



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE FARMACIA

**APLICACIÓN DE UNA ESTRATEGIA MIXTA DE
OPTIMIZACIÓN EN LA PRODUCCIÓN DE TABLETAS
COMPRIMIDAS DE CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL A
ESCALA PILOTO**

MSc. JENNY FLORANGEL SATURNO ARIAS

Tutora: Dra. ENRIQUETA COROMOTO RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ

Caracas, Febrero 2017



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA



FACULTAD DE FARMACIA

**APLICACIÓN DE UNA ESTRATEGIA MIXTA DE
OPTIMIZACIÓN EN LA PRODUCCIÓN DE TABLETAS
COMPRIMIDAS DE CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL A
ESCALA PILOTO**

MSc. JENNY FLORANGEL SATURNO ARIAS

Tutora: Dra. ENRIQUETA COROMOTO RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ

Trabajo presentado ante la ilustre Facultad de Farmacia
de la Universidad Central de Venezuela
para optar al título de
Doctora en Ciencias Farmacéuticas

Caracas, Febrero 2017



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE FARMACIA
DIRECCIÓN DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela, para examinar la **Tesis Doctoral** presentada por la MSc **JENNY FLORANGEL SATURNO ARIAS** CI. V- 15368308, bajo el título "**DESARROLLO DE DOS ALGORITMOS PARA EL PROBLEMA MULTIPARAMÉTRICO GENERALIZADO EN PROGRAMACIÓN LINEAL ENTERA QUE OPTIMIZA UNAS TABLETAS COMPRIMIDAS DE PROPRANOLOL**", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **Doctora en Ciencias Farmacéuticas**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicha Tesis por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día **miércoles 22 de febrero del 2017** a las **02:00 p.m.**, para que **la autora** lo defendiera en forma pública, lo que **la autora** hizo en el **Salón 701** del **Piso 7** de la Facultad de Farmacia UCV, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual **respondió** a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa de la Tesis, el jurado decidió **APROBARLA** por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por la **autora**, que **se ajusta** a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

Para dar este veredicto, el jurado estimó que la Tesis incluye aportes para mejorar la productividad en la fabricación de tabletas comprimidas en el campo de la Industria Farmacéutica al incorporar en la toma de decisiones de modelos matemáticos.

A sugerencia del Jurado y a común acuerdo con la Autora y Tutora se consideró que el título más acorde con la Tesis es el siguiente: **APLICACIÓN DE UNA ESTRATEGIA MIXTA DE OPTIMIZACIÓN EN**

ECRB

ms

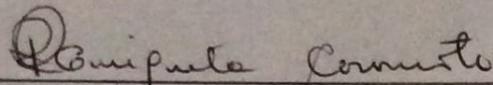
ICR

A

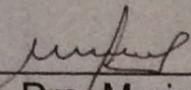
PP

LA PRODUCCIÓN DE TABLETAS COMPRIMIDAS DE CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL A ESCALA PILOTO

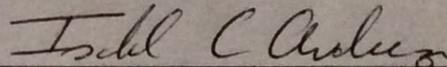
En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los **veintidós** días del mes de **febrero** del año **2017**, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Tutora Coordinadora del jurado la Dra. Enriqueta Rodríguez.



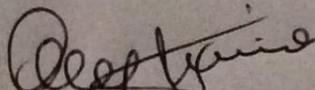
Dra. Enriqueta Rodríguez
C.I. V- 4.165.274
Tutora Coordinadora



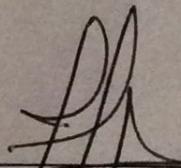
Dra. Mariela Salazar
C.I.V- 4.282.452
Facultad de Farmacia U.C.V.



Dra. Isabel Andueza
C.I.V- 5.539.297
Facultad de Farmacia U.C.V.



Dr. Alejandro Crema
C.I.V- 4.086.740
Facultad de Ciencias U.C.V.



Dr. José Quintero
C.I.V- 11.157.999
Facultad de Ingeniería U.C.V.





UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE FARMACIA

Caracas 24 de Febrero de 2017

Dra. Melina Monasterios

Directora del Doctorado individualizado en Ciencias Farmacéuticas
Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela

Por medio de la presente me dirijo a usted en la ocasión de notificarle que la tesis Doctoral titulada “**APLICACIÓN DE UNA ESTRATEGIA MIXTA DE OPTIMIZACIÓN EN LA PRODUCCIÓN DE TABLETAS COMPRIMIDAS DE CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL A ESCALA PILOTO**” presentada por la MSc. Jenny Florangel Saturno Arias, portadora de la cédula de identidad 15.368.308, presentada el 22 de Febrero del presente año reúne los méritos y requisitos dispuestos en el reglamento de estudios de postgrado de la Universidad Central de Venezuela.

Dra. Enriqueta Coromoto Rodríguez
Tutora



AGRADECIMIENTOS

¡**Gracias Dios!** por guiarme y estar presente en cada momento.

A mis padres **Milagro y José**, ustedes son mi pilar, mi fortaleza, han caminado a mi lado, me han guiado, motivado y han permitido que este éxito lo hayamos alcanzado!. Los Amo!.

A mi hijo **Daniel**, tu eres mi mayor bendición!, el amor más grande de mi vida!. Mi príncipe eres mi motivación, me das cada día el impulso que necesito. Te Amo mi bebe!.

A mis hermanos **Daves y Dany**, ustedes son mi guía, mi apoyo, siempre han creído y confiado en mí!. Los Amo!.

A mi esposo **Carlos**, tú eres mi mejor amigo, mi compañero de vida, mi apoyo!. Gracias por tu maravillosa manera de animarme y hacerme continuar cada día!. Te Amo!

A mi sobrino **Santiago**, mi príncipe gracias por existir.

A mis abuelos **Elvira, Presentación, Antonio y Pedro**, quienes con su gran amor dejaron una huella imborrable en mí.

A una amiga muy especial **Coromoto Rodríguez**, mi tutora, gracias por la confianza, sus consejos y la enorme ayuda que siempre me ha brindado.

A la Profesora **Aracelis Ortega**, gracias por su gran apoyo, sus consejos, por no dudar en ayudarme desde el inicio de esta investigación.

Al Profesor **Andrés Scarioni**, gracias por toda la ayuda que me brindo en la realización de esta investigación.

A la Profesora **Mariela Salazar** gracias por haber guiado mis pasos al comienzo de este gran camino y por apoyarme en cada momento.

Al Profesor **José Luis Quintero** gracias por su apoyo, por todo lo que me ha enseñado, el tiempo y el esfuerzo que me ha dedicado.

A mis amigas **Anmarie, Julibel y Edurne**, ustedes son mis hermanas, gracias por siempre estar y apoyarme en todo. Las quiero mucho!.

A mis amigas **Karina, Dayana, Jennifer, Karla**. Gracias por estar a mi lado.

A mis queridas **Facultad de Farmacia, Facultad de Ingeniería** y a la **Universidad Central de Venezuela**, por ser la casa que vence la sombra, por hacerme crecer académica y personalmente.

RESUMEN

En la presente investigación se aplicó una estrategia mixta de optimización en la producción de tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol, siguiendo el método de granulación húmeda, a escala piloto. Se establecieron dos tipos de variables independientes: continuas (croscarmelosa sódica (X_1), polivinilpirrolidona PVP (X_2), y el tiempo de mezclado sólido-líquido (X_3)), y enteras (la asignación de los operarios 1 y 2 a: X_1 (X_{11} , X_{21}), X_2 (X_{12} , X_{22}) y X_3 (X_{13} , X_{23})). Se evaluaron: la uniformidad de peso (Y_1), el espesor (Y_2), la dureza (Y_3), la friabilidad (Y_4), el tiempo de desintegración (Y_5) y la velocidad de disolución (Y_6) de las tabletas comprimidas (variables dependientes).

La estrategia se dividió en dos fases, en la primera se elaboraron quince lotes por triplicado utilizando el diseño central compuesto de tres factores. Con estos datos se obtuvo el modelo matemático, las superficies de respuesta y curvas de contorno. Los valores óptimos se obtuvieron empleando el método de la función de penalización.

En la segunda fase se utilizaron los tiempos empleados por los operarios en la fase previa, con el cual se creó el modelo matemático y se aplicaron dos algoritmos para el problema multiparamétrico, que generaron los valores óptimos de la asignación del personal a las variables críticas, con el algoritmo de ramificación y acotamiento.

Los valores óptimos de cada una de las variables independientes fueron $X_1=0,5 \%$, $X_2= 4,6 \%$, $X_3= 9$ minutos y que el operario 1 se encargue de trabajar con X_2 y X_3 , mientras que el operario 2 trabajara con X_1 . Estos se verificaron experimentalmente, generándose un error menor al 2%, además de encontrarse el 100% de las variables dependientes dentro de los límites deseados.

Los resultados obtenidos ilustran el potencial que tiene la estrategia de optimización aplicada, ya que los dos modelos matemáticos creados disminuyeron los tiempos y los costos empleados en producción de las tabletas comprimidas, pues provienen de datos reales.

TABLA DE CONTENIDO

	Páginas
Agradecimientos	III
Resumen	V
Tabla de contenido	VII
Lista de tabla	XV
Lista de figuras	XIX
Lista de ecuaciones	XXII
Lista de modelos matemáticos	XXIV
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Tabletas comprimidas	2
1.1.1. Ventajas de las tabletas comprimidas	2
1.1.2 Desventajas de las tabletas comprimidas	3
1.1.3 Ingredientes de las tabletas comprimidas	3
1.1.3.1 Principio activo	3
1.1.3.2 Excipientes	4
1.1.3.2.1 Diluentes	4
1.1.3.2.2 Aglutinantes	4
1.1.3.2.3 Desintegrantes	5
1.1.3.2.4 Lubricantes	5
1.1.3.2.5 Colorantes	5
1.1.4 Métodos de manufactura empleados en la fabricación de tabletas comprimidas	6

1.1.4.1 Compresión directa	7
1.1.4.1.1 Limitaciones del método de compresión	
Directa	7
1.1.4.2 Granulación seca	8
1.1.4.3 Granulación húmeda	9
1.1.4.3.1 Mezclado sólido-líquido involucrado en la	
fabricación de tabletas comprimidas	12
1.1.5 Controles a realizar en la producción de las tabletas	
comprimidas	13
1.1.5.1 Controles realizados a la materia prima	14
1.1.5.1.1 Propiedades organolépticas	14
1.1.5.1.2 Forma y tamaño de las partículas	14
1.1.5.1.3 Densidad	15
1.1.5.1.4 Propiedades de flujo	15
1.1.5.1.5 Capacidad de compresión	16
1.1.5.1.1 Contenido de humedad	16
1.1.5.2 Controles en proceso	17
1.1.5.3 Controles en producto terminado	18
1.1.5.3.1 Uniformidad de peso	18
1.1.5.3.2 Dureza	18
1.1.5.3.3 Espesor	18
1.1.5.3.4 Friabilidad	18
1.1.5.3.5 Tiempo de desintegración	19

1.1.5.3.6 Velocidad de disolución	19
1.2 Optimización	20
1.2.1 Estrategia de optimización	20
1.2.1.1 Analizar el problema	20
1.2.1.2 Identificar las variables	21
1.2.1.3 Identificar los niveles de los factores	22
1.2.1.4 Seleccionar el diseño experimental	22
1.2.1.4.1 Diseño factorial	23
1.2.1.4.2 Diseño factorial fraccionado	23
1.2.1.4.3 Diseño estrella	23
1.2.1.4.4 Diseño central compuesto	24
1.2.1.5 Generar la información	25
1.2.1.6 Generar las superficies de respuesta y las curvas de Contorno	25
1.2.1.7 Buscar los valores óptimos	27
1.2.1.7.1 Métodos de programación no lineal	27
1.2.1.7.2 Simulación por computadora	28
1.2.1.7.3 Análisis multiparamétrico	29
1.3 Programación lineal (PL)	30
1.4 Problema de asignación	31
1.5 Análisis paramétrico	38
1.6 Análisis multiparamétrico	39
1.7 Clorhidrato de propranolol	48

CAPÍTULO II. OBJETIVOS	50
2.1 Objetivo general	50
2.2 Objetivos específicos	50
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA	52
3.1 Materiales y métodos	52
3.1.1 Materiales	52
3.1.1.1 Materias primas	52
3.1.1.2 Materiales de laboratorio	53
3.1.1.3 Equipos de laboratorio	53
3.1.1.4 Software	54
3.1.2 Métodos	54
3.2 Determinación del tamaño de las partículas del clorhidrato de propranolol	55
3.3 Determinación de las propiedades de flujo del clorhidrato de propranolol	56
3.4 Determinación de la capacidad de compresión del clorhidrato de propranolol	59
3.5 Variables dependientes e independientes de formulación, proceso y asignación del personal durante la producción de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol	60
3.5.1 Variables dependientes e independientes en la fase exploratoria relacionadas con la formulación de las tabletas y con su proceso de producción a escala piloto	61

3.5.2 Variables dependientes e independientes en la segunda fase del procedimiento de optimización relacionado con la asignación de tareas a los operarios	61
3.6 Elaboración de los lotes a escala piloto por el método de granulación húmeda	61
3.6.1 Uniformidad de peso	66
3.6.2 Espesor	66
3.6.3 Dureza	66
3.6.4 Porcentaje de friabilidad	66
3.6.5 Tiempo de desintegración	67
3.6.6 Velocidad de disolución	67
3.7 Diseño estadístico experimental	68
3.8 Decodificación del diseño estadístico experimental central compuesto	70
3.8.1 Decodificación por límites	70
3.8.2 Decodificación por experimental previo	70
3.9 Desarrollo del modelo matemático que representen a cada variable dependiente en función a las independientes de formulación y proceso durante la producción de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol	74

3.10 Elaborar las superficies de respuesta y las curvas de contorno que representen a cada variable dependiente en función a las independientes de formulación y proceso durante la producción de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol	75
3.11 Fundamentos teóricos en los que se basan los algoritmos aplicados en la asignación del personal involucrado en la producción de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol	77
3.12 Algoritmos propuestos	77
3.13 Determinación los valores óptimos de cada variable independiente de formulación, proceso y asignación del personal durante la producción de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol, que darán el valor deseado de cada variable dependiente	79
3.13.1 Valores óptimos de la primera fase de la estrategia	79
3.13.2 Valores óptimos de la segunda fase de la estrategia	80
3.14 Verificación experimentalmente los valores óptimos determinados para cada variable independiente de formulación, proceso y asignación del personal durante la producción de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol	81

CAPÍTULO IV. RESULTADOS	83
4.1 Determinación del tamaño de las partículas del clorhidrato de propranolol	83
4.2 Determinación de las propiedades de flujo del clorhidrato de propranolol	87
4.3 Determinación de la capacidad de compresión del clorhidrato de propranolol	88
4.4 Variables dependientes e independientes de formulación, proceso y asignación del personal durante la producción de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol	89
4.4.1 Variables independientes de la fase exploratoria	89
4.4.2 Variables independientes de la segunda fase del procedimiento de optimización relacionado con la asignación de tareas a los operarios	92
4.4.3 Variables dependientes	93
4.5 Decodificación del diseño estadístico experimental central compuesto	94
4.5.1 Decodificación por límites	94
4.5.2 Decodificación por experimental previo	96
4.6 Desarrollo del modelo matemático que representen a cada variable dependiente en función a las independientes de formulación y proceso durante la producción de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol	119

4.6.1 Función Objetivo	122
4.6.2 Restricciones	122
4.6.3 Modelo matemático	124
4.7 Elaborar las superficies de respuesta y las curvas de contorno que representen a cada variable dependiente en función a las independientes de formulación y proceso durante la producción de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol	126
4.7.1 La uniformidad de Peso (Y_1)	127
4.7.2 El espesor (Y_2)	128
4.7.3 La dureza (Y_3)	129
4.7.4 La friabilidad (Y_4)	130
4.7.5 El tiempo de desintegración (Y_5)	131
4.7.6 La velocidad de disolución (Y_6)	132
4.8 Fundamentos teóricos en los que se basan los algoritmos aplicados en la asignación del personal involucrado en la producción de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol	136
4.9 Algoritmos seleccionados	139
4.9.1 Resolución del problema $P(\theta^{(1)})$	143
4.9.2 Resolución del problema $Q^{(r)}$	144
4.9.2.1 Primer procedimiento para resolver $Q^{(r)}$	146

4.9.2.2 Segundo procedimiento para resolver $Q^{(r)}$	148
4.9.3 Primer algoritmo propuesto	150
4.9.4 Segundo algoritmo propuesto	151
4.10 Determinación de los valores óptimos de cada variable independiente de formulación, proceso y asignación del personal durante la producción de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol	152
4.10.1 Valores óptimos de la primera fase exploratoria	152
4.10.2 Valores óptimos de la segunda fase de la investigación	153
4.10.2.1 Aplicación del primer algoritmo	153
4.10.2.2 Aplicación del segundo algoritmo	160
4.11 Verificación experimentalmente los valores óptimos determinados para cada variable independiente de formulación, proceso y asignación del personal durante la producción de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol	168
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES	174
CAPÍTULO VI. RECOMENDACIONES	179
CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	180
CAPÍTULO VIII. GLOSARIO	187
APÉNDICE 1	190
APÉNDICE 2	192

LISTA DE TABLAS

	Páginas
Tabla I. Relación entre el índice de compresibilidad y las propiedades de flujo dado por Carr	16
Tabla II. Valores típicos de α	24
Tabla III. Variaciones del problema de asignación	35
Tabla IV. Problema de asignación de Pedro	44
Tabla V. Enumeración exhaustiva del problema de asignación de José	45
Tabla VI. Solución al problema de José	46
Tabla VII. Diseño experimental central compuesto para tres factores	69
Tabla VIII. Determinación de la velocidad de mezclado y concentración de la dispersión de PVP del experimental previo	71
Tabla IX. Composición de los lotes del experimental previo para establecer la concentración de la dispersión de PVP y la velocidad de mezclado sólido-líquido	71
Tabla X. Composición de los lotes del experimental previo	72
Tabla XI. Determinación del tamaño de partícula del clorhidrato de propranolol (Primera determinación)	83
Tabla XII. Determinación del tamaño de partícula del clorhidrato de propranolol (Segunda determinación)	84
Tabla XIII. Determinación del tamaño de partícula del clorhidrato	

de propranolol (Tercera determinación)	85
Tabla XIV. Determinación de las propiedades de flujo del clorhidrato de propranolol	87
Tabla XV. Determinación de capacidad de compresión del clorhidrato de propranolol	88
Tabla XVI. Decodificación del diseño central compuesto por el método de los límites	96
Tabla XVII. Resultados de la determinación de la concentración de la dispersión de PVP y velocidad de mezclado sólido-líquido del experimental previo	97
Tabla XVIII. Resultados de la determinación del centroide del experimental previo	99
Tabla XIX. Decodificación del diseño central compuesto por el método del experimental previo	101
Tabla XX. Evaluación de las propiedades de las tabletas comprimidas por el método de los límites	103
Tabla XXI. Evaluación de las propiedades de las tabletas comprimidas por experimental previo	108
Tabla XXII. Tamaños de partículas y propiedades de flujo	115
Tabla XXIII. Ecuaciones matemáticas que representan a cada variable dependiente en función a las independientes	121
Tabla XXIV. Definición de las variables independientes de la segunda fase	153

Tabla XXV. Resultados del problemas de asignación por el primer algoritmo propuesto	159
Tabla XXVI. Resultados del problemas de asignación por el segundo algoritmo	162
Tabla XXVII. Resultados del problema de asignación por ambos algoritmos	164
Tabla XXVIII. Resultados de la verificación experimental	169
Tabla XXIX. Experiencia computacional del primer algoritmo	194
Tabla XXX. Experiencia computacional del segundo algoritmo	195

LISTA DE FIGURAS

	Páginas
Figura 1. Métodos de manufactura involucrados en la fabricación de tabletas comprimidas	6
Figura 2. Operaciones unitarias involucradas en la fabricación de tabletas comprimidas por el método de compresión directa	7
Figura 3. Operaciones unitarias involucradas en la fabricación de tabletas comprimidas por el método de granulación seca	9
Figura 4. Operaciones unitarias involucradas en la fabricación de tabletas comprimidas por el método de granulación húmeda	11
Figura 5. Principales controles en proceso a las operaciones unitarias involucradas en la fabricación de tabletas comprimidas	17
Figura 6. Estrategia de optimización	21
Figura 7. Generación de un Diseño Central Compuesto de dos factores	25
Figura 8. Problema de asignación de José	44
Figura 9. Soluciones del problema de asignación de José	46
Figura 10. Estructura química del clorhidrato de propranolol	48
Figura 11. Determinación del tamaño de partícula	56
Figura 12. Densitómetro de compactación Vanderkamp Tap Density Tester ®	57
Figura 13. Prensa Carver ®	59
Figura 14. Pesada del clorhidrato de propranolol	62

Figura 15. Preparación de la dispersión de PVP	63
Figura 16. Proceso de mezclado sólido-líquido	63
Figura 17. Proceso de granulación	64
Figura 18. Proceso de secado	64
Figura 19. Proceso de compresión	65
Figura 20. Página de inicio del programa Statgraphics ® versión 15.1	75
Figura 21. Página de inicio del programa Mathcad ® versión 14.0	76
Figura 22. Determinación del tamaño de partícula del clorhidrato de propranolol (Primera determinación)	84
Figura 23. Determinación del tamaño de partícula del clorhidrato de propranolol (Segunda determinación)	85
Figura 24. Determinación del tamaño de partícula del clorhidrato de propranolol (Tercera determinación)	86
Figura 25. Determinación de capacidad de compresión del clorhidrato de propranolol.	88
Figura 26. Diagrama de flujo de las operaciones unitarias involucradas en la fabricación de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol	90
Figura 27. Problema de asignación de los operarios a los trabajos involucrados en fabricación de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol	92

Figura 28. Superficie de respuesta y curva de contorno de la uniformidad de peso	127
Figura 29. Superficie de respuesta y curva de contorno del espesor	128
Figura 30. Superficie de respuesta y curva de contorno de la dureza	129
Figura 31. Superficie de respuesta y curva de contorno de la friabilidad	130
Figura 32. Superficie de respuesta y curva de contorno del tiempo de desintegración	131
Figura 33. Superficie de respuesta y curva de contorno de la velocidad de disolución	132
Figura 34. Resultados del problema de asignación por el primer algoritmo propuesto	159
Figura 35. Resultados del problemas de asignación por el segundo algoritmo	162
Figura 36. Efecto del número de agentes-tareas sobre los tiempos computacionales de ambos algoritmos	166
Figura 37. Evolución de las propiedades de las tabletas de clorhidrato de propranolol	172

LISTA DE ECUACIONES

	Páginas
Ecuación 1. Decodificación del diseño experimental	25
Ecuación 2. Relaciones funcionales entre variables dependientes e independientes	26
Ecuación 3. Estimación de la variable dependiente en función a la independiente considerando el error	26
Ecuación 4. Determinación de la densidad aparente	56
Ecuación 5. Determinación de la densidad compactada	57
Ecuación 6. Determinación del índice de compresibilidad	58
Ecuación 7. Porcentaje de friabilidad	67
Ecuación 8. Función objetivo general	77
Ecuación 9. Función objetivo del problema de asignación con mínimo tiempo de desbalance	78
Ecuación 10. Uniformidad de peso	121
Ecuación 11. Espesor	121
Ecuación 12. Dureza	121
Ecuación 13. Friabilidad	121
Ecuación 14. Tiempo de desintegración	121
Ecuación 15. Velocidad de disolución	121
Ecuación 16. Función objetivo del modelo matemático de la primera fase de la investigación	122
Ecuación 17. Rango permitido de las variables independientes	123

Ecuación 18. Rango deseado de las variables dependientes	124
Ecuación 19. Función cota superior $g_{(\theta,\beta)}^{(r)}$	137
Ecuación 20. Valor óptimo $V(P(\theta,\beta))$	137
Ecuación 21. Variables continuas del problema $Q^{(r)}$	140
Ecuación 22. Primer grupo de restricciones lineales	140
Ecuación 23. Segundo grupo de restricciones lineales	140
Ecuación 24. Restricciones lineales que busca que el producto de términos sea lo más pequeño posible	141
Ecuación 25. Restricciones lineales que busca que el producto de términos sea lo más grande posible	142
Ecuación 26. Variable $w_i^{(k)}$ por el primer procedimiento	146
Ecuación 27. Variable $\delta_{ij}^{(k)}$	146
Ecuación 28. Restricciones que toman en cuenta que deben ser lo más grande posible para la Variable $\delta_{ij}^{(k)}$	147
Ecuación 29. Variable $w_i^{(k)}$ por el segundo procedimiento	148

LISTA DE MODELOS MATEMÁTICOS

	Páginas
Modelo matemático 1. Problema de asignación clásico	32
Modelo matemático 2. Ejemplo del problema de asignación clásico en la industria farmacéutica	34
Modelo matemático 3. El problema de asignación clásico que reconoce al agente calificado	35
Modelo matemático 4. El problema de asignación k-cardinalidad	35
Modelo matemático 5. El problema de semi-asignación	35
Modelo matemático 6. El problema de asignación generalizado (GAP)	36
Modelo matemático 7. El problema de asignación cuello de botella (BAP)	36
Modelo matemático 8. El problema de asignación cuello de botella	36
Modelo matemático 9. El problema de asignación con mínimo tiempo de desbalance generalizado	37
Modelo matemático 10. El problema de asignación balanceado	37
Modelo matemático 11. El problema de asignación con combinación de varios criterios	37
Modelo matemático 12. El problema de asignación de José	45

Modelo matemático 13. Problema $P(\theta^{(1)}, \beta)$	78
Modelo matemático 14. Problema $Q^{(r)}$	78
Modelo matemático 15. Problema $Q^{(r)}$ de la asignación del personal involucrado en la fabricación de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol	124
Modelo matemático 16. Problema de asignación clásico en PLE 0-1	142
Modelo matemático 17. Problema $P(\theta^{(1)})$	143
Modelo matemático 18. Primera transformación del problema $Q^{(r)}$	144
Modelo matemático 19. Segunda transformación del problema $Q^{(r)}$	145
Modelo matemático 20. Problema $Q^{(r)}$ en PLE 0-1 por el primer procedimiento	147
Modelo matemático 21. Problema $Q^{(r)}$ en PLE 0-1 por el segundo procedimiento	149
Modelo matemático 22. Modelo matemático de la primera fase de la investigación	155
Modelo matemático 23. Problema de asignación del personal involucrado en la fabricación de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol	156

Modelo matemático 24. Problema $P(\theta^{(1)})$ de la asignación del personal involucrado en la fabricación de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol 158

Modelo matemático 25. Problema $Q^{(r)}$ de la asignación del personal involucrado en la fabricación de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol 161

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

En la industria farmacéutica la mayor proporción de formas de dosificación que se pueden encontrar son sólidas, con un 66% de la fabricación total (Manufacturing of solid dosage forms, 2011). Estas pueden ser polvos, granulados, cápsulas y tabletas comprimidas, siendo estas últimas las más fabricadas a nivel mundial (Rogers A. et al., 2013). Es por ello que en la presente investigación se aplicó una estrategia de optimización mixta en la producción de tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol a escala piloto.

En esta estrategia mixta de optimización fue necesario establecer las variables dependientes e independientes de formulación, proceso y asignación del personal a los factores críticos involucrados en la producción de las tabletas comprimidas.

La investigación se dividió en dos fase, en la primera ellas llamada exploratoria se generaron las ecuaciones matemáticas que representaron a cada una de las variables dependientes en función a las independientes de proceso y formulación. Seguidamente se obtuvieron las superficies de respuesta y las curvas de contorno.

Luego, en la segunda fase de la investigación se aplicó el análisis multiparamétrico en programación lineal entera 0-1, para generar los valores óptimos de las variables independientes de asignación del personal a los factores críticos involucrados en la producción de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol. Finalmente se procedió a realizar la verificación experimental.

1.1. TABLETAS COMPRIMIDAS

Las tabletas comprimidas son formas farmacéuticas (FF) sólidas, de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica de gránulos o mezclas de polvos de uno o varios principios activos (PA) con o sin excipientes (Cornejo L. y Cordero M., 2007). Estas deben ser elegantes, uniformes, estables física, química y microbiológicamente durante su periodo de validez. (Banker G. y Anderson N., 1986).

Las tabletas comprimidas tienen una serie de ventajas y desventajas que se presentan a continuación.

