



PROYECTO FINAL

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS EXACTAS E INGENIERÍAS
DISEÑO DE EXPERIMENTOS

PROYECTO FINAL

DISEÑO DE EXPERIMENTOS

DISOLUCIÓN DE UNA ASPIRINA

Karina Arellano Ayala
Juan Roberto de la Torre Escareño
Raúl Vega Elvira
Lucía Ramírez Michel



PROYECTO FINAL

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS EXACTAS E INGENIERÍAS
DISEÑO DE EXPERIMENTOS

Estudio del efecto del tipo de solvente y la casa farmacéutica en el tiempo de disolución de tabletas de ácido acetilsalicílico

La disolución es una herramienta cualitativa que puede proporcionar información valiosa acerca de la biodisponibilidad biológica de una droga; en otras palabras la absorción de un fármaco desde su forma de dosificación tras la administración depende de la liberación del principio activo o sustancia medicinal.

Dado que el tiempo de disolución está estrechamente relacionado con el tiempo en que se obtiene el efecto terapéutico, es de suma importancia determinar las condiciones que afectan el tiempo de disolución de un fármaco. Algunos de los factores que afectan esta propiedad son la temperatura, la velocidad de agitación, y tipo de solvente con el que se administra dicho fármaco. Estos factores deben ser tomados en cuenta por el consumidor al momento de tomar un medicamento y desear un efecto terapéutico más rápido.

Las monografías de cada producto farmacéutico describen el medio de disolución, la velocidad de agitación y el porcentaje del fármaco que deberá disolverse en un tiempo determinado, estas condiciones se especifican en base a las propiedades intrínsecas del fármaco y su comportamiento de disolución.

Problema:

En el presente estudio se busca determinar el efecto del tipo de solvente y la casa farmacéutica en el tiempo de disolución de tabletas de ácido acetilsalicílico de 500 mg. Para este experimento se planteó un diseño multifactorial 3x3 con n= 3 réplicas. Para el presente trabajo se utilizaron tabletas de ácido acetilsalicílico de 500 mg de tres casas comerciales: Alpharma life (A), Del ahorro (B) y Bayer (C). Así como 3 tipos de solventes: agua (1), refresco de cola (B) y jugo de mango (C). El experimento se realizó a temperatura ambiente y bajo condiciones constantes de agitación (200 rpm). Dentro del material se utilizaron matraces Erlenmeyer de 250ml, probetas de 100 ml y un agitador magnético. Las tabletas se disolvieron en un volumen de 100 ml del solvente y la variable de respuesta tiempo se midió con un cronometro.

El principio activo se seleccionó de acuerdo a que el ácido acetilsalicílico es uno de los medicamentos más comúnmente consumidos por la población. Para la selección del tipo de solvente se tomó como criterio hábitos observados por los experimentadores en algunas personas para el consumo de medicamentos. Las casas farmacéuticas se eligieron de acuerdo al precio de las tabletas al público donde se consideraron 3 precios; uno alto (\$30.50), uno medio (\$22.6) y uno bajo (\$8.00). El análisis del estudio se realizó a través del programa STAT GRAPHICS Centurión. Los resultados experimentales se muestran en la siguiente tabla.

Tableta	Solvente	Tiempo en minutos			Promedio
A	1	2.1901	2.2363	2.2062	2.2109
	2	4.3868	5.0780	4.5167	4.6605
	3	7.1005	7.2435	7.2232	7.1891
B	1	0.2936	0.2224	0.2350	0.2503
	2	0.4676	0.3897	0.4400	0.4324
	3	2.2881	1.5814	1.5865	1.8187
C	1	0.1744	0.1800	0.1734	0.1759
	2	0.3838	0.3565	0.3344	0.3582
	3	1.3800	1.0800	1.2049	1.2216



PROYECTO FINAL

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS EXACTAS E INGENIERÍAS DISEÑO DE EXPERIMENTOS

Diseño Multifactorial 3 X 3

Variable de respuesta: tiempo de disolución (minutos)

Factores: tipo de tableta y tipo de solvente

Niveles del factor tableta: 3

Niveles del factor solvente: 3

n = 3

H₀: no influye el tipo de tableta sobre el tiempo de disolución.

H_a: si influye el tipo de tableta sobre el tiempo de disolución.

H₀: no influye el tipo de solvente sobre el tiempo de disolución.

H_a: si influye el tipo de solvente sobre el tiempo de disolución.

H₀: no hay efecto de interacción entre el tipo de tableta y el tipo de solvente sobre el tiempo de disolución.

H_a: no hay efecto de interacción entre el tipo de tableta y el tipo de solvente sobre el tiempo de disolución.

Modelo matemático

$$Y_{ijk} = \mu + \tau_i + \beta_j + (\tau\beta)_{ij} + \varepsilon_{ijk}$$

Y_{ijk} Tiempo de disolución en minutos

μ Media general

τ_i Efecto del tipo de tableta

β_j Efecto del tipo de solvente

$(\tau\beta)_{ij}$ Efecto de interacción de la tableta y el solvente

ε_{ijk} Error aleatorio.

