.164	60.43
Cera de abejas	1.6	0.27	0.40	0.338	0.20
Lanolina anhidra	7.5	1.42	5.17	3.0	2.43
Tween 80	4.0	4.67	4.50	5.50	5.83
Span 60	5.0	3.6	2.30	0.998	1.11
rpm	505.0	620.0	737.0	620.0	478.0

La velocidad de agitación se reguló con la ayuda de un tacómetro. El proceso de manufactura y las evaluaciones realizadas a estas formulaciones fueron las ya mencionadas en los experimentos anteriores.

3) Resultados de la optimización.

APARIENCIA.

V A R I A B L E S   D E P E N D I E N T E S					
	Apariencia	Dureza	P. de F.	Contenido	Disol
% Rend.	100	115	50	99.65	55.64

DUREZA.

V A R I A B L E S   D E P E N D I E N T E S .					
	Apariencia	Dureza	P. de F.	Contenido	Disol
% Rend.	95	142	70	96.42	95.70

P. de F.

V A R I A B L E S   D E P E N D I E N T E S .					
	Apariencia	Dureza	P. de F.	Contenido	Disol
% Rend.	85	117	100	98.28	99.53

CONTENIDO

V A R I A B L E S   D E P E N D I E N T E S .					
	Apariencia	Dureza	P. de F.	Contenido	Disol
% Rend.	70	100	90	94.50	93.78

DISOLUCION.

V A R I A B L E S   D E P E N D I E N T E S .					
	Apariencia	Dureza	P. De F.	Contenido	Disol
% Rend.	85	108	80	98.8	95,82

Cuadro comparativo de resultados de la optimización

Evaluaciones

Variables optimizadas	APARIENCIA		DUREZA		PUNTO DE FUSION		CONTENIDO		DISOLUCION	
	Y <sub>T</sub>	Y <sub>R</sub>	Y <sub>T</sub>	Y <sub>R</sub>	Y <sub>T</sub>	Y <sub>R</sub>	Y <sub>T</sub>	Y <sub>R</sub>	Y <sub>T</sub>	Y <sub>R</sub>
Apariencia	98.1	100.0		115.0		50.0		99.7		55.6
Dureza		95.0	90.9	142.0		70.0		96.4		95.7
Punto de fusión		85.0		117.0	101.4	100.0		92.3		99.5
Contenido		70.0		100.0		90.0	104.9	94.5		93.8
Disolución		85.0		108.0		80.0		98.8	95.9	95.8

4) Análisis de resultados.

Como puede observarse en el cuadro comparativo de resultados, las variables dependientes fueron optimizadas en forma individual, - aunque no en todos sus parámetros.

Una de las soluciones más fáciles, sería escoger como la formulación óptima, aquella - que fue diseñada para optimizar el punto de - fusión por tener las mejores características - en cuanto a las variables analizadas, en comparación con las otras formulaciones propuestas. Sin embargo, podemos aún mejorar estos - resultados, mediante la obtención de ecuaciones empíricas que describan al sistema.

VII. OBTENCION DE ECUACIONES REPRESENTATIVAS DEL SISTEMA.

1) Forma para la obtención de ecuaciones.

a) Establecimiento de matriz de datos  $|X|$

b) Obtención de la matriz transpuesta  $|X^t|$

c) Obtención de la matriz simétrica  $|X^tX|$

d) Obtención de la inversa de la matriz simétrica  $|X^tX|^{-1}$

e) Obtención del producto de la matriz transpuesta por --  
el vector de rendimientos  $|X^tY_r|$

f) Obtención del producto de las matrices de los pasos --  
d X e.

g) Representar en forma de ecuación los resultados del pa  
so f, considerando del segundo valor en adelante como  
coeficientes de las variables independientes, y el pri  
mero como el término independiente.



a) Establecimiento de matriz de datos |X|

Exp.	Cera	Lancl.	Tween 80	Span 60	rpm	Var. Dep.
1	1.6	7.5	4.0	5.0	505	Apariencia
2	0.27	1.42	4.72	3.6	620	Dureza
3	0.40	5.17	4.50	2.29	737	Cont.
4	0.34	3.0	5.49	0.998	620	Disol.
5	0.20	2.43	5.83	1.11	478	P. de F.

Vector de rendimientos.