1.1.1. VENTAJAS DE LAS TABLETAS COMPRIMIDAS

1.1.1.1. Elevada precisión en la dosis con la menor variabilidad de contenido del PA.

1.1.1.2. Menor costo, si son comparadas con otras formas de dosificación.

- 1.1.1.3. Mejor apariencia cuando la tableta comprimida se recubre.
- 1.1.1.4. Diversos perfiles de liberación, dependiendo del polímero de recubrimiento empleado.
- 1.1.1.5. Mejor estabilidad física, química y microbiológica en comparación con otras FF. (Banker G. y Anderson N., 1986)

1.1.2 DESVENTAJAS DE LAS TABLETAS COMPRIMIDAS

- 1.1.2.1 Resistencia a la compresión de algunos PA, debido a su densidad, características morfológicas, entre otros.
- 1.1.2.2 PA que sean sensibles al oxígeno o la humedad que no sean encapsulados o recubiertos antes de la compresión, no pueden ser empleados en la obtención de las tabletas comprimidas. (Banker G. y Anderson N., 1986)

Las tabletas comprimidas se obtienen a través de la combinación de los PA y excipientes. A continuación se presentan los principales ingredientes.

1.1.3 INGREDIENTES DE LAS TABLETAS COMPRIMIDAS

- 1.1.3.1 **Principio activo (PA):** Son los ingredientes que tienen actividad terapéutica o farmacológica y que son utilizados en la fabricación de formas farmacéuticas. (OMS Informe 32, 1992)

1.1.3.2 **Excipientes:** Son sustancias empleadas para conseguir las formas farmacéuticas deseadas. En el caso de las tabletas comprimidas, estos pueden ser diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes y colorantes. (Vila Jato J., 2001)

1.1.3.2.1 **Diluentes:** Son sustancias inertes, que no poseen actividad farmacológica, y se utilizan con la finalidad de llevar a peso a las tabletas comprimidas (Sánchez M. y Buelga D., 2001). Estos deben ser estables física y químicamente por sí solos y en combinación con los PA, de un color compatible con la formulación, no tóxico, libre de microorganismos y no alterar la biodisponibilidad del PA.

1.1.3.2.2 **Agglutinantes:** Son agentes encargados de impartir cohesión y mejorar las deficientes propiedades de flujo y la baja capacidad de compresión de los PA utilizados. (Vinensia, 2013).

Esta cohesión se logra a través de la creación de puentes de hidrogeno entre los PA, excipientes intragranulos (diluyente, desintegrante) y aglutinantes, que se pueden incorporar en estado seco o en dispersión dependiendo del método de manufactura que se emplee (Shahoo K., 2007).

1.1.3.2.3 **Desintegrantes:** Son sustancias capaces de promover la desintegración de la FF en un medio apropiado, incrementando su superficie y permitiendo la rápida liberación del PA. (Doornbos D. y De Hann P., 1998)

Adicionalmente existen los superdesintegrantes, que son capaces de incrementar su superficie 10 veces más en un tiempo aproximado de 30 segundos, cuando entran en contacto con el medio apropiado. Estos permiten la liberación del PA en un menor tiempo en comparación con los desintegrantes. (Shahoo K., 2007)

1.1.3.2.4 **Lubricantes:** Mejoran las propiedades de flujo de una mezcla de polvos o gránulos, facilitando el proceso de compresión en la máquina tableteadora. (Doornbos D. y De Hann P., 1998)

1.1.3.2.5 **Colorantes:** Mejoran la apariencia estética de las tabletas comprimidas, además le sirven al paciente como medio de identificación y permiten obtener FF elegantes. (Amidon G. et al., 2007).

Con la combinación de los PA y excipientes se obtienen tabletas comprimidas que al ser ingeridas por el paciente deben ejercer un efecto terapéutico.

Cuando este la ingiere y entra en contacto con los fluidos gastrointestinales, se inicia un proceso de desintegración de la FF, donde dichas tabletas comprimidas deben sufrir una ruptura y pasar a gránulos, que deben liberar las partículas del PA. Luego, estas deben disolverse para poder absorberse y de esta manera lograr el efecto terapéutico deseado. (Vila Jato J., 2001)

En la fabricación de las tabletas comprimidas se pueden emplear diferentes métodos de manufactura que se presentan a continuación.

1.1.4 MÉTODOS DE MANUFACTURA EMPLEADOS EN LA FABRICACIÓN DE TABLETAS COMPRIMIDAS

La fabricación de las tabletas comprimidas se puede obtener por tres métodos de manufactura, los cuales son la compresión directa, granulación húmeda o seca. (Ver figura 1)

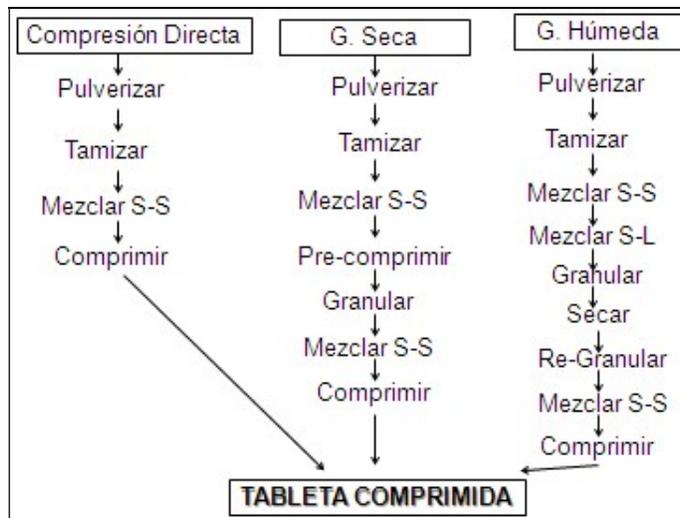


Figura 1. Métodos de manufactura involucrados en la fabricación de tabletas comprimidas
Donde: G.= Granulación, S-S = Sólido-Sólido, S-L= Sólido-Líquido

1.1.4.1 **Compresión directa:** Es el método de manufactura de elección para la fabricación de las tabletas comprimidas, ya que requiere un menor número de operaciones unitarias, lo cual indica que es un método simple y económico (Ranjith R. et al., 2014). A continuación se presenta en la figura 2 dichas operaciones unitarias.

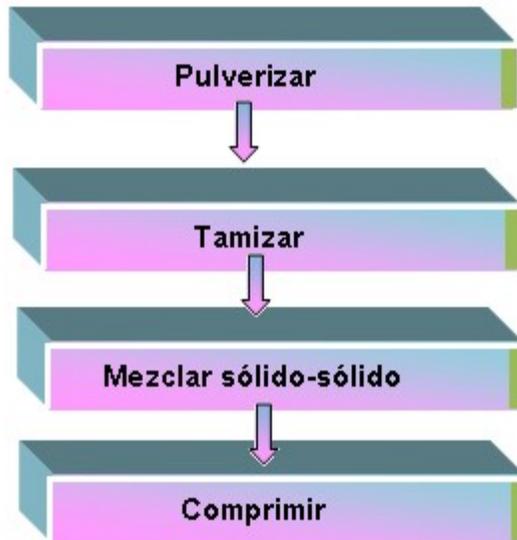


Figura 2. Operaciones unitarias involucradas en la fabricación de tabletas comprimidas por el método de compresión directa

Este método a pesar de ser el ideal presenta las siguientes limitaciones. (Banker G. y Anderson N., 1986)

1.1.4.1.1 **Limitaciones del método de compresión directa**

1.1.4.1.1.1 Cuando existan grandes diferencias entre los tamaños de partículas del PA y los excipientes.

1.1.4.1.1.2 Para formulaciones con dosis elevadas del PA que no sea de compresión directa.

1.1.4.1.1.3 Cuando puedan ocurrir reacciones degradativas entre el PA y los excipientes.

Este método de manufactura requiere que los PA posean excelentes propiedades de flujo y una alta capacidad de compresión. Dado que la mayoría de ellos no cumplen con estas propiedades se hace necesario utilizar los métodos de granulación seca o húmeda. (Shahoo K., 2007)

1.1.4.2 **Granulación seca:** Es el método de manufactura empleado en la elaboración de las tabletas comprimidas cuando los PA poseen deficientes propiedades de flujo, baja capacidad de compresión y sean sensibles a la humedad, además de no soportar altas temperatura durante la operación de secado. Las operaciones unitarias involucradas se presentan en la figura 3. (Shanmugan S., 2015)



Figura 3. Operaciones unitarias involucradas en la fabricación de tabletas comprimidas por el método de granulación seca

- 1.1.4.3 **Granulación húmeda:** Es el método de manufactura más utilizado en la elaboración de tabletas comprimidas, ya que permite transformar una mezcla heterogénea de polvos finos (PA y excipientes intragránulos) en un granulado uniforme, de mayor tamaño y densidad, con buenas propiedades de flujo y capacidad de compresión. (Aguilar J. y Benito E., 2010; Agrawai R. y Naveen Y., 2011).

Este granulado se logra con el añadido de un líquido aglutinante que forma puentes de hidrogeno entre las partículas e incrementan su tamaño. (Navascués I. y Hernández F., 2002)

El incremento del tamaño de las partículas permite que los gránulos obtenidos tengan excelentes propiedades de flujo, durante su paso a través de la tolva de alimentación de la máquina tableteadora. Esto influye en la eficiencia del llenado de la matriz y por ende en la uniformidad de peso y contenido del PA en las tabletas comprimidas. (Freeman T. y Lovoguer C., 2012)

En el método de granulación húmeda se encuentran involucradas las siguientes operaciones unitarias: pulverización (de las diferentes materias primas), tamización, mezclado sólido – sólido (del PA, diluentes, desintegrantes intragránulos), mezclado sólido– líquido (con la dispersión aglutinante), granulación, secado, regranulación, mezclado sólido- sólido (desintegrantes extragránulos, lubricantes, gránulos) y compresión. En la figura 4 se ilustran estas operaciones unitarias involucradas en este proceso.

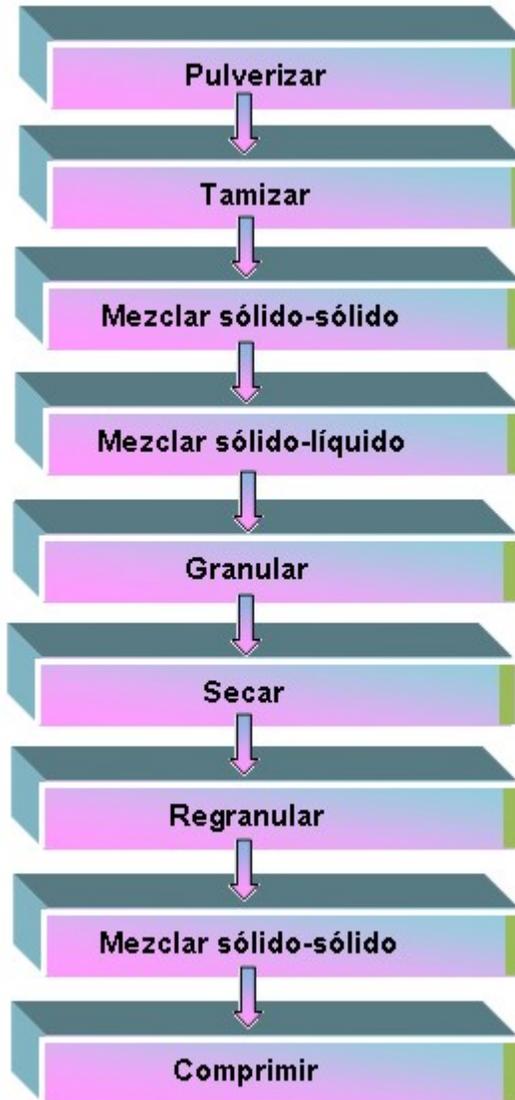


Figura 4. Operaciones unitarias involucradas en la fabricación de tabletas comprimidas por el método de granulación húmeda

De todas las operaciones unitarias anteriormente mencionadas, el mezclado sólido-líquido permite incrementar del tamaño de las partículas y mejorar sus deficientes propiedades de flujo.

1.1.4.3.1 **MEZCLADO SÓLIDO-LÍQUIDO INVOLUCRADO EN LA FABRICACIÓN DE TABLETAS COMPRIMIDAS**

El mezclado sólido-líquido es una operación unitaria en la cual se unen dos sustancias, una de carácter sólido que contiene al PA, el diluyente y el desintegrante intragránulo, con otra de carácter líquido que es la dispersión del aglutinante. Con esta operación se busca incrementar el tamaño de las partículas, a través de la formación de puentes de hidrogeno. (Desveswaran R. et al., 2009)

En este proceso existen varios factores a considerar: la cantidad de agente aglutinante utilizado, el tiempo empleado, las velocidades de añadido del líquido aglutinante y del mezclado sólido-líquido. De manera general se puede observar el siguiente comportamiento:

A medida que se aumenta la cantidad del agente aglutinante, la velocidad de añadido del mismo y el tiempo de mezclado sólido-líquido, los gránulos obtenidos en este proceso tendrán mayores fuerzas cohesivas entre las partículas (PA, diluyente y desintegrante intragránulo) y por ende las tabletas comprimidas fabricadas tendrán una mayor dureza y una menor friabilidad. (Vilajato J., 2001; Badawy et al., 2000).

Este mismo comportamiento es observado a medida que se aumenta la velocidad de mezclado sólido-líquido, sin embargo, puede ocurrir que las fuerzas de corte creadas por el equipo de mezclado sólido-líquido, sean mayores a las de unión entre las partículas y se retarde el proceso de aglomeración. Todo esto dependerá de las propiedades de las materias primas, por ello se debe determinar la velocidad adecuada de dicho proceso de mezclado sólido-líquido. (Siling W. et al., 2008)

Controlando los factores del proceso de mezclado sólido-líquido, de la formulación (ingredientes) y de la asignación del personal a las tareas involucradas en la producción de las tabletas comprimidas, se pueden obtener dichas FF con las especificaciones deseadas (uniformidad de peso, dureza, espesor, friabilidad, tiempo de desintegración, velocidad de disolución), para ello es necesario realizar ciertos controles a diferentes escalas de fabricación.

1.1.5 CONTROLES A REALIZAR EN LA PRODUCCIÓN DE LAS TABLETAS COMPRIMIDAS

La producción de las tabletas comprimidas se lleva a cabo a través de la realización de varias operaciones unitarias. En cada una de ellas se debe asegurar la calidad a través del control de los factores críticos, para ello es necesario evaluar ciertos parámetros de interés a lo largo de un proceso de manufactura (materias primas, producto intermedio y producto terminado)

(Cueva R., 2012). A continuación se presenta una breve descripción de cada uno de ellos.

1.1.5.1 **Controles realizados a la materia prima:** Son los que se deben realizar a los ingredientes utilizados en la elaboración de las tabletas comprimidas, en especial al PA empleado.

Los principales ensayos que se realizan consisten en la determinación de sus propiedades organolépticas, de la forma y el tamaño de partícula, la densidad, las propiedades de flujo, la capacidad de compresión, y el contenido de humedad, entre otros.

1.1.5.1.1 **Propiedades organolépticas:** Se evalúa el color, olor y sabor, principalmente se determina si existen cambios en los dos primeros, que puedan ser indicativos de variaciones en la pureza o de la ocurrencia de transformaciones polimórficas.

1.1.5.1.2 **Forma y tamaño de las partículas:** La forma y el tamaño de las partículas influyen directamente en las buenas propiedades de flujo, la capacidad de compresión de las materias primas, el empaquetamiento, la uniformidad de peso, la dureza, la friabilidad, el tiempo de desintegración, entre otros.

La determinación de la distribución del tamaño de las partículas se puede realizar a través de varios ensayos, sin embargo, la granulometría es el más utilizado. (Sanroma J., 1994)

1.1.5.1.3 **Densidad**: La densidad aparente es la relación que existe entre la masa y el volumen que ocupa la materia prima. Esta propiedad afecta el empaquetamiento, la porosidad y la capacidad de compresión de la materia prima utilizada.

1.1.5.1.4 **Propiedades de flujo**: Es la resistencia al movimiento de un grupo de partículas o gránulos, que se ven significativamente afectadas por cambios en el tamaño de las partículas, la densidad, la forma, la presencia de cargas electrostáticas, el contenido de humedad, entre otros. (Fiese E. et al., 1986)

Adicionalmente, es importante mencionar que un buen flujo de la materia prima, permite llevar a cabo de forma eficiente el mezclado y por ende lograr la uniformidad de peso de las tabletas comprimidas. (Pilar M., 2002)

Esta propiedad puede ser determinada por diferentes métodos. La determinación del porcentaje de índice de compresibilidad (%IC) es uno de los más utilizados. Según Carr a menor %IC mejores

son las propiedades de flujo, tal y como puede observarse en la tabla I.

Tabla I. Relación entre el índice de compresibilidad y las propiedades de flujo dado por Carr

PORCENTAJE DE ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD	CARACTERÍSTICAS DE FLUJO
5-14	Excelente
15-18	Bueno
18-20	Aceptables
21-34	Deficientes
35-38	Muy Deficientes
>38	Muy, muy Deficientes

Tomado de Vila jato J., 2001

1.1.5.1.1 **Capacidad de compresión:** Permite determinar si la materia prima empleada es capaz de formar comprimidos por si sola al aplicar una fuerza mecánica, o por el contrario necesita del agregado de un agente aglutinante que le permita crear uniones entre las partículas y por ende generar gránulos, que posteriormente serán utilizados para obtener las tabletas comprimidas.

1.1.5.1.2 **Contenido de Humedad:** Es la relación que existe entre el peso de la muestra húmeda y luego de ser sometida a un proceso de secado. Para realizar este ensayo se utilizan las balanzas de humedad.

1.1.5.2 **Controles en proceso:** Se realizan durante la producción de las tabletas comprimidas con el fin de vigilar y de ser necesario, ajustar el proceso para asegurar que el producto este conforme a las especificaciones. Estos se deben llevar a cabo en cada una de las operaciones unitarias. (OMS Informe 32, 1992)

De manera general, las operaciones unitarias empleadas en la obtención de tabletas comprimidas son la pulverización, tamización, mezclado, secado y compresión. En función a ellas, los principales controles son los que se presenta en la figura 5.

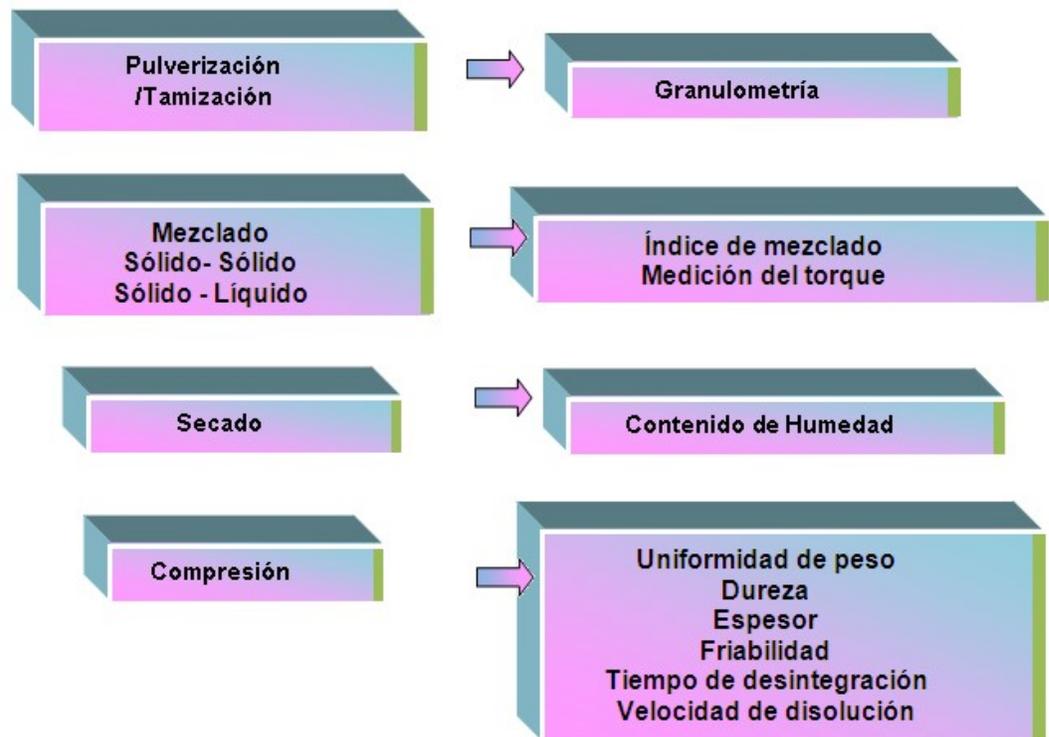


Figura 5. Principales controles en proceso a las operaciones unitarias involucradas en la fabricación de tabletas comprimidas

1.1.5.3 **Controles en producto terminado:** se realizan cuando el proceso ha terminado. En el caso de las tabletas comprimidas son: la uniformidad de peso, la dureza, el espesor, el porcentaje de friabilidad, el tiempo de desintegración, la velocidad de disolución, entre otros.

1.1.5.3.1 **Uniformidad de peso:** Permite determinar la variación de peso que puede existir entre las diferentes tabletas comprimidas obtenidas, para ello es necesario emplear una balanza analítica. (USP 36, 2012)

1.1.5.3.2 **Dureza:** Permite determinar la resistencia a la ruptura que opone la tableta comprimida al ejercerle una fuerza diametral. Esta ayuda a establecer si la FF soportará la manipulación, empaque, transporte, uso, etc. Para ello se puede emplear un durómetro. (Farmacopea Argentina, 2003)

1.1.5.3.3 **Espesor:** Se realiza empleando un vernier o un medidor de espesor. Su medida es importante durante el proceso de envasado primario de las tabletas comprimidas en blíster. (Banker G. y Anderson N., 1986)

1.1.5.3.4 **Friabilidad:** Permite determinar la resistencia a la abrasión de la FF, está directamente relacionada con la capacidad que tienen las tabletas comprimidas a resistir golpes durante el

proceso de manufactura, empaque, transporte y uso por parte del paciente. (USP 32, 2008)

1.1.5.3.5 **Tiempo de desintegración**: Permite determinar el tiempo que tardan las tabletas comprimidas en desintegrarse en un solvente adecuado (agua destilada) a una temperatura de $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Se establece para las tabletas comprimidas no recubiertas un tiempo máximo de desintegración de 30 minutos. (USP 29, 2005)

1.1.5.3.6 **Velocidad de disolución**: Permite determinar la cantidad de PA disuelto en un medio apropiado y en un tiempo de 30 minutos. Para ello es necesario emplear el aparato indicado por la Farmacopea de los Estados Unidos. (USP 27, 2004)

La investigación, desarrollo y producción de unas tabletas comprimidas está sometida a factores ambientales, científicos, legales, económicos, entre otros (Oloya E. et al., 2006), que generan un proceso de desarrollo largo y complejo que involucra grandes costos, razón por la cual se busca optimizar el mismo. De manera de lograr reproducir las condiciones durante su fabricación a pequeña y a gran escala. (Marovac J., 2001).

1.2 OPTIMIZACIÓN

La optimización es el camino para encontrar aquellos valores de las variables independientes controlables, que darán el valor deseado de las variables dependientes que serán del objetivo. (Doornbos D. y De Hann P., 1998)

1.2.1 ESTRATEGIA DE OPTIMIZACIÓN

En la figura 6 se presenta la estrategia propuesta por Doornbos Durk y De Hann Pieter para realizar la optimización. En dicha figura se puede observar los siguientes pasos:

1.2.1.1 **Analizar el problema:** Para la industria farmacéutica el proceso de desarrollo y fabricación de tabletas comprimidas debe realizarse en un corto periodo de tiempo y con el menor costo posible.

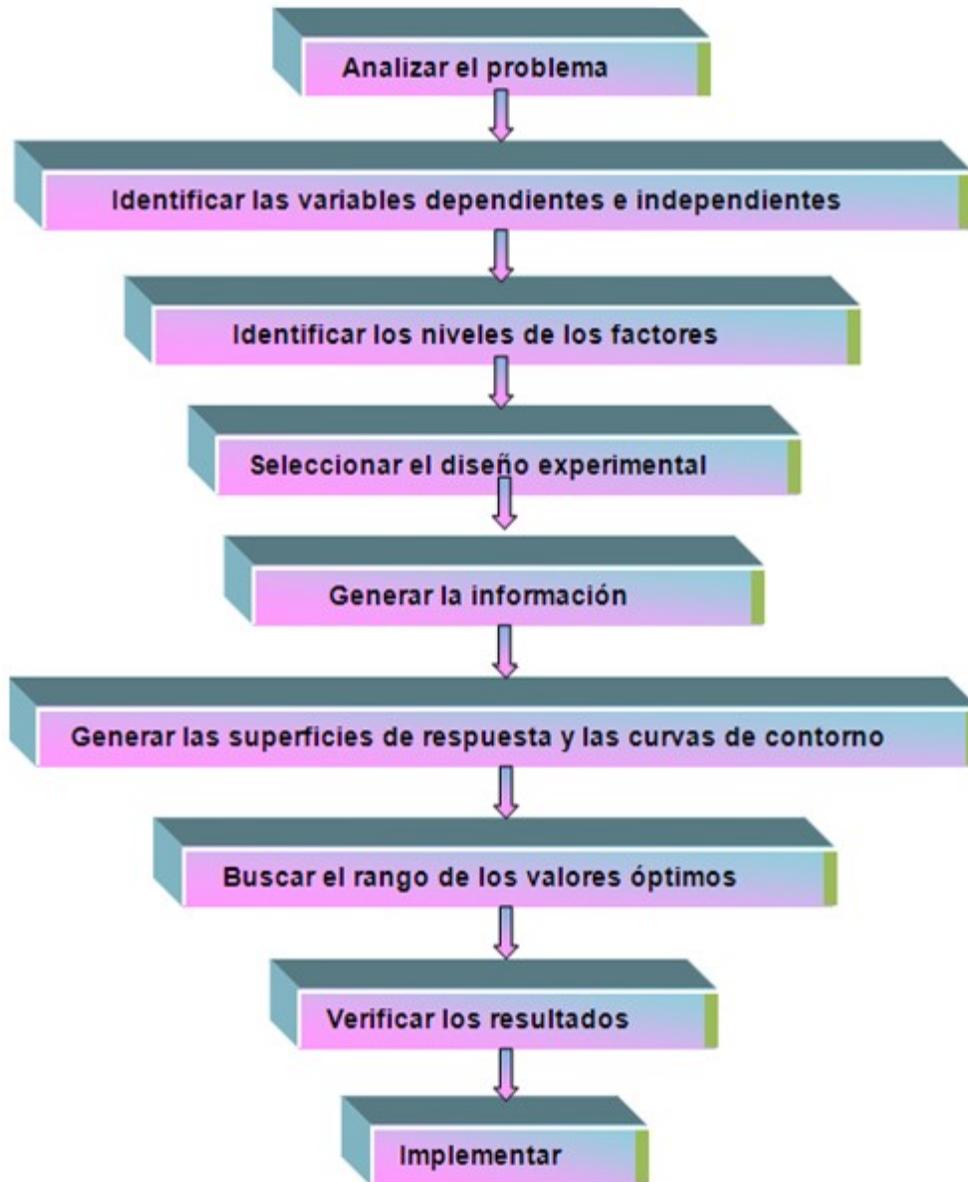


Figura 6. Estrategia de optimización.
Tomado de Doornbos D. y De Hann P., 1998

1.2.1.2 **Identificar las variables** que son una característica o cualidad; magnitud o cantidad, que puede sufrir cambios; y que es objeto de análisis, medición, manipulación o control en una investigación. Este término comprende variables **dependientes** (son las propiedades de la forma farmacéutica que se desea evaluar, es decir, son los efectos

que se miden y dan origen a los resultados de la investigación. Por ejemplo, en unas tabletas comprimidas serán la dureza, la uniformidad de peso, la friabilidad, el tiempo de desintegración, la velocidad de disolución, entre otros.) y las variables **independientes** (son las causas que generan y explican los cambios en las propiedades de la forma farmacéutica (variables dependientes). Por ejemplo, las cantidades del agente aglutinante y del agente desintegrante, el tiempo de mezclado sólido- líquido, la asignación del personal a las diferentes tareas involucradas en el proceso de fabricación, entre otros), donde el término "**factor**" está restringido a estas últimas. (Arias F., 2006)

1.2.1.3 **Identificar los niveles de los factores** que son los valores específicos que se desean evaluar; por ejemplo, en el caso de la cantidad del agente aglutinante los niveles serán las diferentes concentraciones permitidas por los textos oficiales (alta, media, baja).

Lo mínimo que pueden ser seleccionados son al menos dos niveles de prueba, para estudiar el efecto de cada uno de los factores.

1.2.1.4 **Seleccionar el diseño experimental** que es una metodología basada en fundamentos matemáticos y estadísticos, que le permite al investigador seleccionar la estrategia experimental adecuada con la cual obtendrá la información deseada y evaluará los resultados,

garantizando la máxima fiabilidad de las conclusiones y la disminución de los costos. (Ferré J. y Rius X., 2004)

El diseño experimental seleccionado debe encontrarse dentro de los métodos simultáneos. Entre los diseños más utilizados en el desarrollo, formulación y producción de FF sólidas se encuentran los diseños factoriales, factorial fraccionado, estrella y central compuesto.