Análisis de Varianza para Tiempo - Suma de Cuadrados Tipo III

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:Solvente	29.464	2	14.732	398.04	0.0000
B:Tableta	95.1902	2	47.5951	1285.95	0.0000
INTERACCIONES					
AB	13.9995	4	3.49987	94.56	0.0000
RESIDUOS	0.66621	18	0.0370117		
TOTAL (CORREGIDO)	139.32	26			

Todas las razones-F se basan en el cuadrado medio del error residual

Dado que los valores de P de los tres efectos son menores al nivel de confianza de $\alpha=0.05$, significa que si influye el efecto simple del tipo de solvente (A), si influye el efecto simple del tipo de tableta (B) y si influye



PROYECTO FINAL

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS EXACTAS E INGENIERÍAS DISEÑO DE EXPERIMENTOS

el efecto de interacción entre el tipo de solvente y el tipo de tableta (AB) sobre el tiempo de disolución, con una confianza estadística del 95%.

Pruebas de Múltiple Rangos para Tiempo por Solvente

Método: 95.0 porcentaje LSD

Solvente	Casos	Media LS	Sigma LS	Grupos Homogéneos
1	9	0.879044	0.0641281	X
2	9	1.81706	0.0641281	X
3	9	3.40979	0.0641281	X

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
1 - 2	*	-0.938011	0.190535
1 - 3	*	-2.53074	0.190535
2 - 3	*	-1.59273	0.190535

* indica una diferencia significativa.

De acuerdo a la prueba LSD para el tipo de solvente existen tres grupos homogéneos. Uno conformado por el tipo de solvente 1, otro por el tipo de solvente 2 y otro por el tipo de solvente 3. Si se desea obtener un menor tiempo de disolución se recomienda el grupo homogéneo del tipo de solvente 1.

Grafica de medias para el tipo de solvente

Medias y 95.0% de Fisher LSD

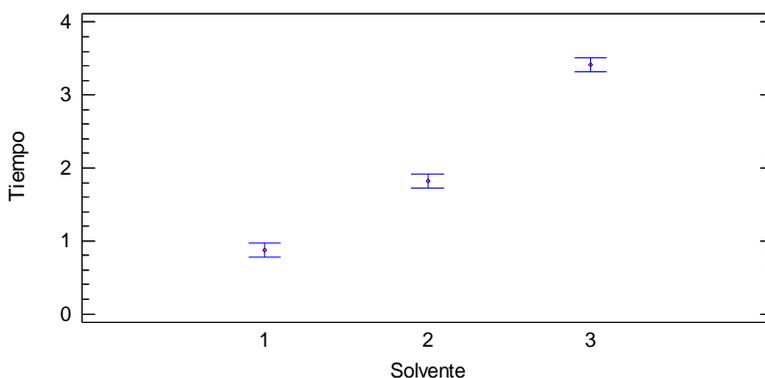


Tabla de Medias por Mínimos Cuadrados para Tiempo con intervalos de confianza del 95.0%

Nivel	Casos	Media	Error Est.	Límite Inferior	Límite Superior
MEDIA GLOBAL	27	2.0353			
Solvente					
1	9	0.879044	0.0641281	0.744316	1.01377
2	9	1.81706	0.0641281	1.68233	1.95178
3	9	3.40979	0.0641281	3.27506	3.54452



PROYECTO FINAL

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS EXACTAS E INGENIERÍAS DISEÑO DE EXPERIMENTOS

Si se utiliza el tipo de solvente 1 se esperan promedios de tiempo de disolución de 0.744316 a 1.01377 minutos.

Pruebas de Múltiple Rangos para Tiempo por Tableta

Método: 95.0 porcentaje LSD

Tableta	Casos	Media LS	Sigma LS	Grupos Homogéneos
C	9	0.585267	0.0641281	X
B	9	0.833811	0.0641281	X
A	9	4.68681	0.0641281	X

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
A - B	*	3.853	0.190535
A - C	*	4.10154	0.190535
B - C	*	0.248544	0.190535

* indica una diferencia significativa.

De acuerdo a la prueba LSD para el tipo de tableta existen tres grupos homogéneos. Uno conformado por la tableta C, otro por la tableta B y otro la tableta A. Si se desea obtener un menor tiempo de disolución se recomienda el grupo homogéneo de la tableta C.

Grafica de medias para el tipo de tableta.

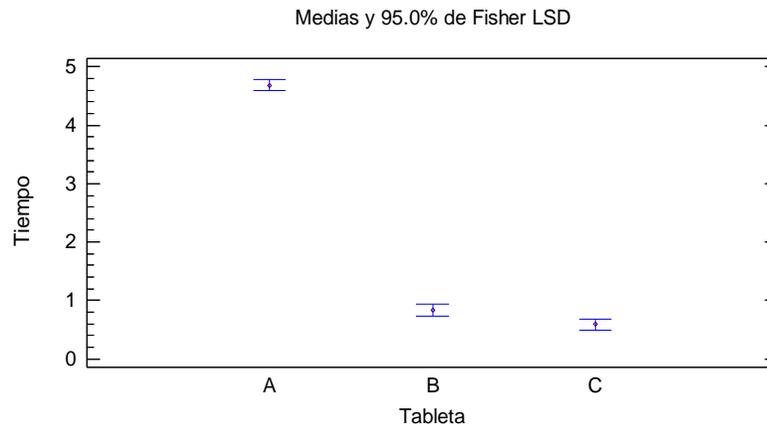


Tabla de Medias por Mínimos Cuadrados para Tiempo con intervalos de confianza del 95.0%