Y Apar.	Y Dureza	Y Cont.	Y Disol.	Y P. de F.
100	115	99.65	55.64	50
95	142	96.42	95.70	70
70	100	94.50	93.78	90
85	108	98.80	95.82	80
85	117	92.28	99.53	100

$$|X| = \begin{pmatrix} 1 & 1.60 & 7.50 & 4.00 & 5.00 & 505 \\ 1 & 0.27 & 1.40 & 4.70 & 3.60 & 620 \\ 1 & 0.40 & 5.20 & 4.50 & 2.30 & 737 \\ 1 & 034 & 3.00 & 5.50 & 1.00 & 620 \\ 1 & 020 & 2.40 & 5.80 & 1.10 & 478 \end{pmatrix}$$

b) Obtención de la matriz transpuesta  $|X|^t$

$$|X|^t = \begin{vmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1.6 & 0.27 & 0.4 & 0.34 & 0.2 \\ 7.5 & 1.40 & 5.2 & 3.00 & 2.4 \\ 4.0 & 4.70 & 4.5 & 5.50 & 5.8 \\ 5.0 & 3.60 & 2.3 & 1.00 & 1.1 \\ 505.0 & 620.00 & 737.0 & 620.00 & 478.0 \end{vmatrix}$$

c) Obtención de la matriz simétrica  $|X^t X|$

$$|X^t X| = \begin{vmatrix} 5.00 & 2.81 & 19.50 & 24.50 & 13.00 & 2960.0 \\ 2.81 & 2.95 & 15.96 & 12.50 & 10.45 & 1576.6 \\ 19.50 & 15.96 & 100.00 & 90.40 & 60.14 & 11495.1 \\ 24.50 & 12.50 & 90.40 & 122.23 & 59.15 & 14432.9 \\ 13.00 & 10.45 & 60.14 & 59.15 & 45.50 & 7597.9 \\ 2,960.00 & 1,576.60 & 11,495.10 & 14,432.90 & 7,597.90 & 1795478.00 \end{vmatrix}$$

d) Obtención de la inversa de la matriz simétrica  $|X^T X|^{-1}$

$$|X^T X|^{-1} = \begin{bmatrix} -14,806.615 & -435.1230 & 236.27962 & 1,974.6960 & 730.1845 & 4.3165 \\ -435.1230 & 7.092662 & 3.709192 & 56.66833 & 18.4524 & 0.15381 \\ 236.27962 & 3.709192 & -3.177408 & -31.2933 & -11.22481 & -7.33963 \times 10^{-2} \\ 1,974.6960 & 56.66833 & -31.2933 & -263.0761 & -97.13758 & -5.79081 \times 10^{-1} \\ 730.1845 & 18.4524 & -11.22481 & -97.13758 & -35.41386 & -2.17413 \times 10^{-1} \\ 4.31651 & 0.15381 & -7.33963 \times 10^{-2} & -0.579081 & -0.217413 & -1.2058 \times 10^{-3} \end{bmatrix}$$

APARIENCIA.

- e) Obtención del producto de la matriz transpuesta por el vector de rendimiento  $|X^t Y_r|$

$$\begin{vmatrix} 435.00 \\ 259.55 \\ 1,706.00 \\ 2,122.00 \\ 1,181.50 \\ 254,320.00 \end{vmatrix} = |X^t Y_r|$$

- f) Obtención del producto de las matrices de los pasos d x e.

$$\begin{vmatrix} 69.511 \\ 58.943 \\ -8.945 \\ 24.670 \\ 8.886 \\ 0.0468 \end{vmatrix} = |X^t X|^{-1} |X^t Y_r|$$

- g) Representar en forma de ecuación los resultados del paso f, considerando del segundo valor en adelante como coeficientes de las variables independientes, y el primero como el término constante.

$$Y = \underline{69.511 + 58.943A - 8.945B + 24.670C + 8.886D + 0.0468E.}$$

$$2.6346$$

- Análisis estadístico.

			U		V		
Y	Y		$Y_r - \bar{Y}_r$	$Y_c - \bar{Y}_c$	$(Y_r - \bar{Y}_r)$	$(Y_c - \bar{Y}_c)$	UV
100.0	263.46	(100)	13	9	169	81	117
95.0	249.99	( 95)	8	4	64	16	32
70.0	212.70	( 81)	-17	-10	289	100	170
85.0	235.92	( 90)	- 2	- 1	4	1	2
<u>85.0</u>	<u>235.92</u>	<u>( 89)</u>	<u>- 2</u>	<u>- 2</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>4</u>
$\Sigma$ 435.0		455			530	202	325
$\bar{X}$ 87.0		91					

$$S_{Y_r} = 530/4 = 11.51$$

$$S_{Y_c} = 202/4 = 7.11$$

$$S_{Y_r Y_c} = 325/4 = 81.25$$

$$r = \frac{S_{Y_r Y_c}}{S_{Y_r} S_{Y_c}} = \frac{81.25}{(11.51)(7.11)} = 0.9928$$

La correlación entre los datos experimentales y teóricos, es muy buena, del 99.28 %.