1.2.1.4.1 Diseño factorial: Es una estrategia experimental que consiste en cruzar los niveles de todos los factores estudiados en todas las combinaciones posibles. Básicamente se obtienen evaluando la expresión aritmética n^k , donde “n” representa el número de niveles y la “k” a los factores. (Fernández E. et al., 2008)

1.2.1.4.2 Diseño factorial fraccionado: Se emplea en los casos en los que el número de experimentos generados con el diseño factorial es elevado y es necesario reducirlos. Este ha sido explorado para dos niveles y la notación científica es $2^{(k-p)}$, donde “k” representa el número de factores y la “p” el grado de fraccionamiento. (Doornbos D. y De Hann P., 1998)

1.2.1.4.3 Diseño estrella: se deriva del diseño factorial al rotar cada punto 45° y añadir un punto central. Cada uno de estos

puntos a excepción del central se denominan $\pm\alpha$ y su notación científica es $\alpha = (n^k)^{1/4}$ (Doornbos D. et al., 1998).

Los valores típicos de α se presentan en la tabla II.

Tabla II. Valores típicos de α

Número de factores	Porción factorial	Valor de $\pm \alpha$
2	2^2	$2^{2/4} = 1,414$
3	2^3	$2^{3/4} = 1,682$
4	2^4	$2^{4/4} = 2,000$
5	2^{5-1}	$2^{4/4} = 2,000$
5	2^5	$2^{5/4} = 2,378$
6	2^{6-1}	$2^{5/4} = 2,378$
6	2^6	$2^{6/4} = 2,828$

Tomado de Croakin, M. y Tobias P., 2003

1.2.1.4.4. Diseño central compuesto: es una combinación de un diseño factorial, estrella y un punto central, donde la distancia desde el centro hasta un punto factorial es ± 1 y la del centro del diseño hasta un punto estrella es $\pm\alpha$ con $|\alpha| > 1$.

En la figura 7 se ilustra el proceso de obtención del diseño central compuesto de dos factores. (Croakin M. y Tobias P., 2003)

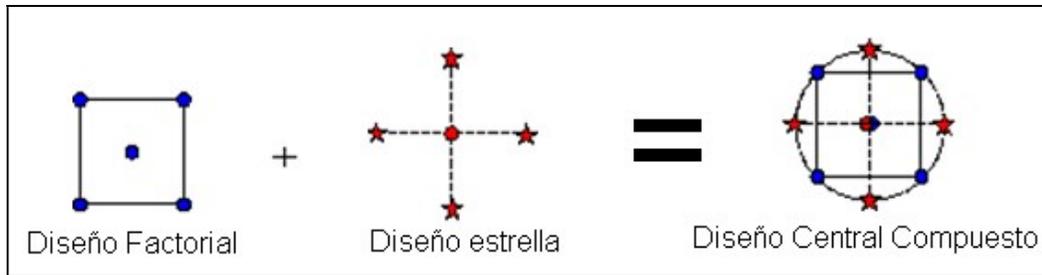


Figura 7. Generación de un Diseño Central Compuesto de dos factores.
Tomado de Croakin M. y Tobias P., 2003

- 1.2.1.5. **Generar la información**, para ello se llevará a cabo el experimental, es decir, se obtendrá el resultado de un experimento o conjuntos de ellos de acuerdo con cierto diseño estadístico. Se debe realizar la decodificación de los valores previamente establecidos por dicho diseño empleando la ecuación 1.

$$X_{real} = X_{codificado} \times distancia + centroide$$

Ecuación 1. Decodificación del diseño experimental
Tomado de Saturno J. y Salazar M., 2010

Donde:

X_{real} = Valor decodificado.

$X_{codificado}$ = Valor indicado por el diseño experimental.

Distancia = Fijada por el experimentador, en función al rango de estudio.

Centroide = Fijado por la mejor formulación.

- 1.2.1.6. **Generar las superficies de respuesta y las curvas de contorno**
que representan de forma gráfica los resultados obtenidos, en tres

dimensiones (superficies de respuesta) o en dos dimensiones (curvas de contorno). (Piña M. et al., 2006)

Básicamente, indican la relación matemática que existe entre las variables dependientes (Y) y las independientes ($X_1, X_2, X_3, \dots, X_k$), que se expresan de la siguiente manera: (ver ecuación 2)

$$Y = F(X_1, X_2, X_3, \dots, X_k)$$

Ecuación 2. Relaciones funcionales entre variables dependientes e independientes

El resultado será expresado como una estimación de la variable dependiente “Y”, en función de las variables $X_1, X_2, X_3, \dots, X_k$ considerando el error, tal como se muestra en la ecuación 3.

$$Y = F(X_1, X_2, X_3, \dots, X_k) + e$$

Ecuación 3. Estimación de la variable dependiente en función a la independiente considerando el error

Donde:

e = Error residual.

Al conocer la función $F(X_k)$ de la teoría, se tiene un modelo mecánico o analítico, sin embargo, en la mayoría de los procesos farmacéuticos no se conoce lo que en realidad está ocurriendo. Por ello es postulado y evaluado un modelo empírico por regresión lineal

múltiple, usando datos experimentales obtenidos, cambiando ajustes de los factores y midiendo las respuestas.

La regresión lineal múltiple es un análisis que se encarga de investigar la relación existente entre varias variables independientes y una dependiente o respuesta. Su objetivo es lograr el ajuste de un conjunto de "M" puntos de datos observados a un modelo constituido por una combinación lineal de "N" funciones de base o variables independientes. Para realizar dicho ajuste se trabaja con los mínimos cuadrados, que permiten determinar cuántas variables independientes se deben incluir. Se espera que con la introducción de estas se reduzca el error de la solución, usando el R^2 como un indicador, el cual tiene un valor mínimo permitido de 44%. (Netter et al., 1995)

1.2.1.7. **Buscar los valores óptimos**, para ello se pueden emplear diversas técnicas, como los métodos de programación no lineal, la simulación por computadora y las novedosas técnicas del análisis multiparamétrico, entre otros.

1.2.1.7.1. **Métodos de programación no lineal:** Estos se presentan de forma variada, donde no existe una relación lineal en las restricciones y la función objetivo. Por ello se han desarrollado algunos algoritmos que ayudan a resolver los problemas de

programación no lineal, dentro de los cuales se pueden encontrar: el gradiente, uniforme, sección dorada, bisección, Hooke and Jeeves, entre otros. Los métodos usados para optimizar como el del gradiente y el de bisección, utilizan las derivadas parciales de su función objetivo para generar el valor óptimo mientras que los métodos uniforme, sección dorada y Hooke and Jeeves, realizan una búsqueda lineal simultánea de la solución óptima, sin el uso de derivadas. Estos métodos han sido utilizados en la optimización de FF sólidas, por ejemplo de gránulos. (Saturno J., 2008; Saturno J. y Salazar M., 2010; Saturno J. y Salazar M., 2012)

1.2.1.7.2. Simulación por computadora: Es la imitación de una situación del mundo real en forma matemática, en un periodo de tiempo, utilizando una computadora personal y modelos matemáticos (Hillier F. y Liberman G., 2004). Con ella se pueden ofrecer varios escenarios posibles y en función a estos, el usuario realiza miles de pruebas en el ordenador y toma decisiones en función a los objetivos que persiga.

Esta es una novedosa herramienta que el farmacéutico de hoy día debería incluirla en el proceso de investigación y desarrollo de diversas FF. En Venezuela se ha empleado en la optimización de gránulos (Saturno J. et al., 2013), tabletas

comprimidas (Saturno J. et al., 2014; Saturno J. 2015) y en la transferencia tecnológica de estas últimas (Saturno J. et al., 2016)

1.2.1.7.3. Análisis multiparamétrico: consiste en encontrar un valor óptimo para cada una de las variables independientes, en el conjunto de los parámetros considerados en un intervalo establecido, tomando en cuenta la incertidumbre.

Antiguamente en la industria farmacéutica se empleaban técnicas de ensayo y error para lograr la optimización de las formulaciones de tabletas comprimidas y de su proceso de manufactura. Con estas técnicas los factores eran evaluados cambiando uno a la vez y dejando los otros constantes, con lo cual aumentaba considerablemente el costo en la producción. Por esta razón, hoy en día se emplean el conjunto de técnicas matemáticas agrupadas con el nombre de investigación de operaciones para realizar los procesos de optimización y de esta manera obtener más rápidamente las formas farmacéuticas con las mejores características. Estas técnicas proporcionan los medios para determinar normas eficaces con la mayor eficiencia posible para lograr la optimización de la función objetivo deseada (Saturno J., 2008), empleando la programación lineal (PL), programación lineal entera (PLE), el análisis paramétrico, multiparamétrico, entre otros.

1.3 PROGRAMACIÓN LINEAL (PL)

La PL es una de las técnicas exactas que permite obtener el mayor beneficio sobre el sistema estudiado, cuyo comportamiento se define en un modelo matemático. Actualmente se convirtió en una herramienta de uso diario que ha permitido ahorrar millones de dólares a muchas compañías o negocios, en los distintos países del mundo (Hillier F. y Liberman G., 2004). Por ello se le sugiere al farmacéutico de hoy en día incluirla dentro de su ejercicio profesional, ya que permite generar los valores óptimos de los factores críticos de proceso, formulación y asignación del personal a las diversas tareas involucrados en la producción de las tabletas comprimidas. Esta técnica se aplica a los modelos de optimización en los que la función objetivo y las restricciones son estrictamente lineales. (Taha H., 2004)

La PL ha demostrado ser una técnica flexible y eficiente, que tiene diversas aplicaciones en todos los sectores de la sociedad, siendo una de las más comunes la asignación de agentes a tareas (problema de asignación) (Ray A. et al., 2004). Donde las variables de decisión tienen un sentido real, cuando su valor es entero, tratándose de problemas de PLE 0-1. (Hillier F. y Liberman G., 2004)

1.4 PROBLEMA DE ASIGNACIÓN

En 1946 apareció por primera vez el problema combinatorio, que en 1952 recibió el nombre de problema de asignación, desde entonces se han publicado varios algoritmos para resolverlo. (Burkard R. et al., 2009)

El problema de asignación surge de una gran variedad de escenarios, en los cuales es necesario tomar decisiones inherentes a la asignación de agentes a tareas, trabajos a máquinas, contratos a licitadores, entre otros. (Anderson D. et al., 2004) Este puede ser planteado de la siguiente manera:

Dados “n” agentes y “n” tareas, se debe asignar un solo agente a cada tarea, de tal forma que el costo/tiempo global de la asignación sea el mínimo. (Sahu A. y Tapadar R., 2006)

El primer problema de asignación fue el clásico, cuyo modelo matemático se presenta a continuación. (Fathallah A., 2011 y Pentico D., 2007)

$$\text{Min} \quad \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \theta_{ij} x_{ij}$$

$$\text{Sa} : \sum_{i=1}^n x_{ij} = 1 \quad j = 1, \dots, n$$

$$\sum_{j=1}^n x_{ij} = 1 \quad i = 1, \dots, n$$

$$x_{ij} \in \{0, 1\}$$

Modelo matemático 1. Problema de asignación clásico
Tomado de Pentico D., 2007

Donde:

- ✓ n = número de agentes = número de tareas.
- ✓ θ_{ij} = Los tiempos de asignación.
- ✓ X_{ij} = Las variables de asignación.

Este problema de asignación clásico cumple con que:

- ✓ El número de agentes debe ser igual al número de tareas, y se designa con la letra “ n ”.
- ✓ Cada agente es asignado exactamente a una tarea.
- ✓ Cada tarea debe realizarla un agente.
- ✓ Existe los costos/tiempos de asignación C_{ij}/ θ_{ij} .
- ✓ Existe un parámetro θ_{ij} asociado con el agente “ i ” ($i=1,2,\dots,n$) que realiza la tarea “ j ” ($j=1,2,\dots,n$).
- ✓ El objetivo es determinar cómo deben hacerse las “ n ” asignaciones para minimizar los costos/ tiempos totales.

En la industria farmacéutica el problema de asignación clásico puede ser representado con un ejemplo sencillo de elaboración de unas tabletas comprimidas de ibuprofeno, donde se necesitan dos farmacéuticos supervisores que se encarguen de las áreas de producción de sólidos y del departamento de control de calidad. Cada uno de estos supervisará el área que le corresponda, el parámetro θ representa el tiempo en realizar la tarea.

Las variables fueron definidas de la siguiente manera:

X_{11} = El farmacéutico 1 se encargará de supervisar el área de sólidos.

X_{12} = El farmacéutico 1 se encargará de supervisar el área de control de calidad.

X_{21} = El farmacéutico 2 se encargará de supervisar el área de sólidos.

X_{22} = El farmacéutico 2 se encargará de supervisar el área de control de calidad.

θ_{11} = El tiempo que se tarda el farmacéutico 1 en supervisar el área de sólidos.

θ_{12} = El tiempo que se tarda el farmacéutico 1 en supervisar el área de control de calidad.

θ_{21} = El tiempo que se tarda el farmacéutico 2 en supervisar el área de sólidos.

θ_{22} = El tiempo que se tarda el farmacéutico 2 en supervisar el área de control de calidad.

El problema consiste en encontrar una solución óptima de $P(\theta_{11}, \theta_{12}, \theta_{21}, \theta_{22})$

para todo $12 \leq \theta_{11} \leq 14$, $10 \leq \theta_{12} \leq 15$, $10 \leq \theta_{21} \leq 10$, $10 \leq \theta_{22} \leq 10$

El problema resultó ser:

$$\begin{aligned}
& P(\theta_{11}, \theta_{12}) \quad \text{Min } x_{11}\theta_{11} + x_{12}\theta_{12} + 10x_{21} + 10x_{22} \\
\text{Sa :} & \quad x_{11} + x_{12} = 1 \\
& \quad x_{21} + x_{22} = 1 \\
& \quad x_{11} + x_{21} = 1 \\
& \quad x_{12} + x_{22} = 1 \\
& \quad 12 \leq \theta_{11} \leq 14 \\
& \quad 10 \leq \theta_{12} \leq 15 \\
& \quad x_{11}, x_{12}, x_{21}, x_{22} \in \{0,1\}
\end{aligned}$$

Modelo matemático 2. Ejemplo del problema de asignación clásico en la industria farmacéutica

Con las dos primeras restricciones del modelo matemático se garantizó que cada farmacéutico supervisará un área de producción y con las dos últimas, que cada área será supervisada por un farmacéutico.

Al resolver el problema por el método de enumeración exhaustiva se obtuvo que $X_{11}= 1$, $X_{12}=0$, $X_{21}=0$ y $X_{22}= 2$, es decir, del área de sólidos se encargará el farmacéutico 1 y del departamento de control de calidad el farmacéutico 2, con un valor de la función objetivo de $\theta_{11}+10$.

La principal limitación del problema de asignación clásico, es que existen situaciones de la vida real en las que se tiene un mayor número de tareas que agentes disponibles, y por ende cada uno de ellos debe realizar más de una tarea. Por esta razón se debieron efectuar ciertas modificaciones (Hillier F. y Liberman G., 2004), algunas de estas se presentan a continuación en la tabla III.

Tabla III. Variaciones del problema de asignación

PROBLEMA DE ASIGNACIÓN	DESCRIPCIÓN	MODELO GENERAL
<p>El problema de asignación clásico que reconoce el agente calificado</p>	<p>Donde:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ n= agentes = tareas. ✓ θ_{ij}= tiempos de asignación. ✓ q_{ij} el agente “i” está calificado para realizar la tarea “j”. <p>Se busca asignar “n” agentes a “n” tareas, tomando en cuenta que no todos los agentes están calificados para realizar todas las tareas.</p>	$\text{Max } \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \theta_{ij} x_{ij}$ <p>Sa:</p> $\sum_{i=1}^n x_{ij} q_{ij} \leq 1 \quad j=1, \dots, n$ $\sum_{j=1}^n x_{ij} q_{ij} \leq 1 \quad i=1, \dots, n$ $x_{ij} \in \{0, 1\}$ $q_{ij} \in \{0, 1\}$ <p>Modelo matemático 3. El problema de asignación clásico que reconoce al agente calificado</p>
<p>El problema de asignación K-cardinalidad</p>	<p>Donde:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ n= agentes=tareas. ✓ θ_{ij}=tiempos de asignación. ✓ K= número de asignaciones agentes-tareas. <p>Se busca asignar “n” agentes a “n” tareas, con el objetivo de minimizar el tiempo/costo total de asignación, tomando en cuenta que solo “K” de los agentes y tareas pueden ser asignados, siendo “K” menor que “n”.</p>	$\text{Min } \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \theta_{ij} x_{ij}$ <p>Sa:</p> $\sum_{i=1}^n x_{ij} \leq 1 \quad j=1, \dots, n$ $\sum_{j=1}^n x_{ij} \leq 1 \quad i=1, \dots, n$ $\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n x_{ij} = k$ $x_{ij} \in \{0, 1\}$ <p>Modelo matemático 4. El problema de asignación k-cardinalidad</p>
<p>El problema de semi-asignación</p>	<p>Donde:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ m= agentes. ✓ n=tareas. ✓ θ_{ij}= tiempos de asignación. ✓ d_j= número de tareas en el grupo “j”. <p>Se busca asignar “m” agentes a “n” tareas en grupo. El objetivo es minimizar el tiempo/costo total de asignación, donde los agentes y los grupos de tareas asignados son únicos.</p> <p>Para $n < m$ $\sum_{j=1}^n d_j = m$.</p>	$\text{Min } \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n \theta_{ij} x_{ij}$ <p>Sa:</p> $\sum_{i=1}^m x_{ij} = d_j \quad j=1, \dots, n$ $\sum_{j=1}^n x_{ij} = 1 \quad i=1, \dots, m$ $x_{ij} \in \{0, 1\}$ <p>Modelo matemático 5. El problema de semi-asignación</p>

PROBLEMA DE ASIGNACIÓN	DESCRIPCIÓN	MODELO GENERAL
<p>El problema de asignación generalizado - GAP</p>	<p>Donde:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ m= agentes. ✓ n= tareas. ✓ θ_{ij} = tiempos de asignación. ✓ a_{ij} =cantidad de la capacidad del agente "i" usado sí es asignado a la tarea "j". ✓ b_i =capacidad disponible del agente "i". <p>Se busca asignar "m" agentes a "n" tareas, con el objetivo de minimizar el tiempo/costo total de asignación, tomando en cuenta que cada agente puede ser asignado a múltiples tareas.</p>	$\text{Min } \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n \theta_{ij} x_{ij}$ <p>Sa: $\sum_{i=1}^m x_{ij} = 1 \quad j=1, \dots, n$</p> $\sum_{j=1}^n a_{ij} x_{ij} \leq b_i \quad i=1, \dots, m$ $x_{ij} \in \{0, 1\}$ <p>Modelo matemático 6. El problema de asignación generalizado (GAP)</p>
<p>El problema de asignación cuello de botella - BAP</p>	<p>Donde:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ n =agentes = tareas ✓ θ_{ij} = tiempos de asignación <p>Se busca asignar "n" agentes a "n" tareas, con el objetivo de minimizar el máximo de los tiempos/costos de asignación.</p>	$\text{Min Max}_{\substack{1 \leq i \leq n \\ 1 \leq j \leq n}} \theta_{ij} x_{ij}$ <p>Sa: $\sum_{i=1}^n x_{ij} = 1 \quad j=1, \dots, n$</p> $\sum_{j=1}^n x_{ij} = 1 \quad i=1, \dots, n$ $x_{ij} \in \{0, 1\}$ <p>Modelo matemático 7. El problema de asignación cuello de botella (BAP)</p>
<p>El problema de asignación cuello de botella generalizado</p>	<p>Donde:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ m= agentes. ✓ n= tareas. ✓ θ_{ij}=tiempos de asignación. ✓ a_{ij} =cantidad de la capacidad del agente "i" usado sí es asignado a la tarea "j". ✓ b_i =capacidad disponible del agente "i". <p>Se busca asignar "m" agentes a "n" tareas, con el objetivo de minimizar el máximo de los tiempos/costos de asignación, tomando en cuenta que cada agente puede ser asignado a múltiples tareas.</p>	$\text{Min Max}_{\substack{1 \leq i \leq m \\ 1 \leq j \leq n}} \theta_{ij} x_{ij}$ <p>Sa: $\sum_{i=1}^m x_{ij} = 1 \quad j=1, \dots, n$</p> $\sum_{j=1}^n a_{ij} x_{ij} \leq b_i \quad i=1, \dots, m$ $x_{ij} \in \{0, 1\}$ <p>Modelo matemático 8. El problema de asignación cuello de botella</p>

PROBLEMA DE ASIGNACIÓN	DESCRIPCIÓN	MODELO GENERAL
<p>El problema de asignación con mínimo tiempo de desbalance</p>	<p>Donde:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ m= agentes. ✓ n= tareas. ✓ θ_{ij} =tiempos de asignación. <p>Se busca asignar “m” agentes a “n” tareas, con el objetivo de minimizar el tiempo/costo total de asignación, en el cual todas las tareas son completadas. Tomando en cuenta que el número de agentes es menor al número de tareas, por ello uno o más agentes deben realizar más de una tarea.</p>	$\text{Min Max}_{1 \leq i \leq m} \sum_{j=1}^n \theta_{ij} x_{ij}$ $\text{Sa: } \sum_{i=1}^m x_{ij} = 1 \quad j=1, \dots, n$ $\sum_{j=1}^n x_{ij} \geq 1 \quad i=1, \dots, m$ $x_{ij} \in \{0, 1\}$ <p>Modelo matemático 9. El problema de asignación con mínimo tiempo de desbalance generalizado</p>
<p>El problema de asignación balanceado</p>	<p>Donde:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ m= agentes. ✓ n = tareas. ✓ θ_{ij} = tiempos de asignación. <p>Se busca asignar “m” agentes a “n” tareas, con el objetivo de minimizar la diferencia entre el máximo y el mínimo valor de asignación.</p>	$\text{Min Max}_{1 \leq i \leq m} \theta_{ij} x_{ij} - \text{Min}_{1 \leq j \leq n} \theta_{ij} x_{ij}$ $\text{Sa: } \sum_{i=1}^m x_{ij} = 1 \quad j=1, \dots, n$ $\sum_{j=1}^n x_{ij} = 1 \quad i=1, \dots, m$ $x_{ij} \in \{0, 1\}$ <p>Modelo matemático 10. El problema de asignación balanceado</p>
<p>Problema de asignación con combinación de varios criterios</p>	<p>Donde:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ m= agentes. ✓ n= tareas. ✓ θ_{ij} = tiempos de asignación ✓ F = tiempo/costo de asignación o penalización control. <p>Se busca asignar “m” agentes a “n” tareas, con el objetivo de minimizar el máximo de los costos más el tiempo/costo total de asignación.</p>	$\text{Min} \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n (\theta_{ij} x_{ij}) + F \text{Max}_{1 \leq i \leq m} \{ \beta_{ij} x_{ij} \}$ $\text{Sa: } \sum_{i=1}^m x_{ij} = 1 \quad j=1, \dots, n$ $\sum_{j=1}^n x_{ij} = 1 \quad i=1, \dots, m$ $x_{ij} \in \{0, 1\}$ <p>Modelo matemático 11. El problema de asignación con combinación de varios criterios</p>

Tomado de Pentico D., 2007

Las variaciones del problema de asignación clásico presentadas pueden ser aplicadas en la industria farmacéutica, dependiendo del objetivo que se persiga.

Para el caso donde las variables independientes sean la asignación del personal a las diversas tareas involucradas en la fabricación de tabletas comprimidas, se puede emplear el problema de asignación con mínimo tiempo de desbalance, ya que en este caso se deben realizar más tareas que operarios disponibles y se busca minimizar los costos/tiempos de dicha asignación.

En la industria farmacéutica la producción y el control de los medicamentos de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) dependen del recurso humano, es decir, el personal debe estar calificado para realizar las actividades que le sean asignadas. Por ello dicho personal debe recibir un adiestramiento inicial y continuo, que le permita cumplir con las tareas que le sean asignadas y así garantizar la calidad de la FF (OMS Informe 32, 1992).

Adicionalmente en la industria farmacéutica, también existen situaciones que se ven influenciadas por una o varias variables y resulta importante estudiar el efecto que estas tienen, para ello es necesario considerar la incertidumbre aplicando un análisis paramétrico o multiparamétrico según corresponda.

1.5 ANÁLISIS PARAMÉTRICO

Este análisis se aplica a problemas paramétricos, que en el área de la PLE 0-1 consisten en encontrar el valor óptimo y una solución óptima, si esta existe, para cualquier conjunto del parámetro considerado en un intervalo establecido.

1.6 ANÁLISIS MULTIPARAMÉTRICO

Este análisis se aplica a problemas multiparamétricos, que consisten en encontrar el valor óptimo y una solución óptima; si esta existe, para el conjunto de los valores de los parámetros considerados en una región preestablecida, generando de esta manera un mapa completo de las soluciones alternativas ante la incertidumbre.

El análisis multiparamétrico en la PLE se ha clasificado en tres grandes grupos, los cuales son multiparametrización de la función objetivo, del lado derecho y de la matriz de restricciones. A continuación se presentan algunas implementaciones de algoritmos en programación multiparamétrica de PLE relativos a la función objetivo.

1.6.1 Alejandro Crema se basó en la filosofía de Jenkins para diseñar un algoritmo que resuelve el problema multiparamétrico clásico minsum relativo a la función objetivo, el cual pertenece a una familia de problemas que están relacionados por tener igual matriz de restricciones y vector del lado derecho. El algoritmo diseñado fue implementado en XL-FORTRAN empleando el paquete OSL de IBM®, usando el algoritmo de ramificación y acotamiento (Crema A., 2000).

1.6.2 José Luis Quintero y Alejandro Crema se basaron en la filosofía de Jenkins para presentar un algoritmo que resuelve el problema

multiparamétrico minmax de PLE 0-1 relativo a la función objetivo, el cual pertenece a una familia de problemas que están relacionados por tener igual matriz de restricciones y vector del lado derecho.

El algoritmo diseñado fue implementado en C++ usando el paquete OSL de IBM ®, el cual trabajó con el algoritmo de ramificación y acotamiento. (Quintero J., 2005; Quintero J. y Crema A., 2008)

1.6.3 José Luis Quintero se basó en la filosofía de Jenkins para presentar dos algoritmos que resuelven el problema multiparamétrico generalizado de PLE 0-1 relativo a la función objetivo.

Los dos algoritmos presentados por Quintero se diferencian en el número de variables y restricciones que son incorporadas para resolver el problema multiparamétrico. Cada uno de estos algoritmos diseñados fueron implementados en Microsoft Visual C++ 2005 que interactuó con la librería OSL de IBM ®, el cual usó el algoritmo de ramificación y acotamiento sin usar cortes.

El autor seleccionó para realizar la experiencia computacional a los problemas de asignación cuello de botella, cuello de botella generalizado, entre otros. Los resultados obtenidos en su rendimiento demuestran como la dificultad de resolver el problema aumenta

rápidamente con el número de variables, restricciones y elementos perturbados, así como los tiempos computacionales.. (Quintero J., 2008)

En los modelos de PLE 0-1 también se pueden encontrar perturbaciones simultáneas de al menos dos de los elementos de dicho modelo, es decir, se pueden encontrar multiparametrizaciones de función objetivo y lado derecho, función objetivo y matriz de restricciones ó función objetivo, lado derecho y matriz de restricciones. Algunos trabajos de implementaciones de algoritmos con dichas perturbaciones simultáneas se presentan a continuación.

1.6.4 José Luis Quintero se basó en la filosofía de Jenkins para presentar dos algoritmos que resuelven el problema multiparamétrico de PLE 0-1 relativo a la función objetivo y a la matriz de restricciones.

Los parámetros que fueron variados en la función objetivo y en la matriz de restricciones son diferentes, por ello se puede considerar que dichos algoritmos resuelven el problema multiparamétrico direccional de PLE 0-1 relativo a la función objetivo y la matriz de restricciones. (Quintero J., 2000)

1.6.5 Alejandro Crema se basó en la filosofía de Jenkins para presentar un algoritmo que resuelve el problema multiparamétrico de PLE 0-1 relativo a la matriz de restricciones, la función objetivo y el lado derecho

considerados simultáneamente. El algoritmo no fue implementado.
(Crema A., 2002)

1.6.6 Zukui Li y Marianthi Lerapetritou presentaron un algoritmo para el problema multiparamétrico de PLE relativo a la función objetivo, el lado derecho y la matriz de restricciones, utilizando el mismo parámetro vectorial para cada uno de ellos.