Tableta	Casos	Media LS	Sigma LS	Intervalo Inferior	Intervalo Superior
A	9	4.68681	0.0641281	4.55208	4.82154
B	9	0.833811	0.0641281	0.699083	0.968539
C	9	0.585267	0.0641281	0.450538	0.719995

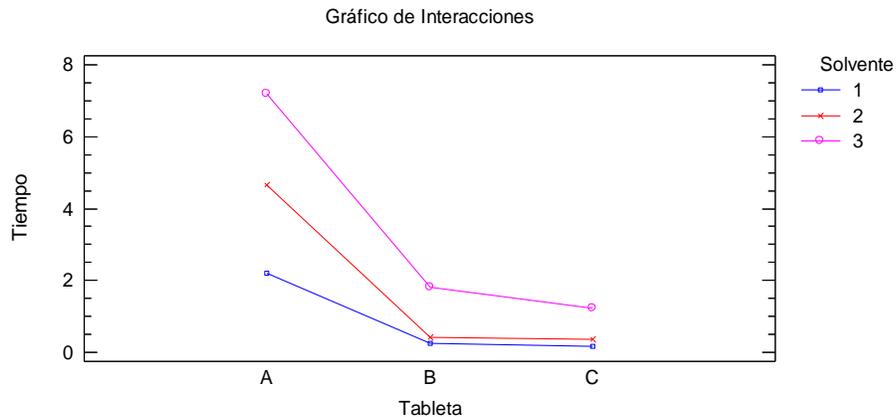


PROYECTO FINAL

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS EXACTAS E INGENIERÍAS DISEÑO DE EXPERIMENTOS

Si se utiliza la tableta C se esperan promedios de tiempo de disolución de 0.450538 a 0.719995 minutos.

Grafica de interacción entre tipo de solvente y tipo de tableta



Cuando se trabaja con el tipo de solvente 1 siempre se produce un menor tiempo de disolución con respecto al tipo de solvente 2 y 3.

Si se trabaja con la tableta A el tiempo de disolución es mayor independientemente del tipo de solvente que se utilice. Cuando se trabaja con el tipo de tableta B y C el tiempo de disolución con respecto al solvente tipo 1 y 2 es muy semejante a diferencia del tipo de solvente 3.

Conclusión del problema

- Con base a la prueba LSD para el tipo de solvente se recomienda el solvente 1 (Agua).
- Con base a la prueba LSD para el tipo de tableta se recomienda la tableta C (Bayer).
- Con base a la gráfica de interacciones se recomienda usar el tipo de tableta B o C con el tipo de solvente 1 o 2.
- Con base a los resultados anteriores podemos concluir que las tabletas B y C con el tipo de solvente 1 y 2 son la combinación más adecuada para disminuir el tiempo de disolución.

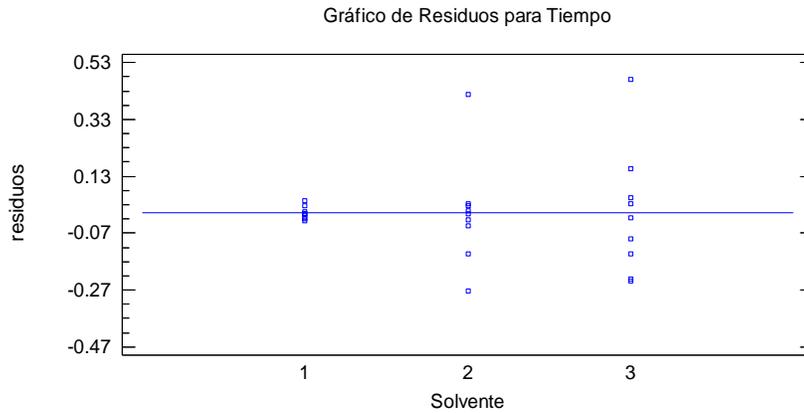


PROYECTO FINAL

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS EXACTAS E INGENIERÍAS
DISEÑO DE EXPERIMENTOS

Supuestos

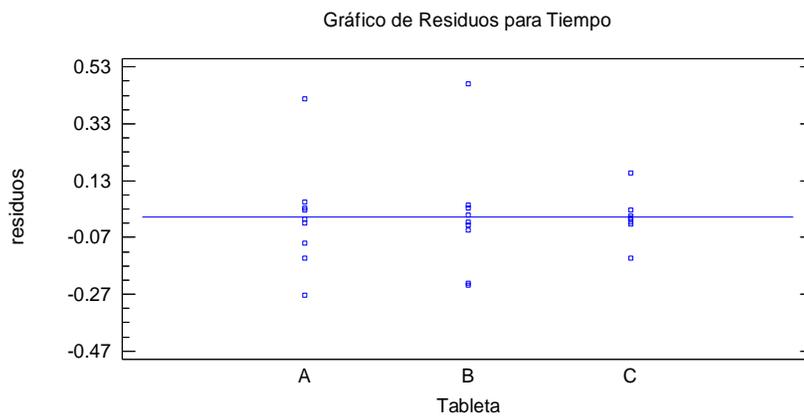
Supuesto de varianza constante para el tipo de solvente