Nota: La ecuación se divide entre 2.6346 con la finalidad de obtener valores que entren en la escala de resultados reales.

DUREZA.

- e) Obtención del producto de la matriz transpuesta por el vector de rendimientos  $|X^t Y_r|$

$$\begin{array}{|l} 582.00 \\ 322.46 \\ 2,186.10 \\ 2,850.00 \\ 1,552.90 \\ 342,701.00 \end{array} = |X^t Y_r|$$

- f) Obtención del producto de las matrices de los pasos - -  
d X e.

$$\begin{array}{|l} -172.8400 \\ 24.4920 \\ - 5.2250 \\ 69.1130 \\ 33.3310 \\ 0.1244 \end{array} = |X^t X|^{-1} |X^t Y_r|$$

$$Y = \frac{-172.84+24.492A-5.225B+69.113C+33.331D+0.1244E}{2.8896}$$

$$S_{Yr} = 15.8$$

$$S_{Yc} = 7.97$$

$$S_{YrYc} = 115.75$$

r = 91.92 % de correlación

PUNTO DE FUSION.

- e) Obtención del producto de la matriz transpuesta por el vector de rendimientos  $|X^t Y_r|$ .

$$\begin{vmatrix} 582.00 \\ 322.46 \\ 2,186.10 \\ 2,850.00 \\ 1,552.90 \\ 342,701.00 \end{vmatrix} = |X^t Y_r|$$

- f) Obtención del producto de las matrices de los pasos - --  
d x e.

$$\begin{vmatrix} -2.290 \\ -74.642 \\ 15.354 \\ 36.334 \\ 14.196 \\ -0.031 \end{vmatrix} = |X^t X|^{-1} |X^t Y_r|$$

$$Y = \frac{-2.29 - 74.642A + 15.354B + 36.334C + 14.196D - 0.031E}{2.3286}$$

$$S_{Yr} = 19.24$$

$$S_{Yc} = 6.65$$

$$S_{YrYc} = 125.5$$

r = 98.09 % de correlación.

CONTENIDO.

- e) Obtención del producto de la matriz transpuesta por el vector de rendimientos  $|X^t Y_r|$ .

$$\begin{array}{|l} 482.00 \\ 275.98 \\ 1,846.20 \\ 2,356.80 \\ 1,264.30 \\ 285,391.00 \end{array} \quad |X^t Y_r|$$

- f) Obtención del producto de las matrices de los - pasos d X e.

$$\begin{array}{|l} 185.788 \\ 42.80 \\ -4.782 \\ 8.240 \\ 0.2055 \\ 0.120 \end{array} \quad (|X^t X|^{-1} |X^t Y_r|)$$

$$Y = \frac{185.788 + 42.80A - 4.782B + 8.240C + 0.2055D + 0.120E}{3.130}$$

$$S_{Yr} = 3.24$$

$$S_{Yc} = 2.96$$

$$S_{YrYc} = 8.75$$

r = 91.25 % de correlación.



DISOLUCION.

- e) Obtención del producto de la matriz transpuesta por el -  
vector de rendimientos  $|X^t Y_r|$ .

$$\begin{vmatrix} 442.00 \\ 205.76 \\ 1,571.20 \\ 2,206.20 \\ 1,047.80 \\ 264,398.00 \end{vmatrix} = |X^t Y_r|$$

- f) Obtención del producto de las matrices de los pasos - --  
d X e.

$$\begin{vmatrix} 123.40200 \\ -13.95000 \\ -0.01740 \\ 17.84000 \\ 5.43750 \\ 0.04015 \end{vmatrix} = |X^t X|^{-1} |X^t Y_r|$$

$$Y = \frac{123.402 - 13.95A - 0.0174B + 17.84C + 5.4375D + 0.04015E}{2.498}$$

$$S_{Yr} = 18.25$$

$$S_{Yc} = 4.95$$

$$S_{YrYc} = 88$$

r = 97.41 % de correlación.