Los autores emplearon el esquema general, en el cual se resuelve el problema original usando el algoritmo de ramificación y acotamiento utilizando, en cada uno de los nodos generados un algoritmo para PL paramétrica y finalmente se compararon los resultados obtenidos en cada uno de los ellos para generar el valor óptimo de la función objetivo.
(Li Z. y Lerapetritou M., 2007)

1.6.7 José Luis Quintero se basó en la filosofía de Jenkins para presentar cuatro algoritmos que resuelven el problema multiparamétrico minmax de PLE 0-1 relativo a la función objetivo, la matriz de restricciones y el lado derecho. Los algoritmos no fueron implementados. (Quintero J., 2009)

Como se demostró en la literatura, existe la aplicación del análisis multiparamétrico de la función objetivo, matriz de restricciones y lado derecho. Sin embargo, estas no se encuentran aplicadas en la industria farmacéutica, a pesar de ser una herramienta que permite solucionar diversas situaciones, que

son influenciadas por varios parámetros dentro de los cuales existe la incertidumbre, es por esta razón que dicho análisis fue utilizado en la presente investigación para optimizar la asignación del personal a las tareas (factores críticos) involucradas en la producción de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol.

En la resolución del problema multiparamétrico para encontrar el valor óptimo y la solución óptima, existe el **Método de Enumeración Exhaustiva**, que como su nombre lo indica consiste en enumerar todas las soluciones posibles. Partiendo de las “X” variables enteras se evalúan las “ 2^X ” posibles combinaciones de ellas, hasta encontrar aquella que le proporcione el valor óptimo de la función objetivo y que cumpla con todas las restricciones del problema. (Jiménez G., 2014)

A continuación se presenta un escenario de la vida real, en el cual es necesario realizar un análisis multiparamétrico para generar una solución óptima a este problema generalizado de asignación, empleando el método de enumeración exhaustiva.

José es un empresario venezolano dueño de un laboratorio farmacéutico, que elabora dos medicamentos unas cápsulas y un jarabe, cada uno de estos se fabrican en diferentes áreas, que necesitan de un supervisor. El laboratorio cuenta con dos supervisores, los cuales serán asignados de tal manera que

permitan minimizar los tiempos de producción, tomando en cuenta que cada uno de ellos necesita el intervalo de tiempo especificado en la tabla IV para cumplir con su trabajo. (Saturno J., 2010)

El problema de asignación de José puede ser observado en la tabla IV y la figura 8.

Tabla IV. Problema de asignación de José

ÁREA DE FABRICACIÓN	SUPERVISOR "A"	SUPERVISOR "B"
Cápsulas	5 - 10 horas	4 - 9 horas
Jarabe	4 horas	3 horas

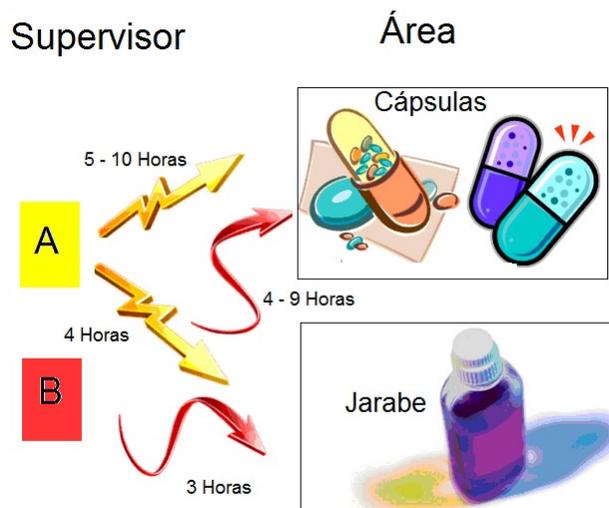


Figura 8. Problema de asignación de José

El problema de José se puede representar con el siguiente modelo matemático:

$$P(\theta_{11}, \theta_{12}, \theta_{21}, \theta_{22}) \quad \text{Min } \{\theta_{11}x_{11} + 4x_{12} + \theta_{21}x_{21} + 3x_{22}\}$$

Sa :

$$x_{11} + x_{12} = 1$$

$$x_{21} + x_{22} = 1$$

$$x_{11} + x_{21} = 1$$

$$x_{12} + x_{22} = 1$$

$$5 \leq \theta_{11} \leq 10$$

$$4 \leq \theta_{21} \leq 9$$

$$x_{11}, x_{12}, x_{21}, x_{22} \in \{0,1\}$$

Modelo matemático 12. El problema de asignación de José

Para resolver este problema de asignación multiparamétrico, se puede aplicar el Método de Enumeración Exhaustiva, donde se debe considerar que se tienen 4 variables. Por lo tanto existen $2^4 = 16$ posibles soluciones, que se presentan en la tabla V.

Tabla V. Enumeración exhaustiva del problema de asignación de José

	X^*				$X_{11}+X_{12}=1$	$X_{21}+X_{22}=1$	$X_{11}+X_{21}=1$	$X_{12}+X_{22}=1$	FACTIBLE
	X_{11}	X_{12}	X_{21}	X_{22}					
1	0	0	0	0	$0 \neq 1$	$0 \neq 1$	$0 \neq 1$	$0 \neq 1$	No
2	1	0	0	0	$1 = 1$	$0 \neq 1$	$1 = 1$	$0 \neq 1$	No
3	0	1	0	0	$1 = 1$	$0 \neq 1$	$0 \neq 1$	$1 = 1$	No
4	0	0	1	0	$0 \neq 1$	$1 = 1$	$1 = 1$	$0 \neq 1$	No
5	0	0	0	1	$0 \neq 1$	$1 = 1$	$0 \neq 1$	$1 = 1$	No
6	1	1	0	0	$2 \neq 1$	$0 \neq 1$	$1 = 1$	$1 = 1$	No
7	1	0	1	0	$1 = 1$	$1 = 1$	$2 \neq 1$	$0 \neq 1$	No
8	1	0	0	1	$1 = 1$	$1 = 1$	$1 = 1$	$1 = 1$	SI
9	0	1	1	0	$1 = 1$	$1 = 1$	$1 = 1$	$1 = 1$	SI
10	0	1	0	1	$1 = 1$	$1 = 1$	$0 \neq 1$	$2 \neq 1$	No
11	0	0	1	1	$0 \neq 1$	$2 \neq 1$	$1 = 1$	$1 = 1$	No
12	1	1	1	0	$2 \neq 1$	$1 = 1$	$2 \neq 1$	$1 = 1$	No
13	1	1	0	1	$2 \neq 1$	$1 = 1$	$1 = 1$	$2 \neq 1$	No
14	1	0	1	1	$1 = 1$	$2 \neq 1$	$2 \neq 1$	$1 = 1$	No
15	0	1	1	1	$1 = 1$	$2 \neq 1$	$1 = 1$	$2 \neq 1$	No
16	1	1	1	1	$2 \neq 1$	$2 \neq 1$	$2 \neq 1$	$2 \neq 1$	No

Donde:

X_{11} = Supervisor "A", es el encargado del área de Cápsulas.

X_{12} = Supervisor "A", es el encargado del área de Jarabes.

X_{21} = Supervisor "B", es el encargado del área de Cápsulas.

X_{22} = Supervisor "B", es el encargado del área de Jarabes.

$X_{11}, X_{12}, X_{21}, X_{22}$ = Variables enteras 0-1.

De acuerdo con la tabla anterior se determinó que la solución óptima para José es la presentada en la tabla VI y la figura 9.

Tabla VI. Solución al problema de José

PARAMETRO	SOLUCIÓN ÓPTIMA
$\theta_{11} \leq \theta_{21}$	$x_{11} = 1, x_{12} = 0, x_{21} = 0, x_{22} = 1$
$\theta_{11} > \theta_{21}$	$x_{11} = 0, x_{12} = 1, x_{21} = 1, x_{22} = 0$

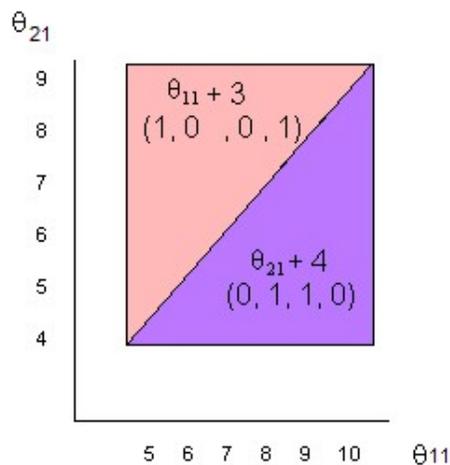


Figura 9. Soluciones del problema de asignación de José

En la tabla VI y la figura 9 se observa que se tienen dos soluciones al problema de José, que dependen de los tiempos requeridos por cada uno de los supervisores en las áreas de producción, dichas soluciones son:

- ✓ Si el tiempo que necesita el supervisor “A” es menor o igual al que necesita “B” en el área de cápsulas, la solución óptima es que el supervisor “A” se encargue de las cápsulas y el “B” de los jarabes.
- ✓ Si el tiempo que necesita el supervisor “A” es mayor al que necesita el “B” en el área de cápsulas, la solución óptima es que el supervisor “A” se encargue de los jarabes y el “B” de las cápsulas.

El Método de Enumeración Exhaustiva es un procedimiento manual, en el cual a medida que se aumenta el número de variables “X” aumenta el número de posibles soluciones óptimas que deben ser evaluadas “ 2^x ”, convirtiéndose entonces en una técnica muy tediosa cuando se incrementa el número de dichas variables. Es por esta razón que en el presente trabajo de investigación se aplican dos algoritmos que permitieron resolver el problema multiparamétrico generalizado de asignación relativo a la función objetivo, con el cual se optimizó la asignación del personal a las tareas involucradas en la fabricación de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol.

1.7 CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL

El clorhidrato de propranolol es un antagonista competitivo de los receptores β_1 y β_2 adrenérgicos, indicado en el caso de pacientes con hipertensión arterial (HTA) (Cruickshank J., 2013). Su estructura química se presenta en la figura 10.

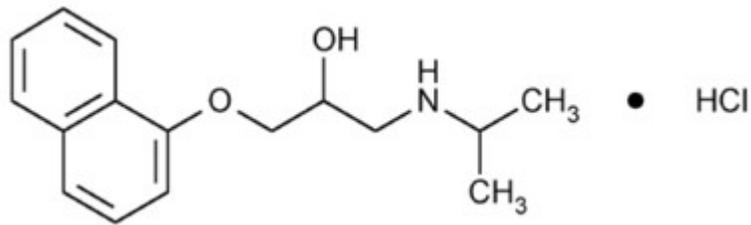


Figura 10. Estructura química del clorhidrato de propranolol
Tomado de la USP 29,2005

La HTA es un trastorno en el que la sangre ejerce mayor fuerza contra las arterias al ser bombeada por el corazón, y por ende requiere de un mayor trabajo por parte de este. La tensión arterial normal en un adulto es de 120 mmHg (tensión sistólica) y de 80mm Hg (tensión diastólica); cuando esta es igual o superior a 140 mmHg/90 mmHg, se considera elevada. (OMS, 2015)

De acuerdo con el observatorio de riesgo en salud de la Dirección de Medicina Comunitaria y Programas Sociales del Centro Médico Docente La Trinidad, dirigido por el Dr. Roberto López Nouel, en Venezuela el índice de prevalencia de la HTA es del 34,23% para el año 2015 (Santorufu L., 2015). Convirtiéndose en un importante problema de salud, ya que es un factor de riesgo,

responsable del 50% de la morbilidad cardiovascular y del 75% de la cerebrovascular. (López J. et al., 2007).

Basado en estas cifras alarmantes se seleccionó el clorhidrato de propranolol como PA básico empleado para fabricar unas tabletas comprimidas, además de ser la materia prima disponible para iniciar la investigación.

CAPÍTULO II. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Aplicar una estrategia mixta de optimización en la producción de tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol a escala piloto.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Establecer las variables dependientes e independientes de formulación, proceso y asignación del personal a los factores críticos involucrados en la producción de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol.

2.2.2 Desarrollar el modelo matemático del proceso de producción de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol.

2.2.3 Elaborar las superficies de respuesta y las curvas de contorno que representen a cada variable dependiente en función a las independientes de formulación y proceso de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol.

2.2.4 Determinar los valores óptimos de cada variable independiente de formulación, proceso y asignación del personal durante la producción de

las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol, que darán el valor deseado de cada variable dependiente.

2.2.5 Verificar experimentalmente los valores óptimos determinados para cada variable independiente de formulación, proceso y asignación del personal durante la producción de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol.

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

La investigación del presente trabajo fue explicativa a través de un experimental puro, donde se estableció la relación causa – efecto que tienen las variables independientes sobre las dependientes tanto de la formulación de las tabletas comprimidas, como de un factor de la operación del mezclado sólido-líquido y el proceso de asignación de los operarios a algunas tareas involucradas en la producción de tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol, a escala piloto.

3.1 MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.1 Materiales:

3.1.1.1 **Materias primas:** Se utilizaron como materias primas de grado farmacéutico:

3.1.1.1.1 Clorhidrato de propranolol (principio activo) obtenido comercialmente de ICI India Limited.

3.1.1.1.2 Avicel pH 102 ® (diluyente) obtenido comercialmente de Representaciones Levizon.

3.1.1.1.3 Croscarmelosa sódica (desintegrante) obtenida comercialmente de Blander.

3.1.1.1.4 Polivinilpirrolidona (PVP) tipo K-29 ® (aglutinante) obtenida comercialmente de Representaciones Levizon.

3.1.1.1.5 Laurilsulfato de sodio (lubricante) obtenido comercialmente de Representaciones Levizon.

3.1.1.2 **Materiales de laboratorio**

3.1.1.2.1 Bolsas plásticas de 500 y 1000 gramos.

3.1.1.2.2 Beakeres de vidrio 500 y 1000 mililitros de capacidad.

3.1.1.2.3 Agua destilada.

3.1.1.2.4 Papel Kraft.

3.1.1.2.5 Cilindros de vidrio de 50 mililitros de capacidad.

3.1.1.3 **Equipos de laboratorio**

3.1.1.3.1 Mezclador de cubo Erweka ®.

3.1.1.3.2 Mezclador sigma Erweka ®.

3.1.1.3.3 Granulador oscilante Erweka ®.

3.1.1.3.4 Tamices del granulador oscilante Erweka ® de aberturas de mallas número 6 y 10.

3.1.1.3.5 Estufa marca Memmert ®.

3.1.1.3.6 Tableteadora marca Korsh ®.

3.1.1.3.7 Balanza Adventurer Ohaus ®.

3.1.1.3.8 Durómetro Stokes ®.

3.1.1.3.9 Medidor de espesor marca Mitutoyo ®.

- 3.1.1.3.10 Tamizador marca Tyler ®.
- 3.1.1.3.11 Tamices para el tamizador Tyler ® de aberturas de mallas número 16, 45, 60, 80 y 100.
- 3.1.1.3.12 Densitómetro de compactación marca Vankel ®.
- 3.1.1.3.13 Equipo de desintegración marca Vankel ®.
- 3.1.1.3.14 Friabilador marca Vankel ®.
- 3.1.1.3.15 Propela Heidolph ® de 3,2 cm de diámetro.
- 3.1.1.3.16 Prensa Carver ®.
- 3.1.1.3.17 Medidor de velocidad digital PCE DT62.
- 3.1.1.3.18 Espectrofotómetro UV Thermo Scientific ®.
- 3.1.1.3.19 Equipo de disolución Erweka ®.
- 3.1.1.3.20 Cronometro marca Casio modelo HS-3.

3.1.1.4 **Software**

- 3.1.1.4.1 Winqs versión 2.0 ®.
- 3.1.1.4.2 Statgraphics versión 15.1 ®.
- 3.1.1.4.3 Mathcad versión 14.0 ®.
- 3.1.1.4.4 CPLEX versión estudiantil 12.1 ®.

3.1.2 **Métodos**

En el presente trabajo experimental se utilizaron los siguientes métodos:

- 3.1.2.3 Granulación húmeda.
- 3.1.2.4 Granulometría.

- 3.1.2.5 Índice de compresibilidad.
- 3.1.2.6 Análisis de regresión múltiple (Software Statgraphics ®).
- 3.1.2.7 Superficies de respuesta y curvas de contorno (Software Mathcad ®).
- 3.1.2.8 Método de penalización (software Winqsb ®).
- 3.1.2.9 Algoritmo de Ramificación y acotamiento (Software Winqsb®).

La presente investigación se inició con la evaluación de las siguientes propiedades del clorhidrato de propranolol: el tamaño de las partículas, las propiedades de flujo y la capacidad de compresión.

3.2 DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS DEL CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL

El tamaño de partícula definido por el diámetro geométrico fue determinado por triplicado con un tamizador marca Tyler ® y una batería de tamices con aberturas de mallas número 16, 45, 60, 80 y 100. Para esto se pesaron muestras de 5,00 gramos de clorhidrato de propranolol, y se tamizaron durante 5 minutos. Se pesó la cantidad de muestra retenida en cada tamiz y se calculó el diámetro geométrico utilizando una gráfica log-probabilística (ver figura 11). Para ello se graficó el porcentaje de peso retenido en cada tamiz versus el tamaño de partícula correspondiente a dichos tamices. Los resultados se expresaron en micras.

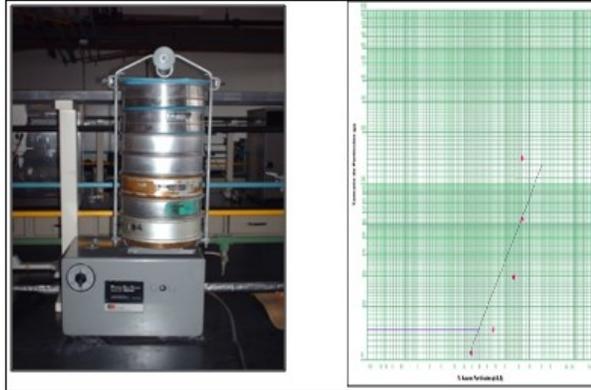


Figura 11. Determinación del tamaño de partícula
Tomado del laboratorio de la Mención de Tecnología Industrial Farmacéutica.
UCV

3.3 DETERMINACIÓN DE LAS PROPIEDADES DE FLUJO DEL CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL

Para evaluar las propiedades de flujo del clorhidrato de propranolol se utilizó el porcentaje de índice de compresibilidad (%IC) siguiendo el método de Carr (Carr R., 1970). Para ello se pesó una muestra de 15,00 gramos y se determinó el volumen que esta masa ocupó en un cilindro graduado de 50 mililitros de capacidad, con estos datos se calculó la densidad aparente usando la ecuación 4.

$$\rho_a = \frac{M}{V_a}$$

Ecuación 4. Determinación de la densidad aparente.
(Tomado de Vila jato J., 2001)

Donde:

- ✓ ρ_a = Densidad aparente.
- ✓ M = Masa.
- ✓ V_a = Volumen aparente.

Luego, se determinó la densidad compactada de la misma muestra previamente pesada, utilizando un densitómetro de compactación VanderKamp® transcurridos 500 taps (ver figura 12), para ello fue necesario medir el nuevo volumen ocupado por la muestra y se empleó la ecuación 5.



Figura 12. Densitómetro de compactación Vanderkamp Tap Density Tester® Tomado del laboratorio de la Mención de Tecnología Industrial Farmacéutica. UCV

$$\rho_c = \frac{M}{V_c}$$

Ecuación 5. Determinación de la densidad compactada (Tomado de Vila jato J., 2001)

Donde:

- ✓ ρ_c = Densidad compactada.
- ✓ M = Masa.

✓ V_c = Volumen compactado.

Con los resultados de las densidades aparentes y compactadas se determinó el porcentaje de índice de compresibilidad usando la ecuación 6.

$$\%IC = \frac{\rho_c - \rho_a}{\rho_c} \times 100$$

Ecuación 6. Determinación del índice de compresibilidad
(Tomado de Vila jato J., 2001)

Donde:

- ✓ %IC= Porcentaje de índice de compresibilidad.
- ✓ ρ_a = Densidad aparente.
- ✓ ρ_c = Densidad compactada.

Para evaluar los resultados obtenidos del índice de compresibilidad se empleó la tabla I del método de Carr. De acuerdo a este método valores pequeños del índice de compresibilidad se corresponden con mejores propiedades de flujo de la materia prima evaluada.

Este ensayo fue realizado por triplicado y los resultados se expresaron en porcentaje de índice de compresibilidad.

3.4 DETERMINACIÓN DE LA CAPACIDAD DE COMPRESIÓN DEL CLORHIDRATO DE PRORANOLOL

Para determinar la capacidad de compresión del clorhidrato de propranolol se pesaron por triplicado cinco (5) muestras de 160 mg. Se obtuvieron las tabletas comprimidas con una prensa Carver® (ver figura 13) utilizando una matriz cilíndrica y punzones de 12mm diámetro y 5 fuerzas de compresión diferentes (1000, 2000, 3000, 4000 y 5000 libras). A cada tableta se les determinó la dureza empleando el durómetro Stokes®.



Figura 13. Prensa Carver®
Tomado del laboratorio de la Mención de Tecnología Industrial Farmacéutica.
UCV

Se calculó el promedio y la desviación estándar de los valores de la dureza para cada fuerza de compresión. Se determinó la capacidad de compresión utilizando una gráfica de la dureza (Kgf) versus fuerzas de compresión (libras).

Con los resultados obtenidos de la evaluación del clorhidrato de propranolol (tamaño de partícula, propiedades de flujo y capacidad de compresión) se seleccionó el método de manufactura para la obtención de sus tabletas comprimidas a escala piloto.

Seguidamente, se consideró para el diseño de la estrategia a utilizar durante el proceso de optimización de las tabletas comprimidas, la selección de los factores críticos de su fabricación siguiendo el método de granulación húmeda, así como la selección de dos de los ingredientes de la formulación y la asignación del personal a las diversas tareas involucradas en la fabricación de dichas FF.

Se consideró utilizar una estrategia mixta durante el proceso de optimización dependiendo de las características de los factores críticos seleccionados.

3.5 VARIABLES DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES DE FORMULACIÓN, PROCESO Y ASIGNACIÓN DEL PERSONAL DURANTE LA PRODUCCIÓN DE LAS TABLETAS COMPRIMIDAS DE CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL

Las variables dependientes e independientes se establecieron de la siguiente manera:

3.5.1 Variables dependientes e independientes en la fase exploratoria relacionadas con la formulación de las tabletas y con su proceso de

producción a escala piloto: Para la selección de las variables se realizó un diagrama de flujo del proceso de fabricación de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol siguiendo el método de la granulación húmeda, a escala piloto. Se seleccionaron los factores críticos del proceso y la formulación (variables independientes) que afectaron las propiedades de estas FF (variables dependientes).

3.5.2 Variables dependientes e independientes en la segunda fase del procedimiento de optimización relacionado con la asignación de

tareas a los operarios: Las variables previamente seleccionadas en la fase exploratoria se utilizaron durante el proceso de asignación de tareas a los operarios que mejor podrían realizarlas (variables independientes), y que afectaron las propiedades de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol (variables dependientes).

3.6 ELABORACIÓN DE LOS LOTES A ESCALA PILOTO POR EL MÉTODO DE GRANULACIÓN HÚMEDA

Se elaboraron lotes de 175 gramos, que contenían 43,75 gramos de clorhidrato de propranolol (PA) y diferentes cantidades del agente aglutinante PVP ®,

avicel PH 102 ® (diluyente), croscarmelosa sódica (desintegrante) y laurilsulfato de sodio (lubricante) (Ver figura 14).



Figura 14. Pesada del clorhidrato de propranolol
Tomado del laboratorio de la Mención de Tecnología Industrial Farmacéutica.
UCV

Se inició la fabricación de los lotes, preparando la dispersión acuosa del agente aglutinante PVP. Para ello se pesó la cantidad de agua destilada necesaria para lograr la concentración previamente establecida. Se logró la dispersión mediante agitación con una propela marca Heidolph ® tipo RZR1 durante 15 minutos a una velocidad de 210 rpm. Se utilizó un medidor de velocidad digital PCE DT62. En la figura 15 se observa el proceso de elaboración. La dispersión se dejó reposar por 24 horas a temperatura ambiente.



Figura 15. Preparación de la dispersión de PVP
Tomado del laboratorio de la Mención de Tecnología Industrial Farmacéutica.
UCV

Seguidamente, se procedió a mezclar el PA con el avicel PH 102 ® y el 50% de la croscarmelosa sódica en un mezclador de cubo Erweka ® a una velocidad de 200 rpm por un tiempo determinado experimentalmente. Luego, se realizó el mezclado sólido- líquido con la dispersión de PVP ®, previamente elaborada, en el mezclador sigma Erweka ® a una velocidad y tiempo determinado experimentalmente. (Ver figura 16)



Figura 16. Proceso de mezclado sólido-líquido
Tomado del laboratorio de la Mención de Tecnología Industrial Farmacéutica.
UCV

La masa húmeda se pasó por un granulador oscilante marca Erweka ® que tenía acoplado un tamiz con una abertura de malla N° 6, tal como se puede observar en la figura 17.



Figura 17. Proceso de granulación
Tomado del laboratorio de la Mención de Tecnología Industrial Farmacéutica.
UCV

Lo gránulos se secaron en las bandejas de la estufa marca Memmert ® por 24 horas a una temperatura de $50 \pm 2^{\circ}\text{C}$. (Ver figura 18)



Figura 18. Proceso de secado
Tomado del laboratorio de la Mención de Tecnología Industrial Farmacéutica.
UCV

Una vez transcurrido el tiempo de secado, se pasaron nuevamente lo gránulos secos por el granulador oscilante Erweka ® acoplado con un tamiz de abertura

de malla N° 10. Se realizó el mezclado sólido-sólido del 50% restante del desintegrante y lubricante en el mezclador de cubo Erweka ® por un tiempo de 2 minutos a una velocidad de 200 rpm. Finalmente se realizó la compresión de la mezcla obtenida en la tableteadora Korsh ® en un rango de peso de 148 - 172 mg; garantizando 40 mg del PA por cada tableta comprimida. (Ver figura 19)



Figura 19. Proceso de compresión
Tomado del laboratorio de la Mención de Tecnología Industrial Farmacéutica.
UCV

Se determinaron experimentalmente los tiempos empleados por cada operario durante la realización de las tareas involucradas con los factores críticos de formulación y del proceso de la producción de las tabletas comprimidas.

A cada lote de las tabletas comprimidas obtenidas, se le evaluaron las siguientes propiedades: la uniformidad de peso, la dureza, el espesor, el tiempo de desintegración, la friabilidad y la velocidad de disolución.

3.6.1 Uniformidad de peso: De acuerdo con la USP 36 se pesaron por triplicado 10 tabletas comprimidas de cada lote en la balanza Adventurer Ohaus ® N° AR2140. Se determinó el promedio y la desviación estándar, tomando en cuenta que el rango establecido fue de 160 mg \pm 7,5%. (USP 36, 2012)

3.6.2 Espesor: Se pesaron por triplicado 10 tabletas comprimidas de cada lote en la balanza Adventurer Ohaus ® N° AR2140 y se determinó el espesor con el medidor Mitutoyo ®, con estos resultados se calculó el promedio y la desviación estándar, tomando en cuenta que el rango establecido fue de 0,1646 – 0,1820 pulgadas. (Banker G. y Anderson N., 1986)

3.6.3 Dureza: Se pesaron por triplicado 10 tabletas comprimidas de cada lote en la balanza Adventurer Ohaus ® N° AR2140. Se determinó la dureza de cada una de estas, empleando el durómetro Stokes ®. Se calculó el promedio y la desviación estándar, tomando en cuenta que el rango establecido fue de 7 – 13 KgF. (Farmacopea Argentina, 2003)

3.6.4 Porcentaje de friabilidad: De acuerdo con la USP 29 se pesaron por triplicado 41 tabletas comprimidas de cada lote en la balanza Adventurer

Ohaus ® N° AR2140, se utilizó el friabilador marca Vankel® empleando 100 vueltas a una velocidad de 25 rpm. Una vez transcurridas se pesaron nuevamente las 41 tabletas y se determinó la friabilidad utilizando la ecuación 7, tomando en cuenta que el rango establecido fue de menos de 1%. (USP 29, 2005)

$$\%F = \frac{(\text{Peso inicial} - \text{Peso Final})}{\text{Peso inicial}} \times 100$$

Ecuación 7. Porcentaje de friabilidad
Tomado de USP 29, 2005

3.6.5 Tiempo de desintegración: De acuerdo con la USP 29 se pesaron de cada lote, 6 tabletas comprimidas por triplicado, en la balanza marca Ohaus ® N° AR2140. Seguidamente se colocó cada una de ellas en las cestas del equipo de desintegración Vankel ®, a una temperatura de 37 ± 2 °C. Se procedió a determinar el tiempo en que tardaba cada tableta en desintegrarse. Con los resultados obtenidos se calculó el promedio y la desviación estándar, tomando en cuenta que el rango establecido fue menor a 30 minutos. (USP 29, 2005)

3.6.6 Velocidad de disolución: De acuerdo con la USP 27 se determinó la cantidad de clorhidrato de propranolol disuelto en un medio de ácido clorhídrico (1 en 100), en un tiempo de 30 minutos. Se empleó el aparato 1, a una velocidad de 100 rpm. Luego se utilizó un espectrofotómetro UV

Thermo Scientific ® a la longitud de onda de 289 nm. Tomando en consideración que las tabletas de clorhidrato de propranolol deben contener no menos del 90% y no más del 110% del PA. (USP 27, 2004).