Si

cumple con el supuesto de varianza constante

Supuesto de varianza constante para el tipo de tableta



Si cumple con el supuesto de varianza constante

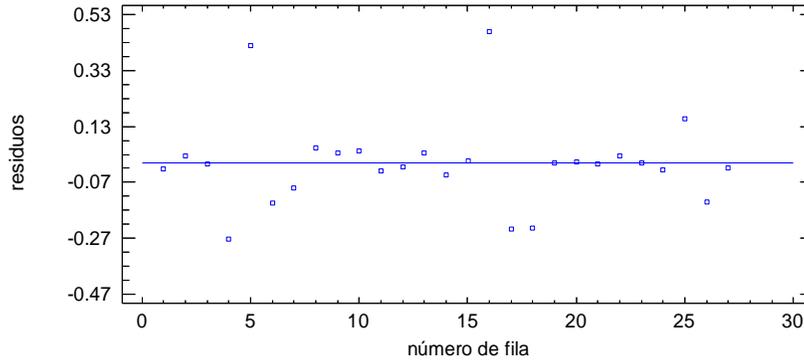


PROYECTO FINAL

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS EXACTAS E INGENIERÍAS
DISEÑO DE EXPERIMENTOS

Supuesto de independencia

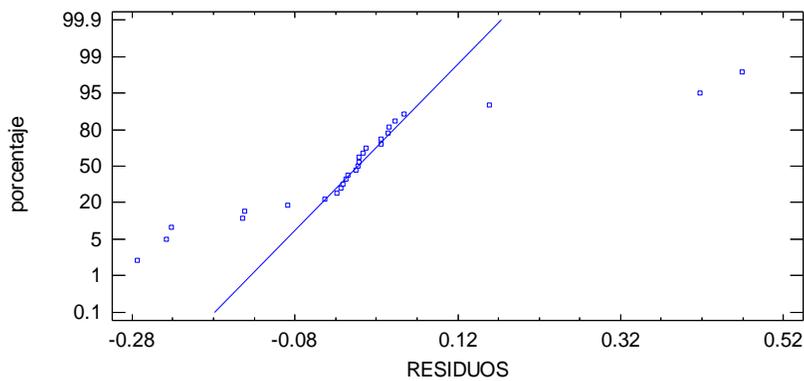
Gráfico de Residuos para Tiempo



Si cumple el supuesto de independencia.

Supuesto de normalidad

Gráfico de Probabilidad Normal



cumple el supuesto de normalidad

Si



PROYECTO FINAL

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS EXACTAS E INGENIERÍAS
DISEÑO DE EXPERIMENTOS

SEGUNDA PARTE

1. PROBLEMA CON DATOS.

Con el análisis anterior se determinó que la aspirina del laboratorio Bayer y el agua como solvente son los que dan mejores tiempos de disolución. En este experimento ahora se analizarán los siguientes 3 factores con un diseño 2^3 con réplica.

TEMPERATURA	VELOCIDAD DE AGITACIÓN	VOLUMEN DEL SOLVENTE
20°C	200 rpm	100 ml
25°C	300 rpm	200 ml

BLOQUE	TEMPERATURA	VELOCIDAD	VOLUMEN	TIEMPO
1	-1	-1	-1	26.81
1	1	1	-1	17.43
1	1	-1	-1	18.54
1	-1	1	-1	20.54
1	-1	-1	1	21.35
1	1	-1	1	21.09
1	-1	1	1	19.56
1	1	1	1	16.32
2	-1	-1	-1	27.03
2	1	1	-1	16.34
2	1	-1	-1	19.01
2	-1	1	-1	20.02
2	-1	-1	1	22.35
2	1	-1	1	20.35
2	-1	1	1	20.03
2	1	1	1	17.02

2. ESPECIFICAR LA VARIABLE DE RESPUESTA

Tiempo de disolución de la tableta



PROYECTO FINAL

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS EXACTAS E INGENIERÍAS DISEÑO DE EXPERIMENTOS

3. ESPECIFICAR EL FACTOR CONTROLADO.

A: Temperatura

B: Velocidad de agitación

C: Volumen del solvente

4. HIPOTESIS: DESCRIPCION DE LA HIPOTESIS NULA Y LA HIPOTESIS ALTERNATIVA

1. Temperatura

H₀: No influye la temperatura en el tiempo de disolución.

H_a: Si influye la temperatura en el tiempo de disolución.

2. Velocidad de agitación

H₀: No influye la velocidad de agitación en el tiempo de disolución.

H_a: Si influye la velocidad de agitación en el tiempo de disolución.

3. Volumen de solvente

H₀: No influye el volumen del solvente en el tiempo de disolución.

H_a: Si influye el volumen del solvente en el tiempo de disolución.

4. Interacción entre la temperatura y la velocidad de agitación.

H₀: No influye el efecto de interacción entre la temperatura y la velocidad de agitación en el tiempo de disolución.

H_a: Si influye el efecto de interacción entre la temperatura y la velocidad de agitación en el tiempo de disolución.

5. Interacción entre la temperatura y el volumen del solvente.

H₀: No influye el efecto de interacción entre la temperatura y el volumen del solvente en el tiempo de disolución.

H_a: Si influye el efecto de interacción entre la temperatura y el volumen del solvente en el tiempo de disolución.

6. Interacción entre la velocidad de agitación y el volumen del solvente.

H₀: No influye el efecto de interacción entre la velocidad de agitación y el volumen del solvente en el tiempo de disolución.