2) Ecuaciones que describen al sistema:

APARIENCIA

$$Y = 26.384 + 22.373A - 3.395B + 9.364C + 3.373D + 0.0178E$$

DUREZA.

$$Y = -59.815 + 8.476A - 1.808B + 23.918C + 11.535D + 0.0431E$$

PUNTO DE FUSION

$$Y = -0.983 - 32.055A + 6.594B + 15.603C + 6.0936D - 0.0133E$$

CONTENIDO.

$$Y = 59.357 + 13.674A - 1.528B + 2.633C + 0.066D + 0.0383E$$

DISOLUCION.

$$Y = 49.4 - 5.585A - 0.007B + 7.142C + 2.177D + 0.0161E$$

Las ecuaciones anteriores describen en forma individual los parámetros analizados, no obstante es necesaria la integración de éstas para la obtención de una sola, - tal que describa al sistema más ampliamente, por lo cual se obtuvo una ecuación promedio.



$$S_{\bar{Y}_r} = 14.35$$

$$S_{\bar{Y}_c} = 7.7$$

$$S_{\bar{Y}_r Y_c} = 106.75$$

$r = 96.61\%$  de correlación.

Para la comprobación de la eficiencia de la ecuaciones obtenidas se sugirió la realización de la siguiente formulación:

VARIABLES INDEP.	%(p/p)
Gluconato $Fe^{2+}$ sol. al 33.3 %	30.00
Masa Henkel novata C	58.04
Lanolina anhidra	0.56
Tween 80	4.90
Span 60	2.60
rpm	590.00

### c) Resultados.

VARIABLES DEPENDIENTES.	$Y_c$	$Y_r$ .
Apariencia	90.91 $\cong$ (91.0)	90.00 $\cong$ (90)
Dureza	110.68 $\cong$ (111.0)	130.00 $\cong$ (130)
Punto de f.	91.35 $\cong$ (91.0)	90.00 $\cong$ (90)
Contenido	96.75 $\cong$ (97.0)	90.13 $\cong$ (90)
Disolución	96.45 $\cong$ (96.0)	95.55 $\cong$ (96)

d) Análisis de resultados.

De los resultados anteriores se puede deducir que se han mejorado las condiciones, sin embargo puede aún intentarse obtener rendimientos más altos.

Analizando las ecuaciones, tanto individuales como la promedio, podemos observar que al incrementar la proporción de tensoactivos se verá incrementado el rendimiento por tanto se propone la siguiente formulación.

VARIABLES INDEPENDIENTES	%(p/p)
Gluconato Fe <sup>2+</sup> en sol. al 33.3 %	30.00
Masa Henkel novata C	57.34
Cera de abejas	0.56
Lanolina anhidra	3.90
Tween 80	5.20
Span 60	3.00
rpm	590.00

Se fabricaron cinco lotes con esta formulación, obteniéndose los siguientes resultados.

VARIABLES DEPENDIENTES	Yc	Yr
Apariencia	95.0	95.0
Dureza	122.0	125.0
Punto de fusión	98.0	100.0
Contenido	98.0	95.0
Disolución	99.0	99.0

Tomando en cuenta que los resultados obtenidos son aceptables para nuestra formulación, decidimos considerarla como la formulación óptima.

VIII FORMULACION OPTIMA.

1) Fórmula porcentual (p/p)

Gluconato Ferroso	10.00 g
Masa Henkel novata C	57.34
Cera de abejas	0.56
Lanolina anhidra	3.90
Tween 80	5.20
Span 60	3.00
Agua destilada y desmineralizada	20.00

2) Fórmula de manufactura para 1,000.0 g

Parte A.

Gluconato Ferroso	100.00 g
Agua destilada y desmineralizada	200.00 g

Parte B

Tween 80	52.00 g
----------	---------

Parte C

Masa Henkel novata C	573.40 g
Cera de abejas	5.60 g
Lanolina anhidra	39.00 g
Span 60	<u>30.00 g</u>
	1,000.00 g

3) Proceso de manufactura.

- a) Depositar la parte A en el equipo principal y calentar a 42°C, agitar hasta disolución.
- b) Calentar la parte B a 42°C y adicionarlo al equipo principal, continuar agitando hasta completa homogenización.
- c) Incrementar la temperatura del equipo principal a 60°C sin dejar de agitar.
- d) En un equipo auxiliar fundir la parte C, agitar hasta completa fusión, manteniendo a 60°C.
- e) Cuando ambos sistemas se encuentren a la temperatura deseada, 69°C, adicionar al equipo principal, el contenido del equipo auxiliar, pasandolo por una malla #200 manteniendo la agitación.
- f) Vaciar a los contenedores cuando la emulsión se encuentre a 39°C.
- g) Sellar los contenedores y hacerles pasar por medio de refrigeración ( 5 - 0 °C/15 min.)
- h) Colocarlos en zona de cuarentena.
- i) Muestrear y evaluarlos
- j) Una vez aprobados por el departamento de control de calidad, proceder a acondicionarlos.



4) Cálculo del factor de desplazamiento.