El muestreo fue realizado a diferentes intervalos de tiempos (3, 5, 7, 9, 12, 15, 20, 30, 60, 90 y 120 minutos), para ello se tomaron alícuotas de 5 mL, sin reposición del medio. La lecturas de abosorbancias se realizaron en el espectrofotómetro UV Thermo Scientific ® a la longitud de onda de 289 nm. Todos los ensayos fueron realizados por triplicado.

3.7 DISEÑO ESTADÍSTICO EXPERIMENTAL

En la obtención de tabletas comprimidas, el número de combinaciones de los factores a investigar puede alcanzar una gran variedad de posibilidades. Debido a ello fue necesario implementar un procedimiento exploratorio que originara un número manejable de lotes, cubriendo a la vez un rango lo suficientemente amplio de las variables independientes, a fin de efectuar una adecuada revisión de los efectos de las mismas.

El diseño estadístico experimental fue aplicado a la fase exploratoria de esta estrategia de optimización, donde tres (3) variables independientes de la formulación y del proceso (cantidad de agente desintegrante, cantidad de

agente aglutinante y tiempo de mezclado sólido-líquido) se consideraron críticas durante su manufactura.

Se utilizó el diseño estadístico experimental central compuesto de tres factores con un α de 1,682, que permitió seleccionar quince (15) lotes. A continuación se presentan en la tabla VII los valores codificados.

Tabla VII. Diseño experimental central compuesto para tres factores

LOTES	X₁ (Cantidad de agente desintegrante)	X₂ (Cantidad de aglutinante)	X₃ (Tiempo de mezclado sólido-líquido)
1	-1	-1	-1
2	+1	-1	-1
3	-1	+1	-1
4	-1	-1	+1
5	+1	+1	-1
6	+1	-1	+1
7	-1	+1	+1
8	+1	+1	+1
9	-1,682	0	0
10	+1,682	0	0
11	0	-1,682	0
12	0	+1,682	0
13	0	0	-1,682
14	0	0	+1,682
15	0	0	0

Los quince (15) lotes fueron fabricados a escala piloto por triplicado, en función a los factores críticos previamente establecidos (variables independientes) y evaluados a través de las variables dependientes previamente seleccionadas. Los lotes fueron elaboraron por dos operarios. Se les determinó el tiempo que

se tardaban en realizar cada uno de estos trabajos (tareas) involucrados en el proceso de fabricación por el método de granulación húmeda.

Luego se procedió a la decodificación del diseño estadístico experimental.

3.8 DECODIFICACIÓN DEL DISEÑO ESTADÍSTICO EXPERIMENTAL CENTRAL COMPUESTO

Se realizó la decodificación del diseño estadístico central compuesto con un valor de α de 1,682 por dos métodos que se presentan a continuación.

3.8.1 **Decodificación por límites**: En este método los valores de $\pm\alpha$ estuvieron representados por los límites deseados para cada una de las variables independientes (cantidad de agente desintegrante, cantidad de agente aglutinante y tiempo de mezclado sólido-líquido). Con estos se determinaron los valores del centroide promedio empleando la ecuación 1 y se realizó la decodificación estableciendo una distancia arbitraria para cada una de dichas variables.

3.8.2 **Decodificación por experimental previo**: La aplicación de este método se inició con la determinación de la concentración de la dispersión de PVP en agua destilada y la velocidad de mezclado sólido-líquido. Para ello se elaboraron cuatro lotes que contenían diferentes concentraciones

de la dispersión del agente aglutinante (5%, 10%, 15% y 20% p/p) y del resto de los ingredientes, por triplicado (ver tablas VIII y IX).

Tabla VIII. Determinación de la velocidad de mezclado y concentración de la dispersión de PVP del experimental previo

Lotes	Velocidad de mezclado (rpm)	Concentración de la dispersión de PVP (% P/P)
1A	80	5
2A	152	10
3A	216	15
4A	376	20

Tabla IX. Composición de los lotes del experimental previo para establecer la concentración de la dispersión de PVP y la velocidad de mezclado sólido-líquido

Ingredientes	Cantidades (gramos)
Clorhidrato de propranolol	25
PVP	3,75
Avicel pH 102	68,75
Croscarmelosa sódica	1,25
Laurilsulfato de sodio	1,25

Para la elaboración de estos cuatro (4) lotes se empleó un tiempo de mezclado sólido-líquido de 6 minutos. A las tabletas comprimidas obtenidas se les evaluaron sus propiedades (la uniformidad de peso, el espesor, la dureza, el

porcentaje de friabilidad, el tiempo de desintegración y la velocidad de disolución) y se seleccionó como mejor lote, aquel que presentó los resultados deseados en dichas propiedades.

Seguidamente, se procedió a elaborar cuatro lotes, empleando la concentración de la dispersión acuosa de PVP y la velocidad de mezclado sólido-líquido previamente determinadas, por triplicado. Cada lote contenía 25,00 gramos de clorhidrato de propranolol y diferentes concentraciones de los excipientes (avicel pH 102, croscarmelosa sódica, laurilsulfato de sodio y PVP). Se utilizaron los tiempos de mezclado sólido-líquido que se presentan en la tabla X.

Tabla X. Composición de los lotes del experimental previo

	LOTE 1B	LOTE 2B	LOTE 3B	LOTE 4B
Clorhidrato de propranolol (gramos)	25	25	25	25
Avicel pH 102 (gramos)	62,6	62,3	62,2	62,35
Croscarmelosa sódica (gramos)	0,5	1,0	1,5	2,0
Laurilsulfato de sodio (gramos)	0,5	1,0	1,5	1,75
PVP (gramos)	4,4	4,7	4,8	4,9
Tiempo de mezclado sólido-líquido (minutos)	7	6	5	4

A los cuatro lotes obtenidos se les evaluaron cada una de las propiedades de las tabletas comprimidas (la uniformidad de peso, el espesor, la dureza, el porcentaje de friabilidad, el tiempo de desintegración y la velocidad de disolución). A partir de estos resultados, se seleccionó el lote que presentó las propiedades de las tabletas comprimidas dentro de los rangos deseados.

Se fijó el valor del centroide para cada una de las variables independientes y se realizó la decodificación establecida por el diseño central compuesto, usando la ecuación 1, donde fue necesario establecer una distancia arbitraria para cada una de las variables.

Luego, de tener la decodificación del diseño central compuesto por los dos métodos anteriormente descritos se procedió a realizar los 15 lotes por triplicado. A cada uno de ellos se les evaluaron las propiedades de las tabletas comprimidas (la uniformidad de peso, el espesor, la dureza, el porcentaje de friabilidad, el tiempo de desintegración y la velocidad de disolución) y en función de estos resultados, se seleccionó como mejor método el que permitió obtener todas las propiedades deseadas de estas FF.

Se tomó en consideración que cada uno de los quince (15) lotes fue elaborado por dos operarios. Con un cronometro marca Casio ® modelo HS-3. Se procedió a determinar los tiempos que cada uno de ellos se tardaban en realizar las tareas involucradas en la fabricación de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol.

3.9 DESARROLLO DEL MODELO MATEMÁTICO QUE REPRESENTEN A CADA VARIABLE DEPENDIENTE EN FUNCIÓN A LAS INDEPENDIENTES DE FORMULACIÓN Y PROCESO DURANTE LA PRODUCCIÓN DE LAS TABLETAS COMPRIMIDAS DE CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL

Para establecer el modelo matemático, se consideraron los resultados obtenidos en la caracterización de las variables dependientes ($Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5, Y_6$) en función a las variables independientes (X_1, X_2, X_3) para los 15 lotes de la fase exploratoria. Estos datos se introdujeron en el software Statgraphics® versión 15.1, que realiza análisis de regresión múltiple, con el cual se generaron las ecuaciones matemáticas que representaron a las variables dependientes en función a las independientes de proceso y formulación. Se tomó en consideración el ajuste R^2 . En la figura 20 se ilustra la página de inicio del programa empleado.

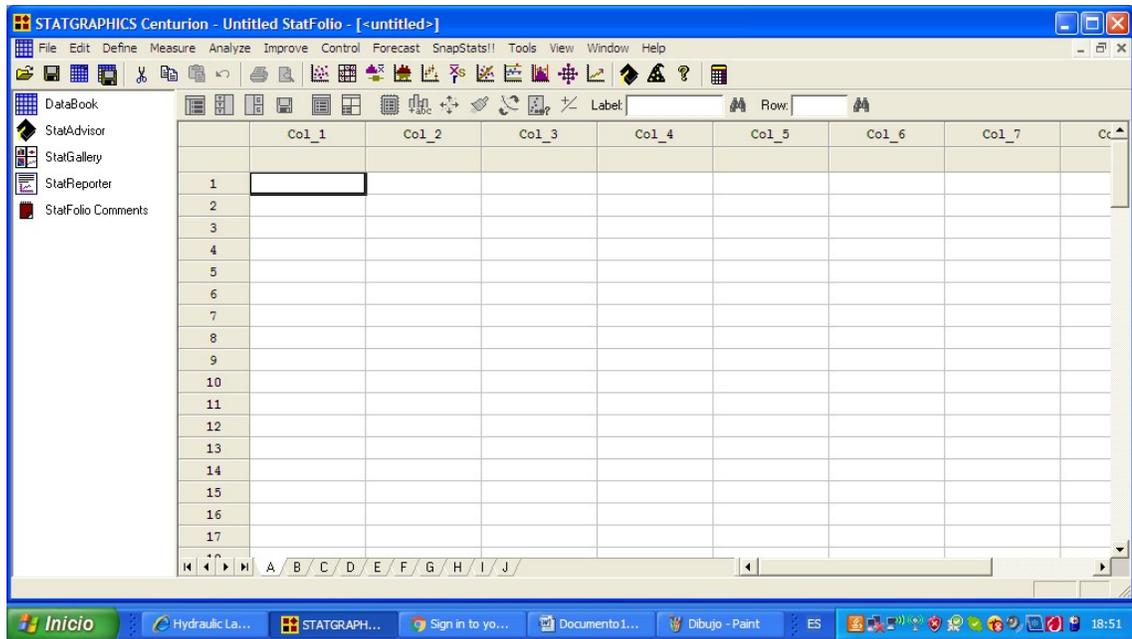


Figura 20. Página de inicio del programa Statgraphics ® versión 15.1

3.10 ELABORACIÓN DE LAS SUPERFICIES DE RESPUESTA Y LAS CURVAS DE CONTORNO QUE REPRESENTEN A CADA VARIABLE DEPENDIENTE EN FUNCIÓN A LAS INDEPENDIENTES DE FORMULACIÓN Y PROCESO DURANTE LA PRODUCCIÓN DE LAS TABLETAS COMPRIMIDAS DE CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL

Para construir las representaciones gráficas se utilizó el software Mathcad ® versión 14.0 y los resultados obtenidos en la caracterización de las propiedades de las tabletas comprimidas de la fase exploratoria de la investigación. Para ello fue necesario establecer el rango deseado para cada una de las variables independientes de proceso y formulación, luego se usaron las ecuaciones

matemáticas previamente obtenidas para generar las superficies de respuesta y las curvas de contorno.

Este programa puede representar en dos y tres dimensiones los datos obtenidos en una matriz, mediante representaciones gráficas de curvas de contorno y superficies de respuesta, respectivamente. La página de inicio de este software se presenta en la figura 21.

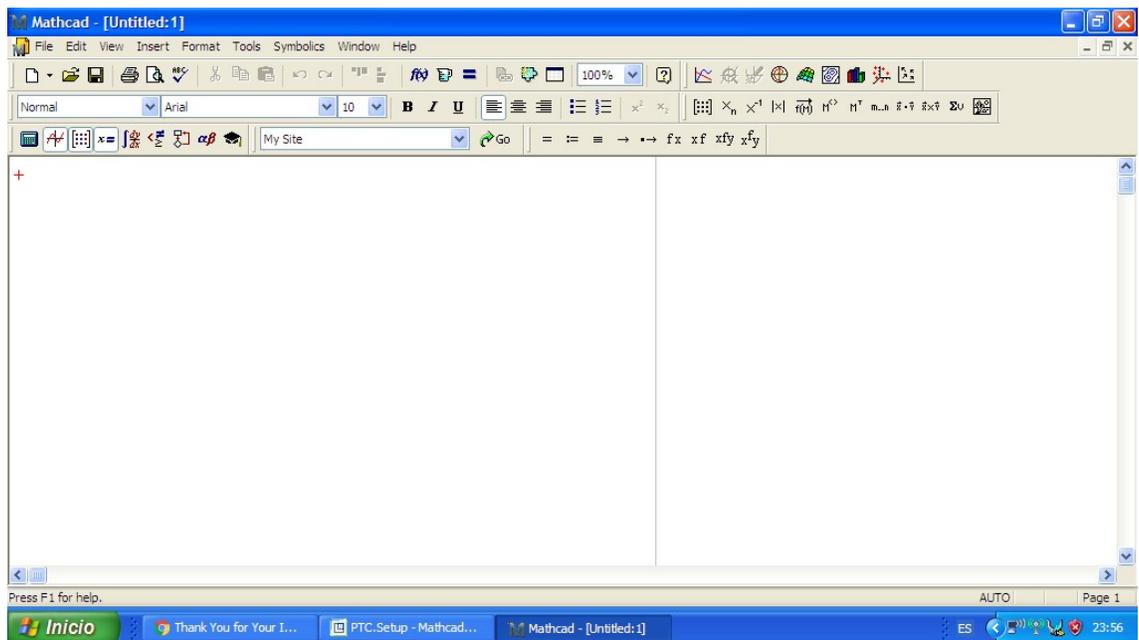


Figura 21. Página de inicio del programa Mathcad ® versión 14.0

Seguidamente, fue necesario establecer los fundamentos teóricos de los algoritmos aplicados en la asignación del personal involucrado en la producción de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol.

3.11 FUNDAMENTOS TEÓRICOS EN LOS QUE SE BASAN LOS ALGORITMOS APLICADOS EN LA ASIGNACIÓN DEL PERSONAL INVOLUCRADO EN LA PRODUCCIÓN DE LAS TABLETAS COMPRIMIDAS DE CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL

Los fundamentos teóricos se basaron en los planteamientos realizados por José Quintero que tomaron en cuenta al problema de optimización, el conjunto de soluciones factibles y al valor óptimo. (Quintero J., 2008)

3.12 ALGORITMOS PROPUESTOS

Los algoritmos seleccionados se basaron en los fundamentos teóricos, que tomaron en cuenta la función objetivo que se presenta a continuación.

$$\varphi(\theta, \beta, x) = \text{Max}_{1 \leq h_1 \leq k_1} \left\{ \theta^{(h_1)T} x \right\} (d^T x + a) - \text{Min}_{1 \leq h_2 \leq k_2} \left\{ \beta^{(h_2)T} x \right\}$$

Ecuación 8. Función objetivo general
Tomado de Quintero J., 2008

Donde:

$$\begin{array}{lll} n = \text{agentes} \times \text{tareas} & a \in \{0, 1\} & d \in \{0, 1\}^n \\ \beta^{(h_2)} \in \mathbb{R}^n & \theta^{(h_1)} \in \mathbb{R}^n & \end{array}$$

La función objetivo general, representó al problema de asignación con mínimo tiempo de desbalance cuando $a = 1$, $d = 0$, $K_1 = \text{agentes}$ y $\beta = 0$. Generándose:

$$\varphi(\theta, x) = \text{Max}_{1 \leq i \leq \text{agentes}} \sum_{j=1}^{\text{tareas}} \theta_{ij} x_{ij}$$

Ecuación 9. Función objetivo del problema de asignación con mínimo tiempo de desbalance. Tomado de Saturno J., 2010

Seguidamente se consideró que estos algoritmos debieron resolver los problemas $P(\theta^{(1)}, \beta^{(1)})$ y $Q^{(r)}$, que se presentan a continuación.

$$\begin{array}{ll} P(\theta, \beta) & \text{Min } \varphi(\theta, \beta, x) \\ \text{Sa :} & x \in X \end{array}$$

Modelo matemático 13. Problema $P(\theta, \beta)$

$$\begin{array}{ll} Q^{(r)} & \text{Max } g_{(\theta, \beta)}^{(r)} - \varphi(\theta, \beta, x) \\ \text{Sa :} & x \in X \\ & \theta, \beta \in \Omega \end{array}$$

Modelo matemático 14. Problema $Q^{(r)}$

En el problema $Q^{(r)}$ existen términos no lineales de productos de variables binarias $x_{ij} \in \{0,1\}$ con continuas $\theta \in \Omega$, que fueron linealizados, para ello se utilizaron las técnicas dadas por Glover. Donde por cada producto de expresiones no lineales se incorporaron “n” variables continuas y “4n” restricciones lineales (Wapricha C. et al., 2004; Adams W. y Forrester R., 2007). Este problema $Q^{(r)}$ se resolvió por dos procedimientos diferentes que dieron origen a los dos algoritmos seleccionados.

3.13 DETERMINACIÓN DE LOS VALORES ÓPTIMOS DE CADA VARIABLE INDEPENDIENTE DE FORMULACIÓN, PROCESO Y ASIGNACIÓN DEL PERSONAL DURANTE LA PRODUCCIÓN DE LAS TABLETAS COMPRIMIDAS DE CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL, QUE DARÁN EL VALOR DESEADO DE CADA VARIABLE DEPENDIENTE

Los valores óptimos se obtuvieron por cada una de las fases.

3.13.1 Valores óptimos de la primera fase de la estrategia: En esta etapa se desarrolló un modelo matemático con el programa Statgraphics versión 15.1 ®. Para ello se creó la función objetivo que minimizó los tiempos en que se trabajaba con la cantidad de agente desintegrante, aglutinante, y el mezclado sólido-líquido (tareas que fueron determinadas con el diagrama de flujo del proceso de fabricación de las tabletas comprimidas del clorhidrato de propranolol por el método de granulación húmeda).

Seguidamente, fue necesario establecer las restricciones, para ello se usaron las ecuaciones previamente generadas para cada variable dependiente en función a las independientes. Y con la función objetivo y las restricciones se creó el modelo matemático, el cual fue resuelto con el programa Winqsb ® versión 2.0 que generó los valores óptimos para las variables independientes establecidas en esta fase, usando el método de la función de penalización.

3.13.2 Valores óptimos de la segunda fase de la estrategia: En esta etapa se utilizaron los dos algoritmos seleccionados para resolver el problema multiparamétrico generalizado de asignación en programación lineal entera, que tenía el problema $Q^{(r)}$ términos no lineales de productos de variable binaria $x_{ij} \in \{0,1\}$ con continuas (θ_{ij}) , que fueron linealizados.

Seguidamente se creó el modelo matemático que representó la asignación de los operarios a las diferentes tareas involucradas en la producción de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol (cantidad de agente desintegrante, aglutinante y tiempo de mezclado sólido-líquido). Al modelo obtenido se le aplicaron los dos algoritmos seleccionados y se empleó el programa Winqsb[®] versión 2.0 para generar los valores óptimos, ya que este software utiliza el algoritmo de ramificación y acotamiento.

Luego, se implementaron los algoritmos utilizados con el fin de determinar cuál de ellos permitió obtener los resultados en un menor tiempo. Para ello fueron implementados como programas computacionales codificados en Microsoft Visual Studio C++ 2008, que interactúa con la librería de CPLEX[®] versión estudiantil 12.1 de IBM para resolver los problemas de PLE 0-1 generados basados en IBM Ilog Cplex teaching Edition 12.1.

3.14 VERIFICACIÓN EXPERIMENTAL DE LOS VALORES ÓPTIMOS DETERMINADOS PARA CADA VARIABLE INDEPENDIENTE DE FORMULACIÓN, PROCESO Y ASIGNACIÓN DEL PERSONAL DURANTE LA PRODUCCIÓN DE LAS TABLETAS COMPRIMIDAS DE CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL A ESCALA PILOTO

Se elaboró un lote con los valores óptimos de las variables independientes, por triplicado. A las tabletas comprimidas obtenidas se le determinaron las propiedades (la uniformidad de peso, el espesor, la dureza, la friabilidad, el tiempo de desintegración y la velocidad de disolución).

Los resultados de este experimental fueron comparados con los generados por las ecuaciones matemáticas previamente obtenidas con el modelo matemático creado y los algoritmos seleccionados, de manera de encontrar el porcentaje de correlación entre los resultados predichos por estos y los valores experimentales. Se consideró como error máximo permitido el valor de 2%, tomando en consideración que el error autorizado en la industria farmacéutica es del 5%.

Luego, de verificar los valores óptimos se procedió a demostrar que se logró la optimización de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol.

Para ello se obtuvieron representaciones gráficas para cada una de las variables dependientes de cada lote realizado. Estos lotes fueron agrupados en cinco (5) grupos que correspondieron con:

- ✓ 1: Resultados de la primera parte del experimental previo.
- ✓ 2: Resultados de la segunda fase del experimental previo.
- ✓ 3: Resultado de la evaluación de las propiedades de las tabletas comprimidas por el método de decodificación por límites.
- ✓ 4: Resultado de la evaluación de las propiedades de las tabletas comprimidas por el método de decodificación por experimental previo.
- ✓ 5: Resultados de la verificación experimental.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

La investigación se inició con la evaluación del tamaño de las partículas, las propiedades de flujo y la capacidad de compresión del clorhidrato de propranolol. Los resultados obtenidos se presentan a continuación:

4.1 DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS DEL CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL

El tamaño de partícula del clorhidrato de propranolol definido por el diámetro geométrico, se determinó por triplicado. Los resultados se presentan en las tablas XI- XIII y figuras 22- 24.

Tabla XI. Determinación del tamaño de partícula del clorhidrato de propranolol (Primera determinación)

MALLAS	TAMAÑO (μ)	RANGO DE TAMAÑO	PESO RETENIDO (g)	% PESO RETENIDO	% ACUMULADO MENOR QUE
8	2380	> 2380	0	0	90,3033
16	1190	1190-2380	0,1487	2,9829	90,3033
45	350	1190-350	0,5240	10,5112	87,3204
60	250	250-350	1,5062	30,2134	76,8093
80	177	177-250	0,3457	6,9345	46,5959
100	149	149-177	1,4494	29,0741	39,6614
Receptáculo		< 149	0,5278	10,5873	10,5873

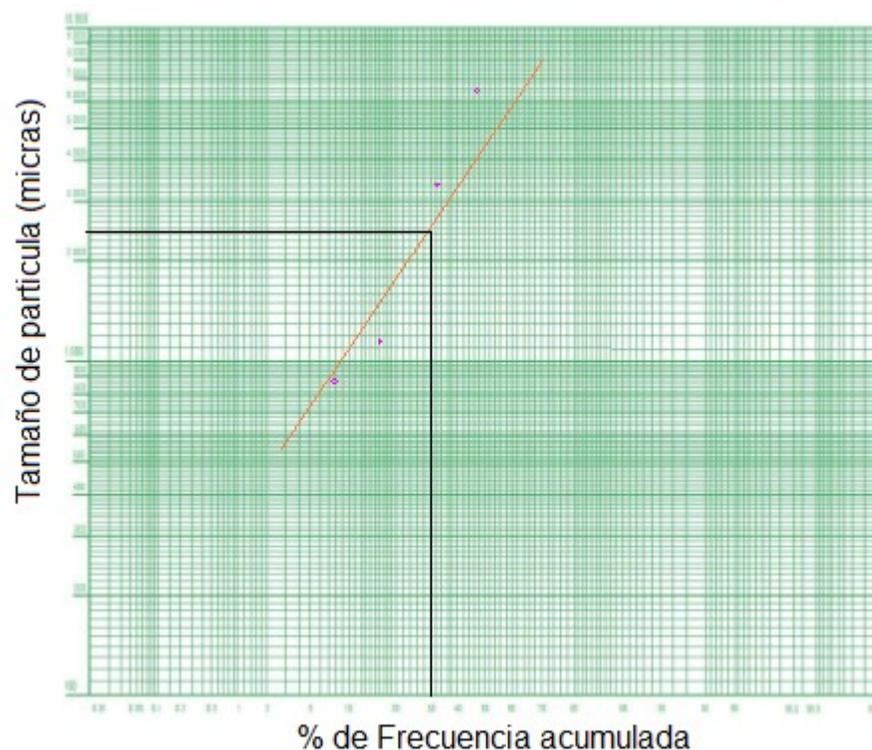


Figura 22. Determinación del tamaño de partícula del clorhidrato de propanolol (Primera determinación)

La muestra pesada fue de 4,9852 gramos, y el tamaño de partícula obtenido de la figura 22 fue de 240 micras (diámetro geométrico).

Tabla XII. Determinación del tamaño de partícula del clorhidrato de propanolol (Segunda determinación)

MALLAS	TAMAÑO (μ)	RANGO DE TAMAÑO	PESO RETENIDO (g)	% PESO RETENIDO	% ACUMULADO MENOR QUE
8	2380	> 2380	0	0	91,343
16	1190	1190-2380	0,1456	2,9561	91,343
45	350	1190-350	0,5436	11,037	88,387
60	250	250-350	1,5181	30,822	77,349
80	177	177-250	0,3601	7,311	46,527
100	149	149-177	1,3989	28,402	39,215
Receptáculo		< 149	0,5326	10,814	10,814

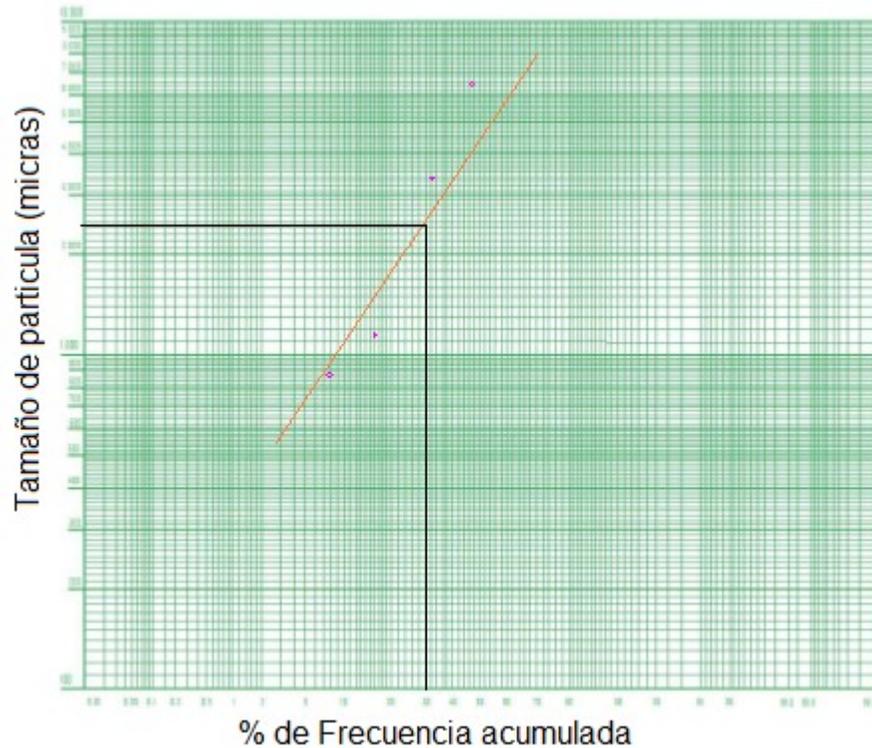


Figura 23. Determinación del tamaño de partícula del clorhidrato de propanolol (Segunda determinación)

La muestra pesada fue de 4,9253 gramos, y el tamaño de partícula obtenido de la figura 23 fue de 230 micras (diámetro geométrico).