H_a: Si No influye el efecto de interacción entre la velocidad de agitación y el volumen del solvente en el tiempo de disolución.

7. Interacción entre la temperatura, la velocidad de agitación y el volumen del solvente.

H₀: No influye el efecto de interacción entre la temperatura, la velocidad de agitación y el volumen del solvente en el tiempo de disolución.

H_a: Si influye el efecto de interacción entre la temperatura, la velocidad de agitación y el volumen del solvente en el tiempo de disolución.

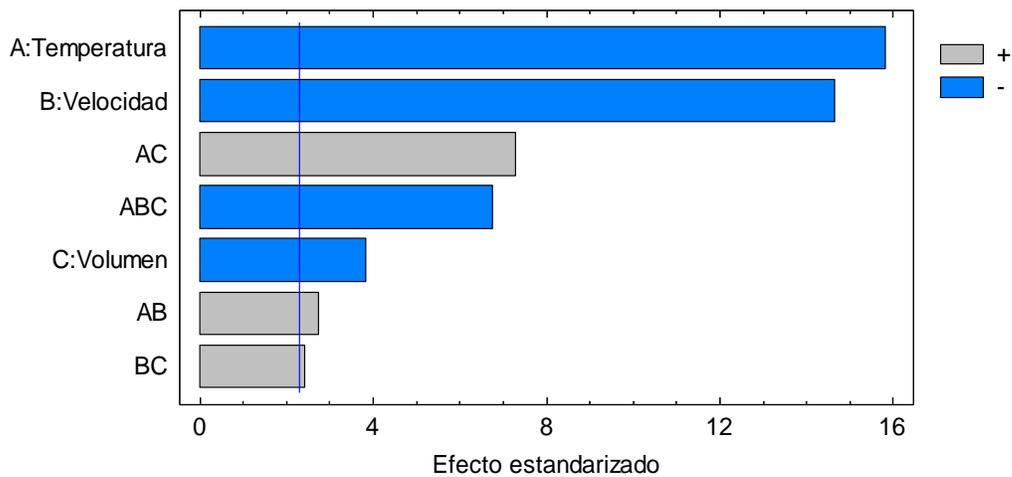


PROYECTO FINAL

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS EXACTAS E INGENIERÍAS
DISEÑO DE EXPERIMENTOS

5. PRIMER DIAGRAMA DE PARETO

Diagrama de Pareto Estandarizada para Tiempo



Los efectos más importantes son: la temperatura, velocidad de agitación, el efecto de interacción entre la temperatura y el volumen del solvente, el efecto de interacción entre la temperatura, velocidad de agitación y volumen del solvente y el volumen del solvente.

6. ANALISIS DE VARIANZA.

Análisis de Varianza para Tiempo

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:Temperatura	62.3705	1	62.3705	116.35	0.0000
B:Velocidad	53.5458	1	53.5458	99.88	0.0000
C:Volumen	3.65766	1	3.65766	6.82	0.0259
AC	13.2678	1	13.2678	24.75	0.0006
ABC	11.3738	1	11.3738	21.22	0.0010
Error total	5.36081	10	0.536081		
Total (corr.)	149.576	15			

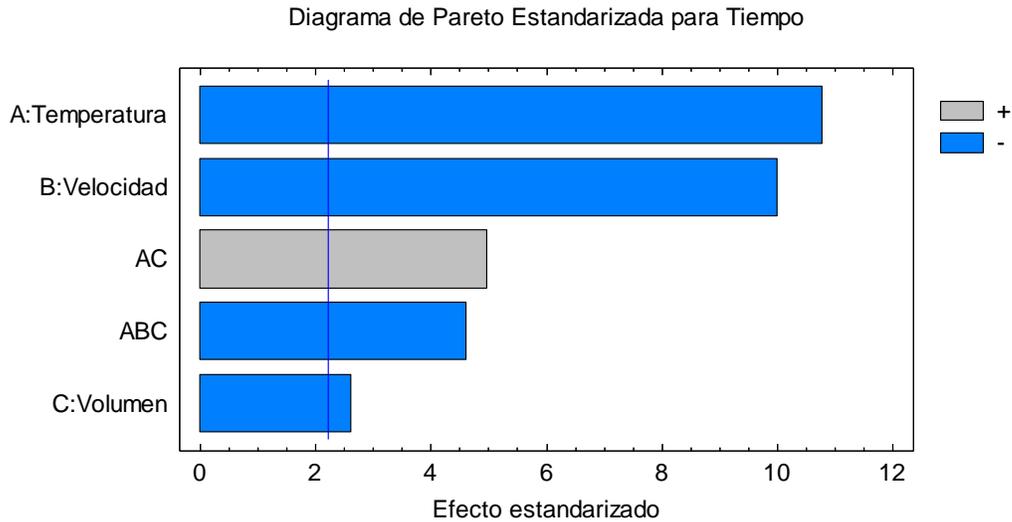
R-cuadrada = 96.416 por ciento
R-cuadrada (ajustada por g.l.) = 94.624 por ciento
Error estándar del est. = 0.732176
Error absoluto medio = 0.513125
Estadístico Durbin-Watson = 2.10213 (P=0.6509)
Autocorrelación residual de Lag 1 = -0.170813