Peso de supositorios de base pura en g.	peso de supositorios de base + p. activo en g
1.0972	1.1076
1.1117	1.1243
1.0941	1.1243
1.0938	1.1228
1.1129	1.1163
1.1040	1.1234
1.0983	1.1174
1.1129	1.1203
1.1097	1.1219
<u>1.1100</u>	<u>1.1168</u>
11.0446 g	11.1908 g
$\bar{X} = 1.1045$ g	$\bar{X} = 1.11908$

Factor de desplazamiento:

$$f = \frac{X - (Y - P)}{p}$$

f = factor de desplazamiento

X = peso de 10 supositorios de excipiente puro

Y = peso de 10 supositorios de base + fármaco

P = peso del fármaco

$$f = \frac{11.0446 - (11.1908 - 0.335724)}{0.335724}$$

$$f = 0.5645232$$

5) Cálculo de la cantidad de excipiente necesario para el --  
molde de 1 g.

$$M = F - (f \cdot s)$$

M = Cantidad de excipiente que se requiere

F = Capacidad en g. del molde

f = Factor de desplazamiento

s = Cantidad de fármaco en g.

$$M = 1 - (0.565 \times 0.3) = 0.8305$$

La corrección de la fórmula puede realizarse en base al factor de desplazamiento, lo cual implicaría la modificación en las cantidades de excipientes. Otra opción sería la modificación de la concentración del principio activo que en nuestro caso resulta más sencilla y se efectúa como sigue:

6) Corrección de la formulación óptima.

Determinación del peso promedio.

1.1176 1.1243 1.1200 1.1174 1.1170 1.1221

1.1241 1.1228 1.1242 1.1175 1.1100 1.1197

1.1163 1.1201 1.1115 1.1234 1.1174 1.1203

1.1219 1.1168

$$\bar{X} = 1.1192 \text{ aprox. } 1.12 \text{ g}$$



7) Fórmula corregida.

	%(p/p)
Gluconato ferroso (sol al 29.76 %)	30.00
Masa Henkel novata C	57.34
Cera de abejas	0.56
Lanolina anhidra	3.90
Tween 80	5.20
Span 60	3.00
rpm	590.00

El proceso de manufactura no se modifico y los resultados obtenidos fueron equiparables a los de la formulación óptima antes de la corrección.

## CONCLUSIONES.

El uso de las técnicas de optimización para el diseño de formulaciones y procesos en países altamente industrializados como: - Estados Unidos de Norteamérica, la URSS, Japón y Alemania, es una práctica común, debido en parte a que su nivel técnico-científico les permite el uso de la computación para la solución de este tipo de problemas.

En nuestro país su introducción es relativamente reciente, -- trabajos como el presente pretenden difundir su conocimiento y --- aplicación, tanto a los actuales como a los futuros profesionistas con la finalidad de aumentar nuestros niveles de calidad y producción.

Como ya se mencionó anteriormente, existe una gran variedad - de técnicas para optimizar formulaciones o procesos, y la elección de la más adecuada en cada caso, dependerá tanto del problema a -- analizar, como de los medios con que cuente el investigador, la -- presente tesis plantea el desarrollo de la optimización de una formulación con la ayuda de un método práctico y que no requiere re-- cursos técnicos sofisticados.

Para el uso de las técnicas de optimización es necesario considerar las dificultades que pueden presentarse durante su desarrollo:

- Selección de variables equivocadas.
- Diseño experimental inadecuado.
- Diseño inflexible.
- Experimento demasiado pequeño.
- Experimento demasiado grande.
- Mala interpretación de datos.

En caso contrario puede conducir a resultados erróneos.

Este trabajo no a pretendido desarrollar todas las técnicas de optimización citadas, sino simplemente tratarlas en forma general, desarrollando una en particular, pues de otra manera el estudio sería muy extenso, para quienes deseen profundizar en alguna de las técnicas, puede consultar la bibliografía respectiva.

Para optimizar la formulación propuesta se consideraron exclusivamente: Apariencia, dureza, punto de fusión, contenido de principio activo y disolución, quedando pendientes parámetros como estabilidad, biodisponibilidad, etc., las cuales pueden ser objeto de posteriores investigaciones.

De completarse satisfactoriamente los parámetros no evaluados se tendría la posibilidad de introducir una nueva forma farmacéutica en el área veterinaria, específicamente para el tratamiento de la anemia ferropriva en lechones, lo cual produciría una disminución de los efectos secundarios debidos a la vía de administración parental y fomentaría la ingerencia del Q.F.B. en el campo de la farmacia veterinaria.