Tabla XIII. Determinación del tamaño de partícula del clorhidrato de propanolol (Tercera determinación)

MALLAS	TAMAÑO (μ)	RANGO DE TAMAÑO	PESO RETENIDO (g)	% PESO RETENIDO	% ACUMULADO MENOR QUE
8	2380	> 2380	0	0	92,2617
16	1190	1190-2380	0,1492	3,0027	92,2617
45	350	1190-350	0,4999	10,0608	89,2589
60	250	250-350	1,5785	31,7682	79,1981
80	177	177-250	0,3729	7,5048	47,4300
100	149	149-177	1,4270	28,7192	39,925
Receptáculo		< 149	0,5568	11,2059	11,2059

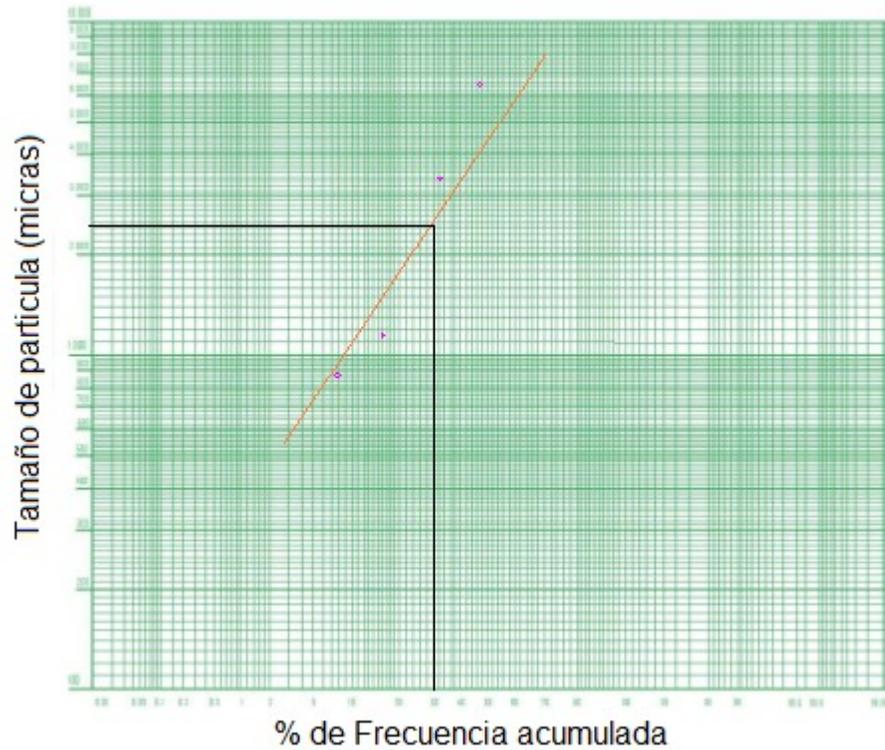


Figura 24. Determinación del tamaño de partícula del clorhidrato de propanolol (Tercera determinación)

La muestra pesada fue de 4,9688 gramos, y el tamaño de partícula obtenido de la figura 24 fue de 235 micras (diámetro geométrico).

Basado en los resultados obtenidos de la evaluación del tamaño de las partículas (análisis granulométrico), se determinó que el clorhidrato de propanolol posee un tamaño de partícula promedio de 235 micras.

4.2 DETERMINACIÓN DE LAS PROPIEDADES DE FLUJO DEL CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL

Las propiedades de flujo del clorhidrato de propranolol se determinaron a través de la medición del porcentaje de índice de compresibilidad, los resultados se presentan en la tabla XIV.

Tabla XIV. Determinación de las propiedades de flujo del clorhidrato de propranolol

	M (g)	Vi (mL)	Vf (mL)	pa(g/mL)	pc(g/mL)	% IC
1	10,30	28	20	0,3679	0,515	28,571
2	11,60	32,5	23	0,3569	0,5043	29,23
3	10,40	29	21	0,3586	0,4952	27,586
Promedio						28,4628
Desviación estándar						0,8276

M = Masa; Vi= Volumen inicial; Vf= Volumen final; pa= Densidad aparente; pc= Densidad compactada, %IC= Porcentaje de índice de compresibilidad.

Se determinó que el clorhidrato de propranolol posee un porcentaje de índice de compresibilidad promedio de 28,46%, el cual indica que posee deficientes propiedades de flujo.

4.3 DETERMINACIÓN DE LA CAPACIDAD DE COMPRESIÓN DEL CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL

Los resultados obtenidos en la determinación de la capacidad de compresión del clorhidrato de propranolol se presentan en la tabla XV y figura 25.

Tabla XV. Determinación de capacidad de compresión del clorhidrato de propranolol

Fuerza de compresión	Dureza (KgF)				
	1	2	3	Promedio	Desviación estándar
	Muestras				
1000	1	0,5	1	0,8333	0,2887
2000	0,5	0,5	1	0,667	0,2887
3000	1,5	1	1,5	1,3333	0,2887
4000	1	1,5	1,5	1,3333	0,2887
5000	1,5	1,5	1,5	1,5	0

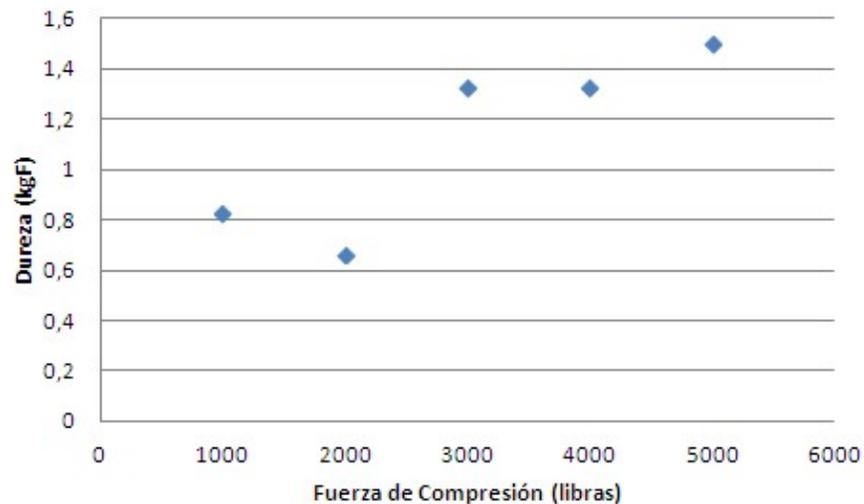


Figura 25. Determinación de capacidad de compresión del clorhidrato de propranolol

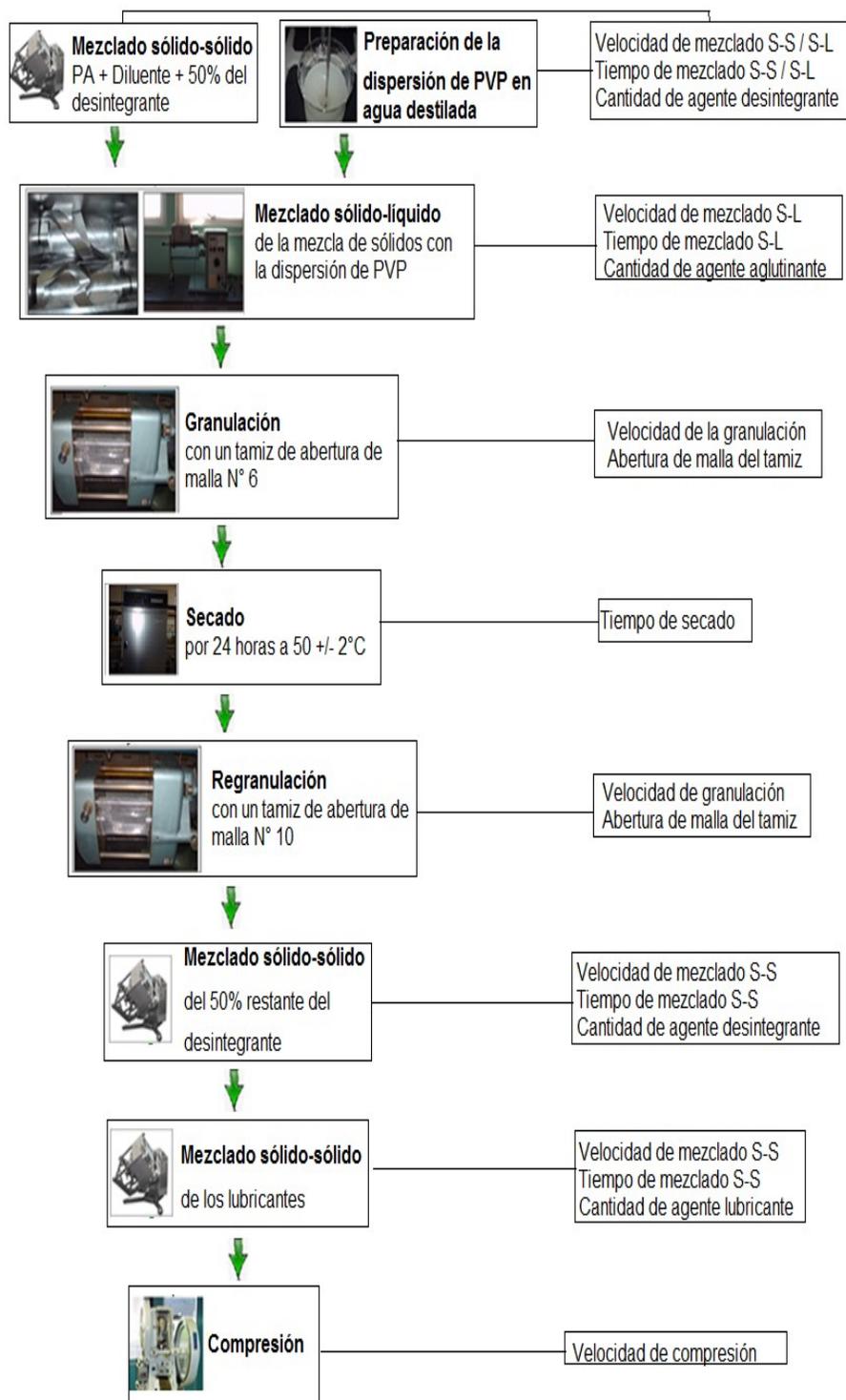
En la tabla XV y figura 25 se observa que a medida que aumenta la fuerza de compresión, la dureza promedio de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol, se mantienen dentro de un rango de 0,6 – 1,5 KgF. Esto demuestra que el PA posee una baja capacidad de compresión.

En función a los resultados obtenidos se estableció que el clorhidrato de propranolol es un PA que posee un tamaño de partícula pequeño (235 micras), deficientes propiedades de flujo (28,46 %IC) y una baja capacidad de compresión. Para resolver el problema tecnológico que se presenta al tratar de comprimir un ingrediente activo con las características anteriores, es necesario utilizar el método la granulación húmeda como método de manufactura.

4.4 SELECCIÓN DE LAS VARIABLES DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES DE FORMULACIÓN, PROCESO Y ASIGNACIÓN DEL PERSONAL DURANTE LA PRODUCCIÓN DE LAS TABLETAS COMPRIMIDAS DE CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL

Las variables que fueron seleccionadas en función a las fases de la investigación se presentan a continuación.

4.4.1. Variables independientes de la fase exploratoria: En el diagrama de flujo del proceso de elaboración de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol se muestran los factores críticos (figura 26).



F
A
C
T
O
R
E
S
C
R
I
T
I
C
O
S

Figura 26. Diagrama de flujo de las operaciones unitarias involucradas en la fabricación de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol

En función al diagrama de flujo se seleccionaron las siguientes variables independientes de proceso y formulación.

X_1 = Cantidad de agente desintegrante (croscarmelosa sódica en % p/p).

X_2 = Cantidad de agente aglutinante (polivinilpirrolidona (PVP) en % p/p de base seca).

X_3 = Tiempo de mezclado sólido-líquido.

Estos factores fueron considerados críticos durante el proceso de manufactura de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol, ya que al aumentar o disminuir cada uno de ellos, se afectan directamente la uniformidad de peso, el espesor, la dureza, la friabilidad, el tiempo de desintegración y la velocidad de disolución.

Además, al ser estas variables continuas el número de combinaciones a investigar resultó ser elevado, requiriéndose de un diseño estadístico experimental que permitió seleccionar el número de experimentos y la combinaciones de dichas variables que generó la data experimental.

4.4.2. **Variables independientes de la segunda fase del procedimiento de optimización relacionado con la asignación de tareas a los operarios:** En función a las variables independientes seleccionadas en la fase exploratoria, se procedió a realizar la asignación de los operarios a cada una de estas.

Considerando que se trabajó a escala piloto con dos (2) operarios, se creó un esquema de asignación (ver figura 27), con el cual se garantizó que la cantidad de agente desintegrante (X_1), la cantidad de agente aglutinante (X_2) y el tiempo de mezclado sólido-líquido (X_3) (tareas), serían realizados por un operario (agente) y que estos podrían realizar más de una tarea.

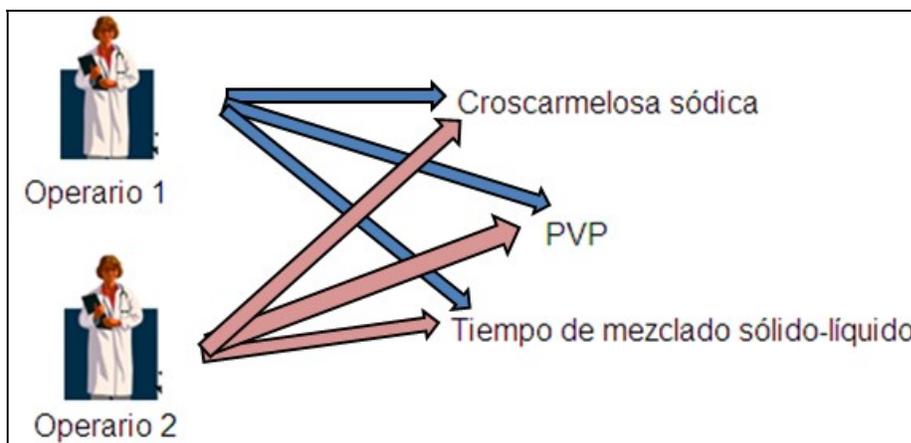


Figura 27. Problema de asignación de los operarios a los trabajos involucrados en fabricación de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol

De acuerdo al esquema planteado se obtuvieron las siguientes variables independientes:

X_{11} = El operario 1 trabaje con la cantidad de agente desintegrante (croscarmelosa sódica).

X_{21} = El operario 2 trabaje con la cantidad de agente desintegrante (croscarmelosa sódica).

X_{12} = El operario 1 trabaje con la cantidad de PVP.

X_{22} = El operario 2 trabaje con la cantidad de PVP.

X_{13} = El operario 1 trabaje con el tiempo de mezclado sólido-líquido.

X_{23} = El operario 2 trabaje con el tiempo de mezclado sólido-líquido.

Se consideró que los operarios al trabajar con la cantidad de agente desintegrante, emplearon la mitad del tiempo al incorporar el 50% intragránulo y la otra mitad de dicho tiempo al mezclar el 50% extragránulo. Los resultados de estos se presentan como un tiempo global.

En ambas fases del procedimiento de optimización las variables dependientes que fueron seleccionadas representaron las siguientes propiedades de la FF.

4.4.3 Variables Dependientes

Y_1 = La uniformidad de peso.

Y_2 = El espesor.

Y_3 = La dureza.

Y_4 = El porcentaje de friabilidad.

Y_5 = El tiempo de desintegración.

Y_6 = La velocidad de disolución.

4.5 DECODIFICACIÓN DEL DISEÑO ESTADÍSTICO EXPERIMENTAL CENTRAL COMPUESTO

La decodificación se trabajó por límites y experimental previo, a continuación se presentan los resultados obtenidos.

4.5.1 **Decodificación por límites**: Con el fin de lograr la decodificación se establecieron los siguientes límites deseados de cada una de las variables independientes:

X_1 = Cantidad de agente desintegrante (croscarmelosa sódica)
= 0,25 – 2 % p/p.

X_2 = Cantidad de agente aglutinante (PVP) = 0,5 -5 % p/p en base seca.

X_3 =Tiempo de mezclado sólido-líquido = 5 – 9 minutos.

Seguidamente se procedió a realizar la decodificación empleando la ecuación 1, donde se fijaron como valores de $\pm\alpha$ a los límites extremos de cada una de las variables independientes (X_1 , X_2 y X_3). Para ello fue necesario establecer las siguientes distancias de manera arbitraria:

X_1 = Cantidad de agente desintegrante (croscarmelosa sódica)
= 0,25 % p/p.

X_2 = Cantidad de agente aglutinante (PVP)= 0,3 % p/p en base seca.

X_3 =Tiempo de mezclado sólido-líquido = 1 minuto.

Luego, se calculó el valor del centroide para cada una de las variables independientes (X_1 , X_2 y X_3) y se estableció el promedio entre ellos. Los resultados de dichos centroides fueron:

X_1 = Cantidad de agente desintegrante (croscarmelosa sódica)
= 1,125 % p/p.

X_2 = Cantidad de agente aglutinante (PVP) = 2,75 % p/p.

X_3 =Tiempo de mezclado sólido-líquido = 7 minutos.

En función al valor de los centroides y las distancias fijadas se logró la decodificación que se presenta en la tabla XVI.

Tabla XVI. Decodificación del diseño central compuesto por el método de los límites

MUESTRAS	VALORES CODIFICADOS			VALORES DECODIFICADOS		
	X ₁ (Desintegrante)	X ₂ (Aglutinante)	X ₃ (Tiempo de mezclado S-L)	X ₁ (Desintegrante)	X ₂ (Aglutinante)	X ₃ (Tiempo de mezclado S-L)
1	-1	-1	-1	0,875	2,45	6
2	+1	-1	-1	1,375	2,45	6
3	-1	+1	-1	0,875	3,05	6
4	-1	-1	+1	0,875	2,45	8
5	+1	+1	-1	1,375	3,05	6
6	+1	-1	+1	1,375	2,45	8
7	-1	+1	+1	0,875	3,05	8
8	+1	+1	+1	1,375	3,05	8
9	-1,682	0	0	0,7045	2,75	7
10	+1,682	0	0	1,5455	2,75	7
11	0	-1,682	0	1,125	2,2454	7
12	0	+1,682	0	1,125	3,2546	7
13	0	0	-1,682	1,125	2,75	5,318
14	0	0	+1,682	1,125	2,75	8,682
15	0	0	0	1,125	2,75	7

4.5.2 **Decodificación por experimental previo**: El experimental previo se inició con la determinación de la concentración de la dispersión de PVP en agua destilada y la velocidad de mezclado sólido-líquido. Los resultados de la uniformidad de peso, del espesor, la dureza, la friabilidad, el tiempo de desintegración y la velocidad de disolución de las tabletas comprimidas obtenidas de cuatro lotes se presentan en la tabla XVII.

Tabla XVII. Resultados de la determinación de la concentración de la dispersión de PVP y velocidad de mezclado sólido-líquido del experimental previo.

	LOTE 1 A			LOTE 2 A			LOTE 3 A			LOTE 4 A		
Uniformidad de peso (gramos) Y ₁	0,1615	0,1628	0,1627	0,1608	0,1618	0,1600	0,1627	0,1628	0,1629	0,1618	0,1660	0,1618
	Promedio		0,1623	Promedio		0,1609	Promedio		0,1628	Promedio		0,1632
	Desviación estándar		0,00072	Desviación estándar		0,00090	Desviación estándar		0,00014	Desviación estándar		0,0024
Espesor (Pulgadas) Y ₂	0,1805	0,1809	0,1810	0,1753	0,1747	0,1750	0,1963	0,1952	0,1959	0,1909	0,1912	0,1908
	Promedio		0,1808	Promedio		0,1750	Promedio		0,1958	Promedio		0,1909
	Desviación estándar		0,00026	Desviación estándar		0,0003	Desviación estándar		0,00056	Desviación estándar		0,00021
Dureza (KgF) Y ₃	6,6	6,5	6,35	9,2	9,05	9,2	5,4	5,25	5,4	5,9	5,7	5,45
	Promedio		6,4833	Promedio		9,15	Promedio		5,35	Promedio		5,6833
	Desviación estándar		0,1258	Desviación estándar		0,086	Desviación estándar		0,0866	Desviación estándar		0,2255
Friabilidad (%) Y ₄	2,9636	3,1307	3,2206	0,7142	0,7981	0,6109	3,3179	3,7262	3,1699	3,5814	3,0367	3,0833
	Promedio		3,1049	Promedio		0,7077	Promedio		3,4047	Promedio		3,2338
	Desviación estándar		0,1304	Desviación estándar		0,094	Desviación estándar		0,2880	Desviación estándar		0,3019
Tiempo de desintegración (segundos) Y ₅	21,17	21,17	19,5	30,67	30,67	30,50	9,67	9,67	9,83	11,17	11,50	11,33
	Promedio		20,6111	Promedio		30,6111	Promedio		9,7233	Promedio		11,3333
	Desviación estándar		0,9642	Desviación estándar		0,0963	Desviación estándar		0,0923	Desviación estándar		0,1550
Velocidad de disolución (%/30 minutos) Y ₆	91,19	92,24	91,36	91,04	90,97	91,06	94,53	93,83	94,31	90,15	90,34	90,62
	Promedio		91,5967	Promedio		91,0233	Promedio		94,2267	Promedio		90,37
	Desviación estándar		0,5636	Desviación estándar		0,0473	Desviación estándar		0,3592	Desviación estándar		0,2364

En la tabla XVII se observó que el segundo lote (2A) posee una friabilidad menor al 1%, además presentó la mayor dureza y el resto de las propiedades de las tabletas comprimidas de uniformidad de peso, el espesor, el tiempo de desintegración y la velocidad de disolución dentro de los límites deseados. Por ello se seleccionó este lote como el mejor y se fijó una concentración de la dispersión del agente aglutinante PVP del 10% p/p y una velocidad de mezclado sólido-líquido de 152 rpm.

Con estos resultados se procedió a realizar cuatro lotes por triplicado. A estos se les evaluó cada una de las propiedades de las tabletas comprimidas que se presentan en la tabla XVIII.

Tabla XVIII. Resultados de la determinación del valor del centroide del experimental previo

	LOTE 1 B			LOTE 2 B			LOTE 3 B			LOTE 4 B		
Uniformidad de peso (gramos) Y₁	0,1601	0,1606	0,1606	0,1624	0,1619	0,1621	0,1651	0,1634	0,1632	0,1535	0,1552	0,1557
	Promedio		0,1604	Promedio		0,1621	Promedio		0,1639	Promedio		0,1548
	Desviación estándar		0,00029	Desviación estándar		0,0002	Desviación estándar		0,0001	Desviación estándar		0,0011
Espesor (Pulgadas) Y₂	0,1688	0,1684	0,1677	0,1761	0,1766	0,1777	0,1855	0,1845	0,1864	0,1717	0,1705	0,1710
	Promedio		0,1683	Promedio		0,1766	Promedio		0,1855	Promedio		0,1711
	Desviación estándar		0,0005	Desviación estándar		0,00045	Desviación estándar		0,00095	Desviación estándar		0,0006
Dureza (KgF) Y₃	9	9	8,95	8,25	7,65	8,2	4,2	4,3	4,2	2,9	2,95	3
	Promedio		8,98	Promedio		8,03	Promedio		4,23	Promedio		2,95
	Desviación estándar		0,0289	Desviación estándar		0,3329	Desviación estándar		0,0577	Desviación estándar		0,05
Friabilidad (%) Y₄	0,2655	0,2946	0,2840	1,5610	1,6155	1,3439	5,4940	5,7271	5,1954	8,5187	10,1354	10,6419
	Promedio		0,2814	Promedio		1,5068	Promedio		5,4721	Promedio		9,7653
	Desviación estándar		0,0147	Desviación estándar		0,1437	Desviación estándar		0,2665	Desviación estándar		1,1089
Tiempo de desintegración (segundos) Y₄	30,67	30,33	31	24,67	25,17	25	8,833	8,33	8,5	6	5,5	5,8
	Promedio		30,67	Promedio		24,94	Promedio		8,55	Promedio		5,778
	Desviación estándar		0,333	Desviación estándar		9,2546	Desviación estándar		0,2546	Desviación estándar		0,2546
Velocidad de disolución (%/30 minutos) Y₅	92,57	92,11	92,62	91,13	92,36	91,96	90,73	90,86	90,57	91,67	91,47	91,46
	Promedio		92,43	Promedio		91,8167	Promedio		90,72	Promedio		91,5333
	Desviación estándar		0,2811	Desviación estándar		0,6274	Desviación estándar		0,1453	Desviación estándar		0,1185

A partir de estos resultados, se seleccionó el lote 1B como la mejor formulación, ya que presentó una menor friabilidad y una mayor dureza, además de presentar todas las propiedades de las tabletas obtenidas dentro de los rangos deseados. Por ello se establecieron los siguientes valores de centroides para cada una de las variables independientes (X_1 , X_2 y X_3):

X_1 = Cantidad de agente desintegrante (croscarmelosa sódica)= 0,5 % p/p.

X_2 = Cantidad de agente aglutinante (PVP)= 4,4 % p/p en base seca.

X_3 =Tiempo de Mezclado sólido-líquido = 7 minutos.

Luego, las distancias fijadas arbitrariamente fueron:

X_1 = Cantidad de agente desintegrante (croscarmelosa sódica)= 0,25 % p/p.

X_2 = Cantidad de agente aglutinante (PVP) = 0,3 % p/p en base seca.

X_3 =Tiempo de Mezclado sólido-líquido = 1 minuto.

En función al valor del centroide y las distancias fijadas se logró la decodificación que se presenta en la tabla XIX.

Tabla XIX. Decodificación del diseño central compuesto por el método del experimental previo

MUESTRAS	VALORES CODIFICADOS			VALORES DECODIFICADOS		
	X ₁ (Desintegrante)	X ₂ (Aglutinante)	X ₃ (Tiempo de mezclado S-L)	X ₁ (Desintegrante)	X ₂ (Aglutinante)	X ₃ (Tiempo de mezclado S-L)
1	-1	-1	-1	0,25	4,1	6
2	+1	-1	-1	0,75	4,1	6
3	-1	+1	-1	0,25	4,7	6
4	-1	-1	+1	0,25	4,1	8
5	+1	+1	-1	0,75	4,7	6
6	+1	-1	+1	0,75	4,1	8
7	-1	+1	+1	0,25	4,7	8
8	+1	+1	+1	0,75	4,7	8
9	-1,682	0	0	0,0795	4,4	7
10	+1,682	0	0	0,9205	4,4	7
11	0	-1,682	0	0,5	3,8954	7
12	0	+1,682	0	0,5	4,9046	7
13	0	0	-1,682	0,5	4,4	5,318
14	0	0	+1,682	0,5	4,4	8,682
15	0	0	0	0,5	4,4	7

Luego, de tener la decodificación del diseño central compuesto por dos métodos, se procedió a elaborar los quince (15) lotes por triplicados y a cada uno de ellos se les evaluó la uniformidad de peso (Y_1), el espesor (Y_2), la

dureza (Y_3), la friabilidad (Y_4), el tiempo de desintegración (Y_5) y la velocidad de disolución (Y_6). Los resultados obtenidos (ver tablas XX y XXI), tomaron en cuenta que se contaba con dos operarios para realizar los trabajos y a cada uno de ellos se les tomó el tiempo que se tardaban en realizarlo, utilizando la siguiente denominación:

θ_{11} = Tiempo que se demora el operario 1 en trabajar con la cantidad de croscarmelosa sódica (50% intragránulo y 50% extragránulo).

θ_{21} = Tiempo que se demora el operario 2 en trabajar con la cantidad de croscarmelosa sódica (50% intragránulo y 50% extragránulo).

θ_{12} = Tiempo que se demora el operario 1 en trabajar con la cantidad de PVP.

θ_{22} = Tiempo que se demora el operario 2 en trabajar con la cantidad de PVP.

θ_{13} = Tiempo que se demora el operario 1 en trabajar con el tiempo de mezclado sólido-líquido.

θ_{23} = Tiempo que se demora el operario 2 en trabajar con el tiempo de mezclado sólido-líquido.

Tabla XX. Evaluación de las propiedades de las tabletas comprimidas por el método de los límites.