PROYECTO FINAL

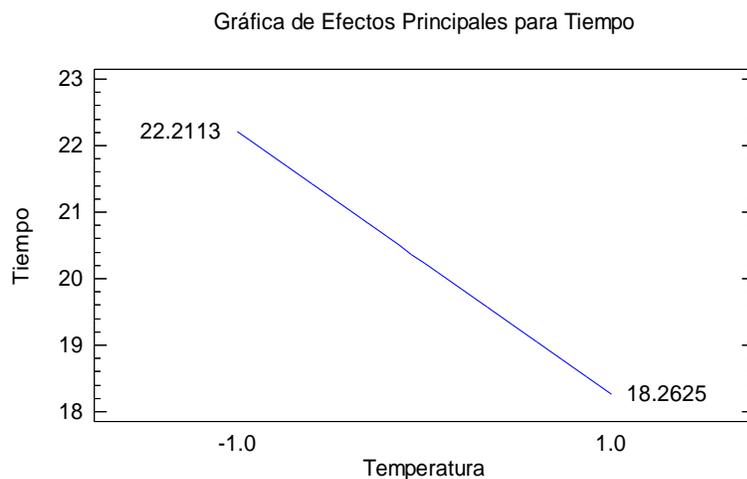
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS EXACTAS E INGENIERÍAS
DISEÑO DE EXPERIMENTOS

7. MEJOR DIAGRAMA DE PARETO



Los efectos más importantes son: la temperatura, velocidad de agitación, el efecto de interacción entre la temperatura y el volumen del solvente, el efecto de interacción entre la temperatura, velocidad de agitación y volumen del solvente y el volumen del solvente.

8. GRAFICA DE EFECTO PROMEDIO PARA LA TEMPERATURA (A)





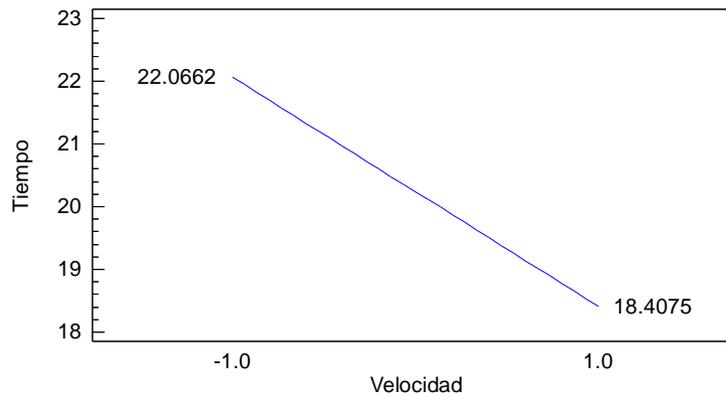
PROYECTO FINAL

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS EXACTAS E INGENIERÍAS DISEÑO DE EXPERIMENTOS

Se puede concluir que la temperatura tiene un efecto negativo, es decir cuando se cambia de nivel bajo de temperatura a un nivel alto de temperatura, disminuye el tiempo de disolución. Para minimizar el tiempo de disolución se recomienda trabajar en el nivel alto de la temperatura.

9. GRAFICA DE EFECTO PROMEDIO PARA LA VELOCIDAD DE AGITACIÓN (B)

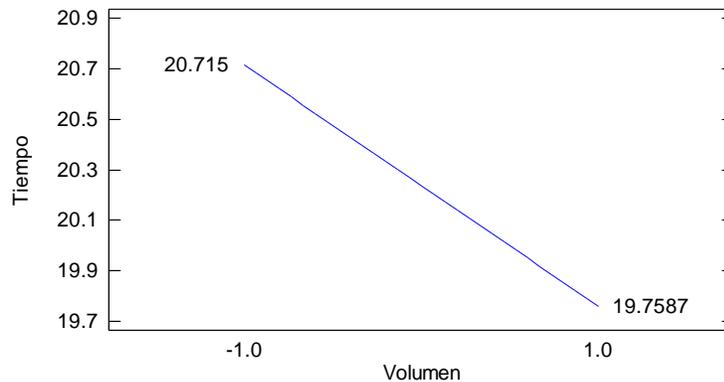
Gráfica de Efectos Principales para Tiempo



Se puede concluir que la velocidad de agitación tiene un efecto negativo, es decir cuando se cambia de nivel bajo a un nivel alto de velocidad de agitación, disminuye el tiempo de disolución. Para minimizar el tiempo de disolución se recomienda trabajar en el nivel alto de la velocidad de agitación.