LOTES	X ₁	X ₂	X ₃	Y ₁ (g)	Y ₂ (Pulg.)	Y ₃ (KgF)	Y ₄ (%)	Y ₅ (Seg.)	Y ₆ (% /30 min.)	θ ₁₁	θ ₁₂	θ ₁₃	θ ₂₁	θ ₂₂	θ ₂₃	
										(Minutos)						
1	C	0,875	2,45	6	0,1548	0,1702	3,6	6,94	15,63	92,06	10	5	4	4	9	10
	D				0,1573	0,1705	3,3	6,89	15,80	91,80	9	7	5	7	12	10
	E				0,1523	0,1702	3,6	6,91	15,69	91,93	10	6	3	9	10	10
								92,00								
								92,00								
								91,99								
Promedio					0,1548	0,1703	3,5	6,91	15,71	91,96	9,67	6	4	6,67	10,3	10
Desviación estándar					0,0025	0,00017	0,1732	0,025	0,086	0,09	0,58	1	1	2,52	1,53	0
2	C	1,375	2,45	6	0,1613	0,1701	4,15	8,20	22,34	91,68	12	8	4	6	10	10
	D				0,1624	0,1702	4,00	8,16	22,26	91,98	8	10	3	9	9	12
	E				0,1618	0,1702	4,26	8,00	22,30	92,00	11	9	5	9	11	9
								91,82								
								91,99								
								92,03								
Promedio					0,1618	0,1702	4,1367	8,12	22,30	91,917	10,3	9	4	8	10	10,3
Desviación estándar					0,00055	0,00005	0,1305	0,1058	0,040	0,1375	2,08	1	1	1,73	1	1,53
3	C	0,875	3,05	6	0,1648	0,1710	3,00	8,86	17,21	90,24	10	5	4	10	10	10
	D				0,1642	0,1709	3,25	9,02	17,05	90,28	12	6	4	6	11	9
	E				0,1638	0,1706	2,75	8,81	17,16	90,38	9	4	4	6	9	10
								90,05								
								90,68								
								90,32								
Promedio					0,1643	0,1708	3,00	8,897	17,14	90,325	10,3	5	4	7,33	10	9,67
Desviación estándar					0,0005	0,00021	0,25	0,1097	0,082	0,206	1,53	1	0	2,31	1	0,58

LOTES	X ₁	X ₂	X ₃	Y ₁ (g)	Y ₂ (Pulg.)	Y ₃ (KgF)	Y ₄ (%)	Y ₅ (Seg.)	Y ₆ (% /30 min.)	θ ₁₁	θ ₁₂	θ ₁₃	θ ₂₁	θ ₂₂	θ ₂₃	
										(Minutos)						
4	C	0,875	2,45	8	0,1634	0,1710	4,98	5,62	17,18	91,23	11	6	4	4	9	10
	D				0,1648	0,1708	5,03	5,38	17,06	90,99	11	8	5	6	9	10
	E				0,1640	0,1710	4,92	5,34	17,21	90,87	9	5	4	3	13	10
							91,12									
							91,10									
										91,15						
Promedio					0,1641	0,1709	4,98	5,45	17,15	91,076	10,3	6,3	4,33	4,33	10,3	10
Desviación estándar					0,0007	0,00011	0,055	0,1514	0,079	0,1277	1,15	1,5	0,58	1,53	2,31	0
5	C	1,375	3,05	6	0,1694	0,1711	5,10	6,68	17,54	91,12	9	7	3	4	10	11
	D				0,1701	0,1711	5,12	6,31	17,83	91,24	8	8	5	3	10	9
	E				0,1696	0,1710	5,16	6,49	17,65	91,03	12	7	5	6	10	9
							91,20									
							90,99									
										91,06						
Promedio					0,1697	0,1711	5,1267	6,4993	17,673	91,106	9,67	7,3	4,33	4,33	10	9,67
Desviación estándar					0,00036	0,00005	0,0305	0,1850	0,1464	0,098	2,08	0,5	1,15	1,53	0	1,15
6	C	1,375	2,45	8	0,1658	0,1708	7,23	2,26	18,15	91,43	10	8	4	6	9	9
	D				0,1679	0,1708	7,00	2,28	18,29	91,52	10	8	6	8	11	10
	E				0,1646	0,1708	7,21	2,31	18,10	91,39	10	9	3	5	9	10
							91,45									
							91,40									
										91,38						
Promedio					0,1661	0,1708	7,1467	2,2833	18,18	91,428	10	8,3	4,33	6,33	9,67	9,67
Desviación estándar					0,00167	0,0000	0,1274	0,0252	0,0984	0,0519	0	0,5	1,53	1,53	1,15	0,58

LOTES	X ₁	X ₂	X ₃	Y ₁ (g)	Y ₂ (Pulg.)	Y ₃ (KgF)	Y ₄ (%)	Y ₅ (Seg.)	Y ₆ (% /30 min.)	θ ₁₁	θ ₁₂	θ ₁₃	θ ₂₁	θ ₂₂	θ ₂₃	
										(Minutos)						
7	C	0,875	3,05	8	0,1636	0,1710	4,36	6,05	16,99	90,89	9	8	3	6	9	10
	D				0,1638	0,1712	4,39	6,15	17,02	90,92	8	6	4	5	9	10
	E				0,1639	0,1712	4,28	6,12	17,00	90,90	12	9	4	8	11	10
							90,94									
							90,85									
						90,91										
Promedio					0,1637	0,1711	4,3433	6,1067	17,003	90,902	9,67	7,6	3,67	6,33	9,67	10
Desviación estándar					0,00015	0,00011	0,0568	0,0513	0,0153	0,0306	2,08	1,5	0,58	1,53	1,15	0
8	C	1.375	3,05	8	0,1614	0,1708	5,76	4,82	17,11	91,28	9	6	4	8	10	11
	D				0,1618	0,1710	5,84	4,91	17,04	91,30	12	7	4	9	10	9
	E				0,1616	0,1710	5,80	4,98	17,10	91,26	10	5	4	8	9	9
							91,35									
							91,19									
						91,29										
Promedio					0,1616	0,1709	5,8	4,9033	17,083	91,278	10,3	6	4	8,33	9,67	9,67
Desviación estándar					0,0002	0,00011	0,040	0,0802	0,0379	0,0527	1,53	1	0	0,58	0,58	1,15
9	C	0,704	2,75	7	0,1700	0,1712	3,69	8,10	16,09	90,83	9	6	4	10	10	10
	D				0,1705	0,1711	3,80	8,06	16,23	90,98	8	5	3	9	11	8
	E				0,1694	0,1711	3,76	8,13	16,31	91,03	11	6	4	11	8	12
							91,06									
							90,89									
						90,96										
Promedio					0,1699	0,1711	3,75	8,0967	16,210	90,958	9,33	5,6	3,67	10	9,67	10
Desviación estándar					0,00055	0,00005	0,0557	0,0351	0,1113	0,0861	1,53	0,5	0,58	1	1,53	2

LOTES	X ₁	X ₂	X ₃	Y ₁ (g)	Y ₂ (Pulg.)	Y ₃ (KgF)	Y ₄ (%)	Y ₅ (Seg.)	Y ₆ (% /30 min.)	θ ₁₁	θ ₁₂	θ ₁₃	θ ₂₁	θ ₂₂	θ ₂₃	
										(Minutos)						
10	C	1,545 5	2,75	7	0,1648	0,1710	4,76	6,07	17,10	90,83	9	6	4	5	10	10
	D				0,1641	0,1712	4,82	6,11	17,15	90,98	9	6	4	6	9	10
	E				0,1639	0,1711	5,03	6,04	17,14	91,03	11	5	3	6	11	10
					91,06											
					90,89											
90,96																
Promedio					0,1643	0,1711	4,87	6,0733	17,13	90,958	9,67	5,6	3,67	5,67	10	10
Desviación estándar					0,00047	0,0001	0,1417	0,0351	0,0264	0,0861	1,15	0,5	0,58	0,58	1	0
11	C	1,125	2,255 4	7	0,1596	0,1708	4,28	6,46	17,32	91,36	11	6	2	7	9	10
	D				0,1581	0,1708	4,19	6,33	17,46	91,30	9	8	5	6	9	10
	E				0,1600	0,1710	4,21	6,37	17,42	91,28	11	8	4	8	11	9
					91,33											
					91,25											
91,41																
Promedio					0,1592	0,1709	4,2267	6,3867	17,40	91,322	10,3	7,3	3,67	7	9,67	9,67
Desviación estándar					0,0010	0,00011	0,0473	0,0665	0,0721	0,0577	1,15	1,2	1,53	1	1,15	0,58
12	C	1,125	3,254 6	7	0,1573	0,1711	4,50	6,21	18,32	90,99	10	9	4	5	10	9
	D				0,1582	0,1710	4,62	6,17	18,24	91,12	10	8	4	6	10	9
	E				0,1588	0,1710	4,58	6,16	18,33	91,05	10	6	5	4	10	12
					91,03											
					91,10											
91,08																
Promedio					0,1581	0,1710	4,57	6,18	18,297	91,062	10	7,6	4,33	5	10	10
Desviación estándar					0,00075	0,00005	0,0611	0,026	0,049	0,0479	0	1,5	0,58	1	0	1,73

LOTES		X ₁	X ₂	X ₃	Y ₁ (g)	Y ₂ (Pulg.)	Y ₃ (KgF)	Y ₄ (%)	Y ₅ (Seg.)	Y ₆ (% /30 min.)	θ ₁₁	θ ₁₂	θ ₁₃	θ ₂₁	θ ₂₂	θ ₂₃
											(Minutos)					
13	C	1,125	2,75	5,3 18	0,1590	0,1708	3,98	8,53	15,90	90,84	9	8	4	5	9	10
	D				0,1577	0,1708	4,12	8,47	15,86	91,02	11	6	4	6	10	10
	E				0,1592	0,1710	4,15	8,50	16,16	90,98	9	9	4	4	10	9
					90,84											
					91,16											
90,73																
Promedio					0,1586	0,1708	4,0833	8,5	15,973	90,928	9,67	7,6	4	5	9,67	9,67
Desviación estándar					0,00081	0,00011	0,0907	0,03	0,1629	0,1547	1,15	1,5	0	1	0,58	0,58
14	C	1,125	2,75	8,6 82	0,1665	0,1710	5,79	6,25	16,16	91,05	10	7	4	8	12	10
	D				0,1689	0,1708	5,92	6,18	16,03	91,14	10	6	3	9	9	10
	E				0,1652	0,1710	5,86	6,20	15,99	90,86	11	6	4	9	8	10
					91,16											
					91,13											
91,20																
Promedio					0,1668	0,1709	5,8567	6,21	16,06	91,09	10,3	6,3	3,67	8,67	9,67	10
Desviación estándar					0,0018	0,00011	0,0651	0,0361	0,0888	0,1229	0,58	0,5	0,58	0,58	2,08	0
15	C	1,125	2,75	7	0,1643	0,1711	5,64	6,16	15,99	91,14	8	5	5	6	11	9
	D				0,1657	0,1710	5,69	6,09	16,04	91,18	11	5	3	6	10	10
	E				0,1642	0,1710	5,51	6,14	15,96	91,06	12	5	4	7	10	10
					90,94											
					91,15											
90,98																
Promedio					0,1647	0,1710	5,6133	6,13	15,997	91,075	10,3	5	4	6,33	10,3	9,67
Desviación estándar					0,0008	0,00005	0,0929	0,0361	0,0404	0,0983	2,08	0	1	0,58	0,58	0,58
VALORES ESTABLECIDOS					0,148- 0,172	0,1646 – 0,1820	7 - 13	< 1	< 1800	90 – 110						

Tabla XXI. Evaluación de las propiedades de las tabletas comprimidas por experimental previo.

Lotes	X ₁	X ₂	X ₃	Y ₁ (g)	Y ₂ (Pulg.)	Y ₃ (KgF)	Y ₄ (%)	Y ₅ (Seg.)	Y ₆ (% /30 min.)	θ ₁₁	θ ₁₂	θ ₁₃	θ ₂₁	θ ₂₂	θ ₂₃	
										(Minutos)						
1	F	0,25	4,1	6	0,1547	0,1700	7,7	1,91	24,17	92,45	10	6	4	6	10	12
	G				0,1538	0,1715	7,7	1,878	23	92,26	10	7	3	6	10	8
	H				0,1541	0,1715	7,8	1,93	23,83	92,32	10	5	5	5	9	9
					92,30											
					92,28											
					92,31											
Promedio					0,1542	0,1715	7,73	1,91	23,67	92,32	10	6	4	5,6	9,67	9,67
Desviación estándar					0,00046	0,00005	0,058	0,027	0,609	0,0672	0	1	1	0,5	0,58	2,08
2	F	0,75	4,1	6	0,1622	0,1706	7	1,711	21,33	91,75	9	7	4	9	10	10
	G				0,1623	0,1704	7,33	1,6997	21,67	91,72	9	8	4	10	9	10
	H				0,1624	0,1700	7,2	1,71	21,50	91,85	11	7	4	9	10	10
					91,64											
					91,82											
					91,80											
Promedio					0,1623	0,1703	7,18	1,71	21,50	91,76	9,7	7,3	4	9,3	9,67	10
Desviación estándar					0,00009	0,0003	0,1677	0,0074	0,1700	0,0716	1,2	0,58	0	0,58	0,58	0
3	F	0,25	4,7	6	0,1568	0,1713	8,2	0,95	26	91,85	12	6	3	5	9	12
	G				0,1549	0,1716	7,4	0,99	27	91,92	10	6	4	4	12	10
	H				0,1541	0,1714	7,4	0,97	27	91,87	7	8	5	4	10	8
					91,97											
					92,0											
					91,88											
Promedio					0,1526	0,1714	7,67	0,97	26,67	91,92	9,67	6,67	4	4,33	10,3	10
Desviación estándar					0,0014	0,00015	0,4619	0,02	0,5774	0,0596	2,52	1,15	1	0,58	1,53	2

Lotes	X ₁	X ₂	X ₃	Y ₁ (g)	Y ₂ (Pulg.)	Y ₃ (KgF)	Y ₄ (%)	Y ₅ (Seg.)	Y ₆ (% /30 min.)	θ ₁₁	θ ₁₂	θ ₁₃	θ ₂₁	θ ₂₂	θ ₂₃	
										(Minutos)						
4	F	0,25	4,1	8	0,1605	0,1650	9,3	1,09	30,67	91,26	10	9	3	8	10	11
	G				0,1660	0,1643	8,8	1,09	30,50	91,12	9	9	5	7	10	9
	H				0,1605	0,1646	9,2	1,07	30,17	91,33	10	8	5	9	10	10
								91,18								
								91,29								
							91,26									
Promedio					0,1623	0,1646	9,1	1,085	30,44	91,24	9,67	8,67	4,3	8	10	10
Desviación estándar					0,0032	0,00035	0,2645	0,0094	0,2546	0,0077	0,58	0,58	1,1	1	0	1
5	F	0,75	4,7	6	0,1565	0,1660	7,1	0,75	22,5	92,15	11	7	3	10	10	10
	G				0,1574	0,1657	7,2	0,79	22	92,33	9	8	5	9	9	10
	H				0,1577	0,1660	7	0,76	22,33	92,04	9	8	3	9	11	10
								91,99								
								92,42								
							92,26									
Promedio					0,1572	0,1659	7,1	0,77	22,28	92,20	9,67	7,67	3,6	9,33	10	10
Desviación estándar					0,00062	0,00017	0,1000	0,021	0,2546	0,1679	1,15	0,58	1,1	0,58	1	1
6	F	0,75	4,1	8	0,1641	0,1941	3,5	1,931	6,33	93,10	10	5	3	10	10	10
	G				0,1638	0,1939	3,6	1,90	6	93,16	10	5	4	9	11	10
	H				0,1636	0,1943	3,4	1,92	6	93,15	10	7	3	9	8	10
								92,89								
								93,00								
							93,02									
Promedio					0,1638	0,1941	3,5	1,92	6,11	93,05	10	5,67	3,3	9,33	9,67	10
Desviación estándar					0,0002	0,0002	0,1000	0,0153	40,5	0,1035	0	1,15	0,5	0,58	1,53	0

Lotes	X ₁	X ₂	X ₃	Y ₁ (g)	Y ₂ (Pulg.)	Y ₃ (KgF)	Y ₄ (%)	Y ₅ (Seg.)	Y ₆ (% /30 min.)	θ ₁₁	θ ₁₂	θ ₁₃	θ ₂₁	θ ₂₂	θ ₂₃	
										(Minutos)						
7	F	0,25	4,7	8	0,1644	0,1649	12,15	0,4101	40,67	91,48	9	6	4	8	10	10
	G				0,1636	0,1646	12,3	0,4027	40,5	91,35	10	5	5	8	9	10
	H				0,1640	0,1640	12,3	0,4188	40,556	91,54	12	5	4	9	11	9
							91,48									
							91,63									
						91,42										
Promedio					0,1640	0,1645	12,25	0,4105	41	91,48	10,3	5,33	4,3	8,33	10	9,6
Desviación estándar					0,00036	0,00046	0,0866	0,0081	0,0962	0,0965	1,53	0,58	0,5	0,58	1	0,58
8	F	0,75	4,7	8	0,1608	0,1633	12,65	0,1317	41	91,96	10	8	4	6	8	10
	G				0,1605	0,1634	12,55	0,1303	41	91,99	10	8	3	5	11	10
	H				0,1606	0,1636	12,70	0,1392	41	92,08	10	9	5	6	11	9
							92,12									
							91,84									
						91,94										
Promedio					0,1606	0,1634	12,633	0,1356	41	91,99	10	8,33	4	5,67	10	9,67
Desviación estándar					0,00014	0,00015	0,0763	0,0047	0	0,1009	0	0,58	1	0,58	1,73	0,58
9	F	0,079	4,4	7	0,1568	0,1697	10,6	0,9945	42,67	92,07	11	6	3	4	10	10
	G				0,1567	0,1696	10,4	0,9881	42,83	92,03	9	6	5	4	9	10
	H				0,1553	0,1695	10,6	0,9997	42,50	91,97	9	8	5	6	11	10
							92,16									
							92,09									
						92,06										
Promedio					0,1563	0,1696	10,53	0,9941	42,667	92,06	9,67	6,67	4,3	4,67	10	10
Desviación estándar					0,00086	0,0001	0,1155	0,0058	0,1667	0,063	1,15	1,15	1,1	1,15	1	0

Lotes	X ₁	X ₂	X ₃	Y ₁ (g)	Y ₂ (Pulg.)	Y ₃ (KgF)	Y ₄ (%)	Y ₅ (Seg.)	Y ₆ (% /30 min.)	θ ₁₁	θ ₁₂	θ ₁₃	θ ₂₁	θ ₂₂	θ ₂₃	
										(Minutos)						
10	F	0,920 5	4,4	7	0,1588	0,1996	12,3	0,2635	34,5	91,64	10	6	4	6	10	10
	G				0,1577	0,1993	12,4	0,2637	34,17	91,53	9	7	4	6	9	10
	H				0,1567	0,1994	12,3	0,2645	34,17	91,78	11	7	4	5	11	10
							91,29									
							91,70									
Promedio					0,1578	0,1995	12,33	0,2639	34,278	91,59	10	6,67	4	5,67	10	10
Desviación estándar					0,0001	0,00015	0,0577	0,0005	0,1925	0,1704	1	0,58	0	0,58	1	0
11	F	0,5	3,895 4	7	0,1577	0,1765	9,5	1,072	30,83	92,23	10	10	4	11	10	10
	G				0,1557	0,1767	9,75	1,078	31,167	92,15	10	8	3	10	8	10
	H				0,1576	0,1764	9,7	1,087	29,67	92,41	10	9	4	10	11	9
							92,28									
							92,17									
Promedio					0,1570	0,1766	9,65	1,079	30,222	92,24	10	9	3,6	10,3	9,67	9,67
Desviación estándar					0,0011	0,00015	0,1329	0,0077	0,5853	0,0960	0	1	0,5	0,58	1,53	0,58
12	F	0,5	4,904 6	7	0,1632	0,1656	12,15	0,4122	44,5	91,74	9	9	3	5	9	10
	G				0,1625	0,1652	12,1	0,4137	44,33	91,87	9	8	3	7	9	10
	H				0,1630	0,1656	12,1	0,4199	44,67	91,83	11	8	5	8	11	10
							91,52									
							91,76									
Promedio					0,1629	0,1655	12,12	0,4153	44,5	91,74	9,67	8,33	3,6	6,67	9,67	10
Desviación estándar					0,0003	0,0002	0,0289	0,0041	0,1667	0,1216	1,15	0,58	1,1	1,53	1,15	0

Lotes	X ₁	X ₂	X ₃	Y ₁ (g)	Y ₂ (Pulg.)	Y ₃ (KgF)	Y ₄ (%)	Y ₅ (Seg.)	Y ₆ (% /30 min.)	θ ₁₁	θ ₁₂	θ ₁₃	θ ₂₁	θ ₂₂	θ ₂₃	
										(Minutos)						
13	F	0,5	4,4	5,318	0,1618	0,1636	13	0,1075	44,5	91,05	11	6	4	9	10	9
	G				0,1621	0,1616	13,1	0,1074	44,67	91,01	8	8	5	6	9	11
	H				0,1617	0,1626	12,90	0,1067	44	91,00	10	7	4	7	10	10
										91,15						
										91,10						
91,06																
Promedio					0,1619	0,1626	13	0,1072	44,389	91,06	9,67	7	4,3	7,33	9,67	10
Desviación estándar					0,0002	0,0010	0,1000	0,0004	0,3469	0,5630	1,53	1	0,5	1,53	0,58	1
14	F	0,5	4,4	8,682	0,1547	0,1929	4,65	2,06	9,667	92,88	9	5	4	6	11	10
	G				0,1548	0,1926	4,7	2,00	9	92,93	9	7	3	6	9	10
	H				0,1555	0,1927	4,7	1,99	8,67	92,91	11	7	5	5	10	9
										92,86						
										92,89						
92,75																
Promedio					0,1550	0,1927	4,68	2,01	9,111	92,87	9,67	6,33	4	5,67	10	9,67
Desviación estándar					0,00045	0,00015	0,0289	0,038	0,5092	0,064	1,15	1,15	1	0,58	1	0,58
15	F	0,5	4,4	7	0,1629	0,1679	11,1	0,5513	31,67	91,96	10	8	3	8	10	9
	G				0,1639	0,1679	11	0,5487	31,50	91,87	10	7	4	6	9	9
	H				0,1638	0,1684	11,05	0,5438	32,50	92,03	9	9	4	8	10	11
										91,95						
										91,89						
92,01																
Promedio					0,1635	0,1681	11,05	0,5479	31,889	91,95	9,67	8	3,6	7,33	9,67	9,67
Desviación estándar					0,0005	0,00029	0,05	0,0038	0,5357	0,0634	0,58	1	0,5	1,15	0,58	1,15
VALORES ESTABLECIDOS					0,148-0,172	0,1646 – 1820	7 - 13	< 1	< 1800	90 – 110						

Luego de evaluar los 15 lotes establecidos por los dos métodos anteriormente planteados, se observó que:

- ✓ La decodificación por límites generó los valores deseados de la uniformidad de peso (Y_1), del espesor (Y_2), el tiempo de desintegración (Y_5) y la velocidad de disolución (Y_6) de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol, sin embargo, la dureza (Y_3) y la friabilidad (Y_4) no se encuentran dentro de dichos límites.

- ✓ La decodificación del diseño central compuesto de tres factores empleando el experimental previo generó todas las propiedades de las tabletas comprimidas (la uniformidad de peso (Y_1), el espesor (Y_2), la dureza (Y_3), la friabilidad (Y_4), el tiempo de desintegración (Y_5) y la velocidad de disolución (Y_6)) dentro de los límites previamente establecidos.

- ✓ El tiempo empleado en ambos métodos por los dos operarios para trabajar con la cantidad de croscarmelosa sódica (X_1), la cantidad de PVP (X_2) y el tiempo de mezclado sólido-líquido (X_3) oscilaron entre:

❖ Θ_{11} = 10 minutos.

❖ Θ_{12} = 5 – 9 minutos.

❖ Θ_{13} = 4 minutos.

❖ Θ_{21} = 4 – 10 minutos.

❖ $\Theta_{22} = 10$ minutos.

❖ $\Theta_{23} = 10$ minutos.

La decodificación del diseño estadístico empleando el experimental previo permitió obtener los valores deseado en todas las propiedades de la FF, ya que inició con un valor del centroide que representó la mejor formulación de dicho experimento. Sobre este se precisó la búsqueda de la combinación de cada una de las variables independientes (X_1 , X_2 y X_3), que generaron los valores deseados en las dependientes (Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 y Y_6). Por el contrario el método de los límites evaluó todo el rango de los factores sin precisar cuál fue la mejor zona de búsqueda, por ello encontrar la solución se podía lograr pero no se garantizaba.

Basados en estos resultados se seleccionó el método del experimental previo para realizar la decodificación y se recomienda que sea empleado en la aplicación de los diseños estadísticos experimentales, utilizados en los procesos de formulación y en la selección de valores de las variables críticas para la fabricación de diversas formas farmacéuticas.

Adicionalmente, se observó en relación al comportamiento de las diferentes propiedades de las tabletas que a mayor peso (Y_1) de las tabletas comprimidas, mayor fue la dureza (Y_3) y el tiempo de desintegración (Y_5), pero menor fue el espesor (Y_2), la friabilidad (Y_4) y la velocidad de disolución (Y_6). En función a estos resultados se pudo inferir que el proceso de granulación húmeda permitió

obtener gránulos con buenas propiedades de flujo, ya que pasaron rápidamente desde la tolva de alimentación hacia la matriz de la tableteadora, permitiendo que entraran una mayor cantidad de estos, aumentando así el peso de las tabletas comprimidas.

De igual forma se infirió que los granulados al tener buenas propiedades de flujo y un mayor tamaño de partícula (ver tabla XXII), crearon dentro de la matriz empaques cerrados, formando uniones entre los gránulos, lo cual se tradujo en un aumento de la dureza, una disminución de la friabilidad y del espesor de las tabletas. En consecuencia se generaron mayores tiempos de desintegración y una baja velocidad de disolución.

Tabla XXII. Tamaños de partículas y propiedades de flujo

Lotes		Tamaño de partículas (μ)		Índice de compresibilidad (%IC)	
		Decodificación por límites	Decodificación por experimental previo	Decodificación por límites	Decodificación por experimental previo
1	C/F	25,32	17,26	260	420
	D/G	26,12	18,34	270	400
	E/H	25,96	17,60	270	430
Promedio		25,8	17,73	266,67	416,67
Desviación estándar		0,4233	0,5522	5,7735	15,2752

Lotes		Tamaño de partículas (μ)		Índice de compresibilidad (%IC)	
		Decodificación por límites	Decodificación por experimental previo	Decodificación por límites	Decodificación por experimental previo
2	C/F	23,46	18,03	290	390
	D/G	23,84	17,91	280	410
	E/H	24,51	18,29	280	400
Promedio		23,94	18,080	283,33	400
Desviación estándar		0,5316	0,1942	5,7735	10
3	C/F	25,91	16,84	250	430
	D/G	26,68	17,20	250	410
	E/H	26,84	16,39	260	430
Promedio		26,47	16,81	253,33	423,33
Desviación estándar		0,4972	0,4058	5,7735	11,5470
4	C/F	23,03	14,24	310	460
	D/G	21,32	15,39	300	450
	E/H	21,96	15,16	330	450
Promedio		21,4367	14,93	313,33	453,33
Desviación estándar		0,4758	0,6085	15,2752	5,7735
5	C/F	21,31	19,60	360	410
	D/G	20,64	18,98	380	410
	E/H	20,55	20,03	360	410
Promedio		20,83	19,54	366,67	410
Desviación estándar		0,4152	0,5278	11,5470	0

Lotes		Tamaño de partículas (μ)		Índice de compresibilidad (%IC)	
		Decodificación por límites	Decodificación por experimental previo	Decodificación por límites	Decodificación por experimental previo
6	C/F	18,15	22,76	420	300
	D/G	18,75	23,24	460	280
	E/H	18,06	23,35	440	290
Promedio		18,32	23,11	440	290
Desviación estándar		0,375	0,3137	20	10
7	C/F	24,30	10,03	280	560
	D/G	22,16	10,26	300	550
	E/H	25,05	9,78	290	550
Promedio		23,84	10,02	290	553,33
Desviación estándar		1,4996	0,2400	10	5,7735
8	C/F	22,51	9,29	330	530
	D/G	21,46	9,93	350	550
	E/H	21,73	8,82	355	540
Promedio		21,90	9,35	345	540
Desviación estándar		0,5452	0,5571	13,2287	10
9	C/F	24,84	11,56	270	500
	D/G	25,13	11,64	260	490
	E/H	25,09	12,28	290	510
Promedio		25,02	11,83	273,3	500
Desviación estándar		0,572	0,3946	15,2753	10

Lotes		Tamaño de partículas (μ)		Índice de compresibilidad (%IC)	
		Decodificación por límites	Decodificación por experimental previo	Decodificación por límites	Decodificación por experimental previo
10	C/F	19,66	8,64	290	570
	D/G	19,41	9,15	260	560
	E/H	20,18	9,67	300	560
Promedio		19,75	9,15	283,33	563,33
Desviación estándar		0,3928	0,515	20,8166	5,7735
12	C/F	20,25	6,92	280	570
	D/G	19,83	7,08	290	590
	E/H	21,02	6,54	280	580
Promedio		20,37	6,85	283,33	580
Desviación estándar		0,6035	0,2773	5,7735	10
13	C/F	23,13	6,77	370	560
	D/G	22,67	6,65	370	570
	E/H	22,88	5,43	350	580
Promedio		22,89	6,283	363,33	570
Desviación estándar		0,2303	0,7414	11,5470	10
14	C/F	21,00	22,33	370	380
	D/G	21,73	23,58	390	370
	E/H	19,46	23,79	345	380
Promedio		20,73	23,23	368,33	373,33
Desviación estándar		1,1558	0,7893	2,5462	11,547

Lotes		Tamaño de partículas (μ)		Índice de compresibilidad (%IC)	
		Decodificación por límites	Decodificación por experimental previo	Decodificación por límites	Decodificación por experimental previo
15	C/F	19,11	10,29	410	450
	D/G	18,86	11,86	380	480
	E/H	20,03	11,34	410	470
Promedio		19,34	11,16	400	466,67
Desviación estándar		0,6047	0,80	17,3205	15,2753

4.6 DESARROLLO DEL MODELO MATEMÁTICO QUE REPRESENTEN A CADA VARIABLE DEPENDIENTE EN FUNCIÓN A LAS INDEPENDIENTES DE FORMULACIÓN Y PROCESO DURANTE LA PRODUCCIÓN DE LAS TABLETAS COMPRIMIDAS DE CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL A ESCALA PILOTO

Se establecieron las ecuaciones matemáticas que representaron a las variables dependientes en función a las independientes de proceso y formulación a través del análisis de regresión múltiple. Para ello fue necesario seleccionar para cada variable dependiente ($Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5, Y_6$), la combinación de las independientes (X_1, X_2, X_3) que permitieron generar el mejor ajuste, medido con un R^2 mayor a un 44%.