10. GRAFICA DE EFECTO PROMEDIO PARA LA VOLUMEN DEL SOLVENTE (C)

Gráfica de Efectos Principales para Tiempo





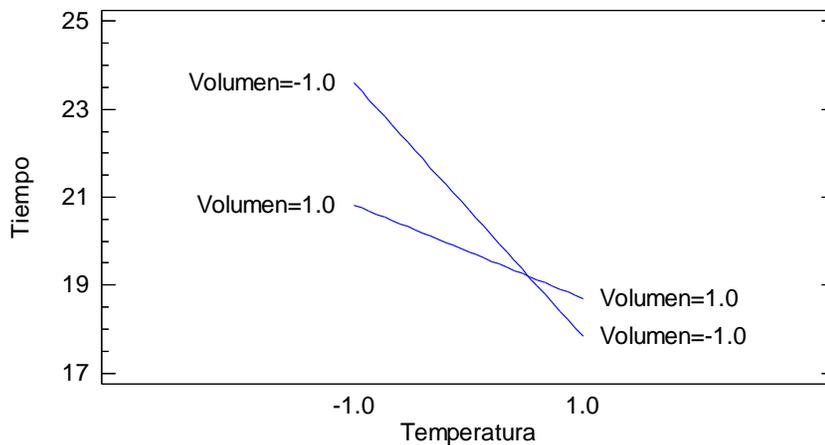
PROYECTO FINAL

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS EXACTAS E INGENIERÍAS DISEÑO DE EXPERIMENTOS

Se puede concluir que la velocidad de agitación tiene un efecto negativo, es decir cuando se cambia de nivel bajo a un nivel alto de velocidad de agitación, disminuye el tiempo de disolución. Para minimizar el tiempo de disolución se recomienda trabajar en el nivel alto de la velocidad de agitación.

11. GRAFICA DE INTERACCIÓN ENTRE LA TEMPERATURA Y VOLUMEN DEL SOLVENTE (AC)

Gráfica de Interacción para Tiempo



- ❖ Si se trabaja en el nivel alto del volumen y se cambia de nivel bajo a nivel alto de la temperatura, hay una disminución en el tiempo.
- ❖ Si se trabaja en el nivel bajo del volumen y se cambia de nivel bajo a nivel alto de la temperatura, hay una disminución en el tiempo.
- ❖ Para minimizar el tiempo de disolución se recomienda usar el nivel alto de temperatura y nivel bajo y alto de volumen.

12. CONCLUSIÓN FINAL Y RECOMENDACIÓN

Con los análisis de efecto simples:

TEMPERATURA	VELOCIDAD	VOLUMEN
+1	+1	+1



PROYECTO FINAL

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS EXACTAS E INGENIERÍAS DISEÑO DE EXPERIMENTOS

Con la gráfica de interacción entre la temperatura y el volumen del solvente:

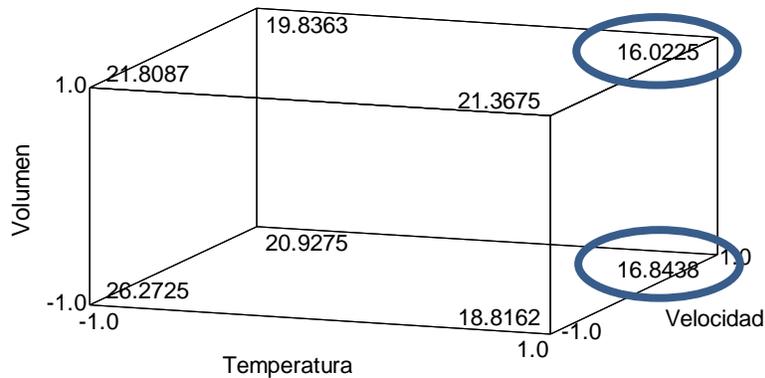
TEMPERATURA	VOLUMEN
+1	+1
+1	-1

Con los análisis de efecto de promedio y gráficos de interacción, para maximizar la duración de la herramienta se recomienda lo siguiente:

TEMPERATURA	VELOCIDAD	VOLUMEN
+1	+1	+1
+1	+1	-1

11. GRAFICO DE RESPUESTA

Gráfica de Cubo para Tiempo



$$\text{Tiempo} = 20.2369 - 1.97438 * \text{Temperatura} - 1.82937 * \text{Velocidad} - 0.478125 * \text{Volumen} + 0.344375 * \text{Temperatura} * \text{Velocidad} + 0.910625 * \text{Temperatura} * \text{Volumen} + 0.303125 * \text{Velocidad} * \text{Volumen} - 0.843125 * \text{Temperatura} * \text{Velocidad} * \text{Volumen}$$



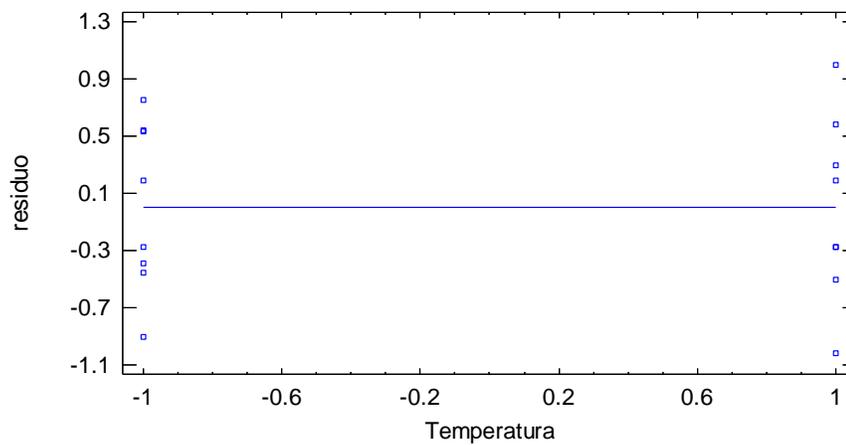
PROYECTO FINAL

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS EXACTAS E INGENIERÍAS
DISEÑO DE EXPERIMENTOS

13. SUPUESTOS

a) Supuesto de varianza constante para la temperatura:

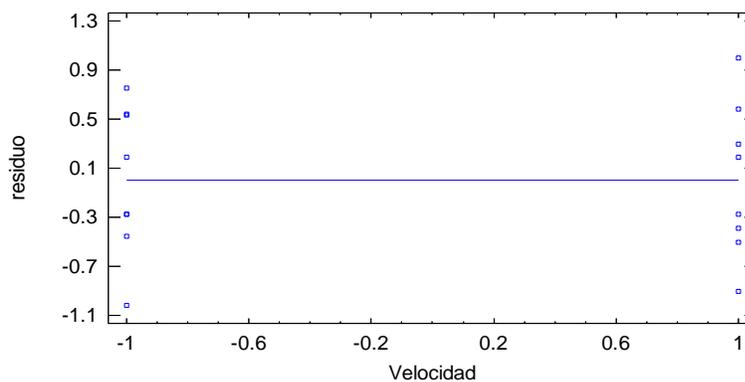
Gráfica de Residuos para Tiempo



❖ Si cumple el supuesto de varianza constante.

b) Supuesto de varianza constante para la velocidad de agitación:

Gráfica de Residuos para Tiempo



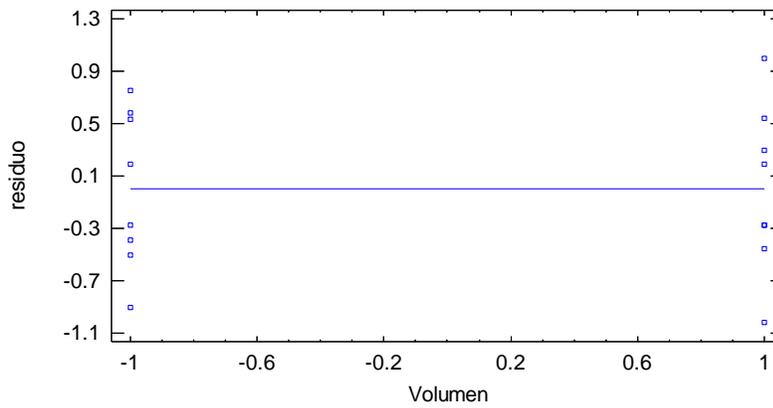


PROYECTO FINAL

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS EXACTAS E INGENIERÍAS
DISEÑO DE EXPERIMENTOS

- ❖ Si cumple el supuesto de varianza constante.
- c) **Supuesto de varianza constante para el volumen del solvente:**

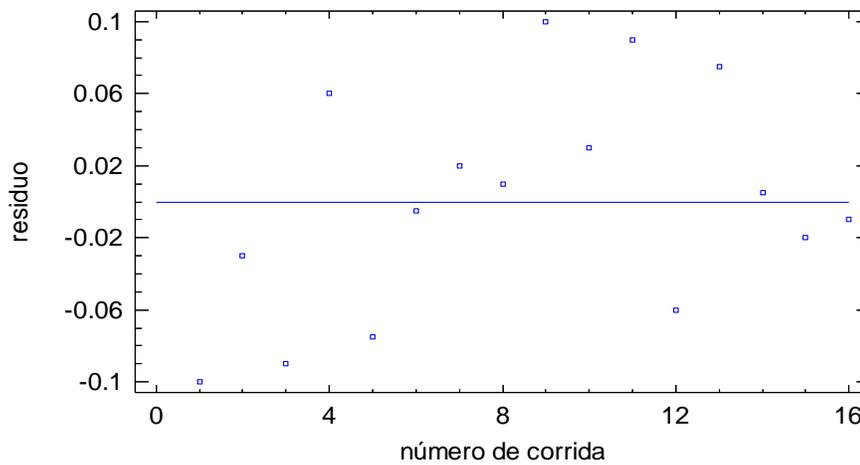
Gráfica de Residuos para Tiempo



- ❖ Si cumple el supuesto de varianza constante.

- d) **Supuesto de Independencia:**

Gráfica de Residuos para Tiempo

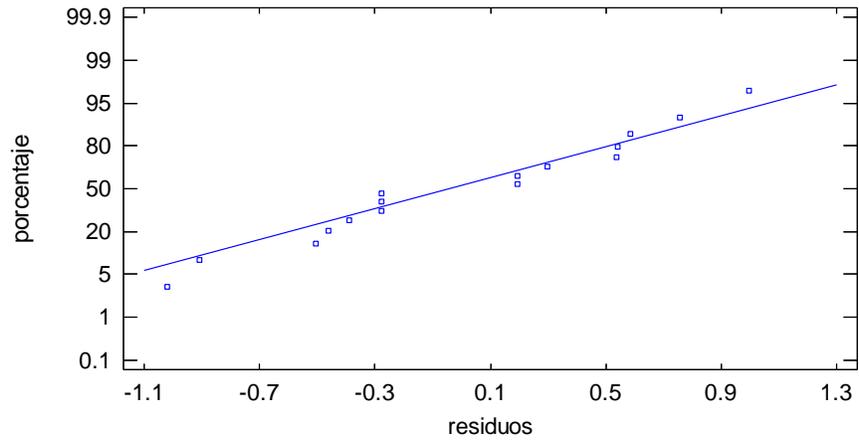




PROYECTO FINAL

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS EXACTAS E INGENIERÍAS DISEÑO DE EXPERIMENTOS

Gráfico de Probabilidad Normal para Residuos



- ❖ Si cumple el supuesto de normalidad.