Se introdujeron los resultados obtenidos en la evaluación de las propiedades de las tabletas comprimidas de los quince (15) lotes elaborados con el experimental previo, en el software llamado Statgraphics ® versión 15.1. Las ecuaciones matemáticas obtenidas se presentan en la tabla XXIII.

Estos resultados permiten afirmar que se logró establecer las ecuaciones matemáticas que representaron a cada variable dependiente, en función a las independientes que generaron un buen ajuste. Consiguiéndose el mejor para la ecuación que representa la friabilidad de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol.

Tabla XXIII. Ecuaciones matemáticas que representan a cada variable dependiente en función a las independientes

VARIABLES DEPENDIENTES	ECUACIÓN MATEMÁTICA	% R²
Uniformidad de peso (Y ₁)	$Y_1 = -5,41408 + 2,99815X_2 - 0,393335X_2^2 + 0,0566792X_2^2X_3 - 0,36693X_2X_3$ $0,518246X_3 + 0,518246X_3 + 0,0405342X_3^2 - 0,00926288X_3^2X_2$ <p style="text-align: center;">Ecuación 10</p>	61,9081
Espesor (Y ₂)	$Y_2 = 11,9198 - 5,27229X_2 + 0,585935X_2^2 - 0,089002X_2^2X_3 + 0,824193X_2X_3$ $- 1,88036X_3 + 0,0153177X_3^2 - 0,00370952X_3^2X_2$ <p style="text-align: center;">Ecuación 11</p>	44,7895
Dureza (Y ₃)	$Y_3 = -5703,15 + 2487,28X_2 - 271,946X_2^2 + 38,3138X_2^2X_3 - 368,539X_2X_3$ $+ 892,185X_3 - 12,548X_3^2 + 2,61085X_3^2X_2$ <p style="text-align: center;">Ecuación 12</p>	75,4642
Friabilidad (Y ₄)	$Y_4 = 1459,03 - 605,127X_2 + 62,4823X_2^2 - 8,79721X_2^2X_3 + 93,2635X_2X_3 - 242,16X_3$ $+ 5,24806X_3^2 - 1,14923X_3^2X_2$ <p style="text-align: center;">Ecuación 13</p>	83,6074
Tiempo de desintegración (Y ₅)	$Y_5 = 8024,64 - 320,164X_1 - 28399,1X_1^2 - 976,061X_1^3 + 13498,1X_1^2X_2 - 1522,3X_1^2X_2^2$ $- 64,9846X_1X_2 - 3635,41X_2 + 415,521X_2^2$ <p style="text-align: center;">Ecuación 14</p>	47,8778
Velocidad de disolución (Y ₆)	$Y_6 = 686,053 - 298,468X_2 + 37,0833X_2^2 - 5,20055X_2^2X_3 + 37,6037X_2X_3 - 64,9678X_3$ $- 2,53097X_3^2 + 0,587109X_3^2X_2$ <p style="text-align: center;">Ecuación 15</p>	45,9479

Luego, se procedió a desarrollar el modelo matemático, que se encuentra conformado por:

4.6.1 **Función objetivo**: Esta buscó minimizar la cantidad de los agentes desintegrante, aglutinante, y el tiempo de mezclado sólido-líquido, para ello se empleó el programa Statgraphics versión 15.1 ® con la opción de regresión lineal múltiple, obteniéndose la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned} \text{Minimizar} \quad & -256,174 + 555,376X_1 - 550,536X_1^2 + 0,120486X_1^2X_2 + 0,343527X_1^2X_3 \\ & - 119,719X_1X_2 - 4,54527X_1X_3 + 98,724X_2 - 8,58215X_2^2 - 0,231944X_2X_3 - \\ & 1,57393X_3 + 0,276894X_3^2 \end{aligned}$$

Ecuación 16. Función objetivo del modelo matemático de la primera fase de la investigación

Con la ecuación 16 se minimizó el tiempo total de todos los factores críticos seleccionados.

4.6.1.1 **Restricciones**: se emplearon las ecuaciones previamente generadas (Ecuaciones 10-15) para cada variable dependiente, obteniéndose:

$$\begin{aligned}
Y_1 &= -5,41408 + 2,99815X_2 - 0,393335X_2^2 + 0,0566792X_2^2X_3 - 0,36693X_2X_3 \\
&\quad 0,518246X_3 + 0,518246X_3 + 0,0405342X_3^2 - 0,00926288X_3^2X_2 \\
Y_2 &= 11,9198 - 5,27229X_2 + 0,585935X_2^2 - 0,089002X_2^2X_3 + 0,824193X_2X_3 \\
&\quad - 1,88036X_3 + 0,0153177X_3^2 - 0,00370952X_3^2X_2 \\
Y_3 &= -5703,15 + 2487,28X_2 - 271,946X_2^2 + 38,3138X_2^2X_3 - 368,539X_2X_3 \\
&\quad + 892,185X_3 - 12,548X_3^2 + 2,61085X_3^2X_2 \\
Y_4 &= 1459,03 - 605,127X_2 + 62,4823X_2^2 - 8,79721X_2^2X_3 + 93,2635X_2X_3 - 242,16X_3 \\
&\quad + 5,24806X_3^2 - 1,14923X_3^2X_2 \\
Y_5 &= 8024,64 - 320,164X_1 - 28399,1X_1^2 - 976,061X_1^3 + 13498,1X_1^2X_2 - 1522,3X_1^2X_2^2 \\
&\quad - 64,9846X_1X_2 - 3635,41X_2 + 415,521X_2^2 \\
Y_6 &= 686,053 - 298,468X_2 + 37,0833X_2^2 - 5,20055X_2^2X_3 + 37,6037X_2X_3 - 64,9678X_3 \\
&\quad - 2,53097X_3^2 + 0,587109X_3^2X_2
\end{aligned}$$

Adicionalmente se consideraron:

- ✓ Los rangos permitidos en la industria farmacéutica para la cantidad de los agentes desintegrante (X_1), aglutinante (X_2) y el tiempo de mezclado sólido-líquido deseado (X_3).

$$0,5 \leq X_1 \leq 2$$

$$0,5 \leq X_2 \leq 5$$

$$4 \leq X_3 \leq 10$$

Ecuación 17. Rangos permitidos de las variables independientes

- ✓ Los rangos establecidos para cada una de las variables independientes (la uniformidad de peso (Y_1), el espesor (Y_2), la dureza (Y_3), la friabilidad (Y_4), el tiempo de desintegración (Y_5) y velocidad de disolución (Y_6)).

$$\begin{aligned}0,148 &\leq Y_1 \leq 0,172 \\0,1646 &\leq Y_2 \leq 0,1820 \\7 &\leq Y_3 \leq 13 \\Y_4 &< 1 \\Y_5 &< 30 \\90 &\leq Y_6 \leq 110\end{aligned}$$

Ecuación 18. Rangos deseados de las variables dependientes

4.6.1.2 **Modelo matemático**: el modelo matemático se obtuvo al unir la función objetivo con las restricciones, este se presenta a continuación:

$$\begin{aligned}
\text{Minimizar} \quad & -256,174 + 555,376X_1 - 550,536X_1^2 + 0,120486X_1^2X_2 + 0,34327X_1^2X_3 \\
& -119,719X_1X_2 - 4,54527X_1X_3 + 98,724X_2 - 8,53215X_2^2 \\
& -0,231944X_2X_3 - 1,57393X_3 + 0,276894X_3^2 \\
\text{Sa :} \quad & Y_1 = -5,41408 + 2,99815X_2 - 0,393335X_2^2 + 0,0566792X_2^2X_3 \\
& -0,36693X_2X_3 + 0,518246X_3 + 0,518246X_3 + 0,0405342X_3^2 \\
& -0,00926288X_3^2X_2 \\
& Y_2 = 11,9198 - 5,27229X_2 + 0,585935X_2^2 - 0,089002X_2^2X_3 \\
& + 0,824193X_2X_3 - 1,88036X_3 + 0,0153177X_3^2 - 0,00370952X_3^2X_2 \\
& Y_3 = -5703,15 + 2487,28X_2 - 271,946X_2^2 + 38,3138X_2^2X_3 - 368,539X_2X_3 \\
& + 892,185X_3 - 12,548X_3^2 + 2,61085X_3^2X_2 \\
& Y_4 = 1459,03 - 605,127X_2 + 62,4823X_2^2 - 8,79721X_2^2X_3 + 93,2635X_2X_3 \\
& - 242,16X_3 + 5,24806X_3^2 - 1,14923X_3^2X_2 \\
& Y_5 = 8024,64 - 320,164X_1 - 28399,1X_1^2 - 976,061X_1^3 + 13498,1X_1^2X_2 \\
& - 1522,3X_1^2X_2^2 - 64,9846X_1X_2 - 3635,41X_2 + 415,521X_2^2 \\
& Y_6 = 686,053 - 298,468X_2 + 37,0833X_2^2 - 5,20055X_2^2X_3 + 37,6037X_2X_3 \\
& - 64,9678X_3 - 2,53097X_3^2 + 0,587109X_3^2X_2 \\
& 0,5 \leq X_1 \leq 2 \\
& 0,5 \leq X_2 \leq 5 \\
& 4 \leq X_3 \leq 10 \\
& 0,148 \leq Y_1 \leq 0,172 \\
& 0,1646 \leq Y_2 \leq 0,1820 \\
& 7 \leq Y_3 \leq 13 \\
& Y_4 < 1 \\
& Y_5 < 30 \\
& 90 \leq Y_6 \leq 110
\end{aligned}$$

Modelo matemático 15. Modelo matemático de fase exploratoria.

4.7 ELABORACIÓN DE LAS SUPERFICIES DE RESPUESTA Y LAS CURVAS DE CONTORNO QUE REPRESENTEN A CADA VARIABLE DEPENDIENTE EN FUNCIÓN A LAS INDEPENDIENTES DE FORMULACIÓN Y PROCESO DURANTE LA PRODUCCIÓN DE LAS TABLETAS COMPRIMIDAS DE CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL

Para construir las representaciones gráficas se utilizó el software Mathcad ® versión 14.0 y las ecuaciones matemáticas que representaron a cada variable dependiente (Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 y Y_6) en función a las independientes de proceso y formulación (X_1 , X_2 y X_3). Para ello se establecieron los siguientes rangos para cada una de las variables dependientes:

- ✓ Y_1 = La uniformidad de peso = 0,148 – 0,172 gramos.
- ✓ Y_2 = El espesor = 0,1646 – 0,1820 pulgadas.
- ✓ Y_3 = La dureza = 7 – 13 Kilogramos fuerza.
- ✓ Y_4 = La friabilidad < 1%.
- ✓ Y_5 = El tiempo de desintegración < 30 minutos.
- ✓ Y_6 = La velocidad de disolución = 90-110 % a los 30 minutos.

Las superficies de respuesta y las curvas de contorno se presentan a continuación en la figuras 28-33.

4.7.1 La uniformidad de peso (Y_1)

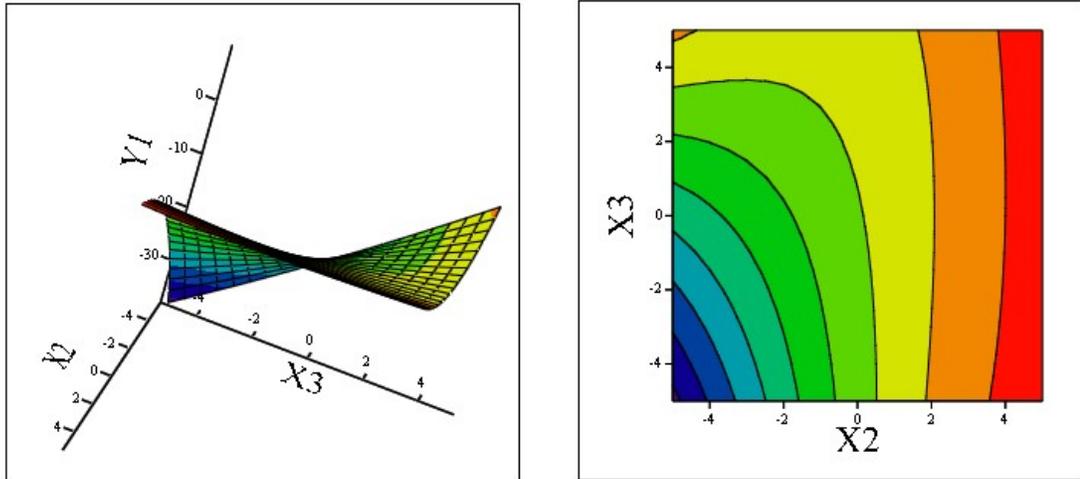


Figura 28. Superficie de respuesta y curva de contorno de la uniformidad de peso de las tabletas comprimidas

Al analizar los resultados obtenidos en la superficie de respuesta se observó que:

- ✓ Al aumentar la cantidad de PVP (X_2) aumenta el peso de las tabletas comprimidas (Y_1).
- ✓ Al aumentar el tiempo de mezclado sólido - líquido (X_3) aumenta el peso de las tabletas comprimidas. (Y_1).

Y en la curva de contorno se determinó que en el rango establecido para cada una de las variables independientes X_2 y X_3 a medida que se aumenta el tiempo de mezclado sólido-líquido (X_3), se disminuye la cantidad de PVP (X_2) para obtener el peso deseado de las tabletas comprimidas y viceversa.

4.7.2 El espesor (Y_2)

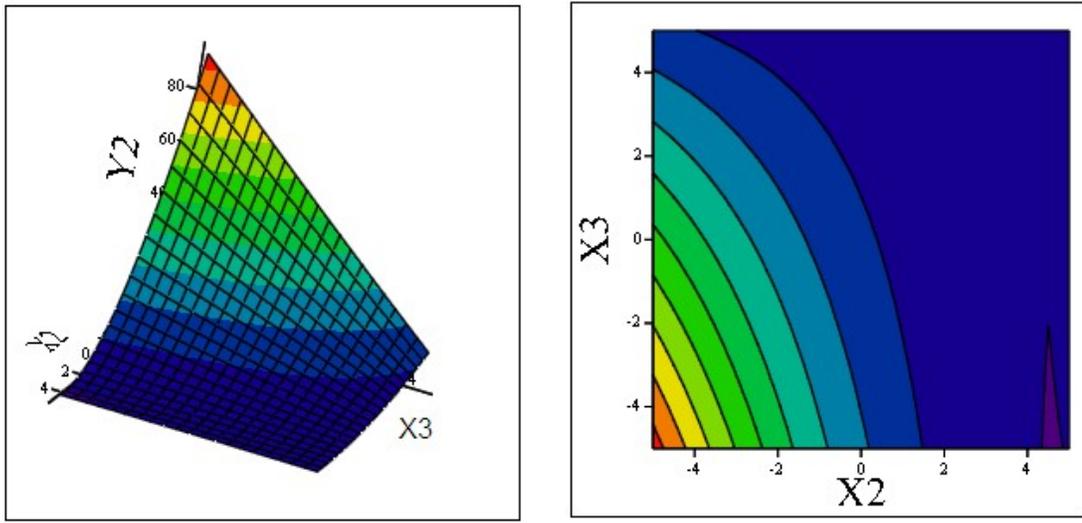


Figura 29. Superficie de respuesta y curva de contorno del espesor de las tabletas comprimidas

Al analizar los resultados obtenidos en la superficie de respuesta se observó que:

- ✓ Al aumentar la cantidad de PVP (X_2) disminuye el espesor de las tabletas comprimidas (Y_2).
- ✓ Al aumentar el tiempo de mezclado sólido - líquido (X_3) disminuye el espesor de las tabletas comprimidas (Y_2).

Y en la curva de contorno se determinó que en el rango establecido para cada una de las variables independientes X_2 y X_3 , a medida que se aumenta la cantidad de PVP (X_2), se disminuye el tiempo de mezclado sólido-líquido (X_3) para obtener el espesor deseado de las tabletas comprimidas y viceversa.

4.7.3 La dureza (Y_3)

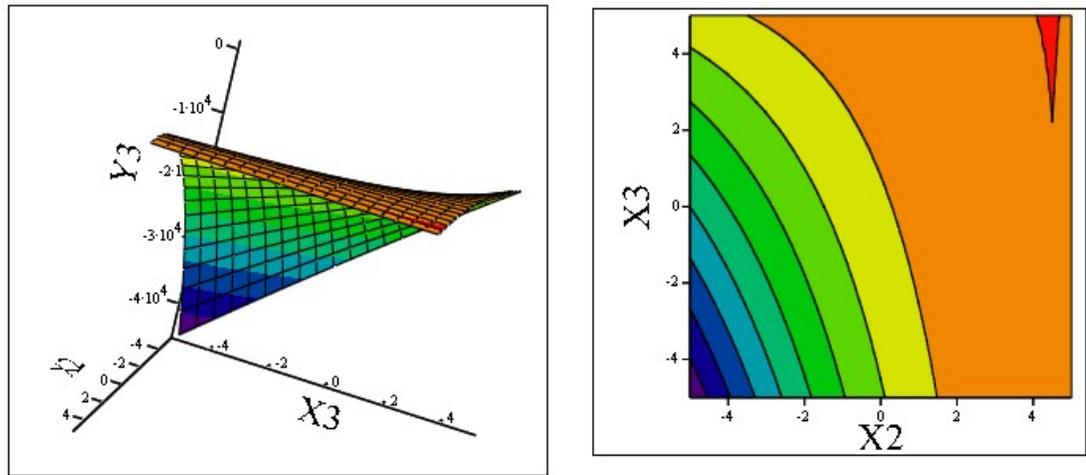


Figura 30. Superficie de respuesta y curva de contorno de la dureza de las tabletas comprimidas

Al analizar los resultados obtenidos en la figura anterior se observó que:

- ✓ Al aumentar el la cantidad de PVP (X_2) aumenta la dureza de las tabletas comprimidas (Y_3).
- ✓ Al aumentar el tiempo de mezclado sólido-líquido (X_3) aumenta la dureza de las tabletas comprimidas (Y_3).

En la curva de contorno se determinó que en el rango establecido para cada una de las variables independientes X_2 y X_3 , a medida que se aumenta la cantidad de PVP (X_2), el tiempo de mezclado sólido-líquido (X_3) disminuye, para obtener la dureza deseada de las tabletas comprimidas.

4.7.4 La friabilidad (Y_4)

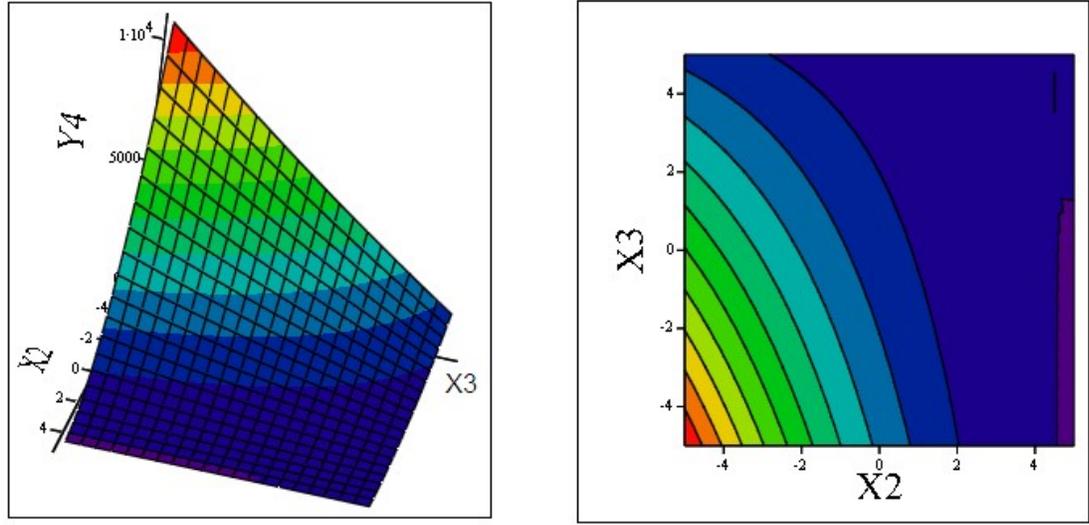


Figura 31. Superficie de respuesta y curva de contorno de la friabilidad de las tabletas comprimidas

Se observó en la figura 31 como:

- ✓ A medida que aumenta la cantidad de PVP (X_2) disminuye la friabilidad de las tabletas comprimidas (Y_4).
- ✓ A medida que se aumenta el tiempo de mezclado sólido-líquido (X_3) se disminuye la friabilidad de las tabletas comprimidas (Y_4).

En la curva de contorno se observó que en el rango establecido para ambas variables independientes, a medida que aumenta la cantidad de PVP (X_2) se disminuye el tiempo de mezclado sólido-líquido (X_3), para obtener la friabilidad deseada de las tabletas comprimidas y viceversa.

4.7.5 El tiempo de desintegración (Y_5)

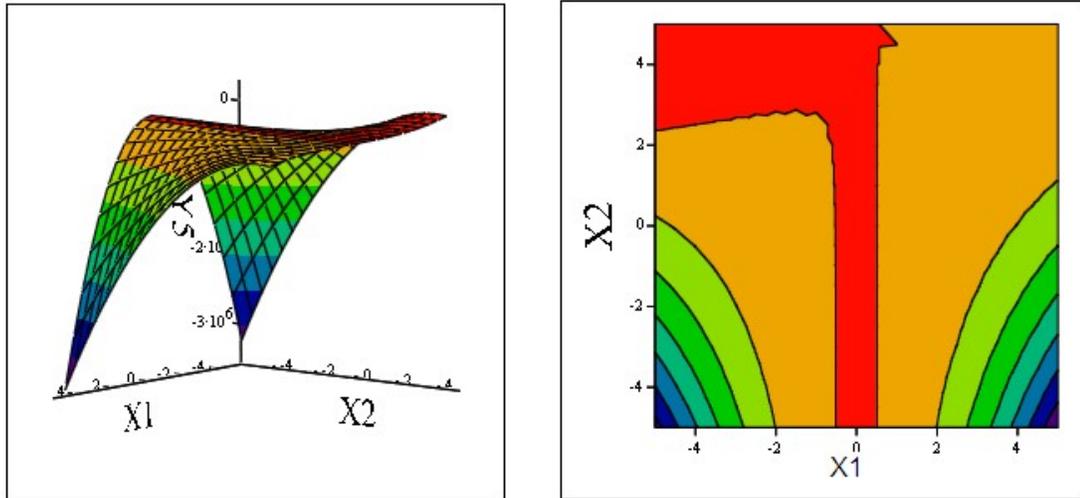


Figura 32. Superficie de respuesta y curva de contorno del tiempo de desintegración de las tabletas comprimidas

Al analizar los resultados obtenidos en la figura 32 se observó que:

- ✓ A medida que se aumenta la cantidad de croscarmelosa sódica (X_1) disminuye el tiempo de desintegración de las tabletas comprimidas (Y_5) en el rango establecido.
- ✓ A medida que aumenta la cantidad de PVP (X_2) aumenta el tiempo de desintegración de las tabletas comprimidas (Y_5).

En la curva de contorno se determinó que en el rango establecido para cada una de las variables independientes X_1 y X_2 , a medida que se aumenta la cantidad de PVP (X_2), la cantidad de croscarmelosa sódica (X_1) aumenta, para obtener el tiempo de desintegración deseado de las tabletas comprimidas y viceversa.

4.7.6 La velocidad de disolución (Y_6)

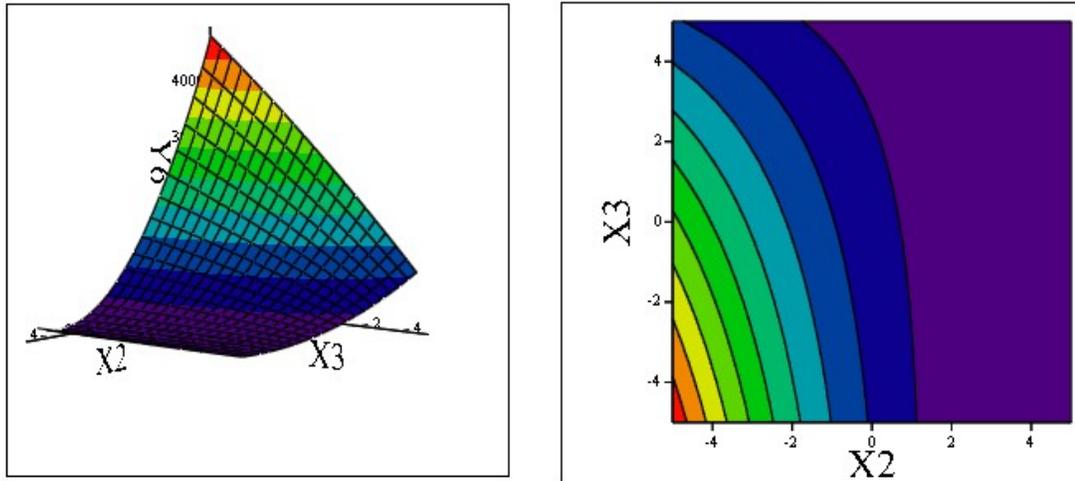


Figura 33. Superficie de respuesta y curva de contorno de la velocidad de disolución de las tabletas comprimidas

Al analizar los resultados obtenidos en la figura 33 se observó que:

- ✓ A medida que aumenta la cantidad de polivinilpirrolidona (X_2) disminuye la velocidad de disolución (Y_6).
- ✓ A medida que se aumenta el tiempo de mezclado sólido-líquido (X_3) se disminuye la velocidad de disolución (Y_6).

En la curva de contorno se determinó que en el rango establecido para cada una de las variables independientes X_2 y X_3 , a medida que se aumenta la cantidad de PVP (X_2) el tiempo de mezclado sólido-líquido (X_3) disminuye, para lograr obtener tabletas comprimidas con la velocidad de disolución deseada.

En función a los resultados obtenidos en las superficies de respuestas de las variables independientes se determinó que:

- ✓ A medida que se aumenta la cantidad de croscarmelosa sódica (X_1) disminuye el tiempo de desintegración (Y_5). Se infiere que este comportamiento se debió a que en medio acuoso, se incrementó la superficie y se rompieron las uniones entre las partículas, permitieron la ruptura de la tableta comprimida a gránulos y luego a partículas.

- ✓ A medida que se aumenta la cantidad de PVP (X_2) aumenta el peso (Y_1), la dureza (Y_3), y el tiempo de desintegración (Y_5) de las tabletas comprimidas, pero disminuye el espesor (Y_2), la friabilidad (Y_4) y la velocidad de disolución (Y_6) de las mismas. Se infiere que este comportamiento se debió a la mayor cantidad de agente aglutinante, que se pudo distribuir de manera uniforme entre las partículas de los ingredientes intragránulos (PA, diluyente, desintegrante). Esto generó mayores fuerzas cohesivas entre ellas y se formaron aglomerados, que tendieron a la esfericidad, con mejores propiedades de flujo.

Las buenas propiedades de flujo permitieron que en un mismo intervalo de tiempo ingresaran mayor cantidad de gránulos a la matriz de compresión de la máquina tableteadora, lo cual originó un empaque cerrado, que al ejercerle la fuerza de compresión generaron tabletas comprimidas de mayor peso (Y_1), dureza (Y_3), y tiempo de

desintegración (Y_5) pero con un menor espesor (Y_2), friabilidad (Y_4) y velocidad de disolución (Y_6).

- ✓ A medida que aumenta el tiempo de mezclado sólido-líquido (X_3) aumenta el peso (Y_1) y la dureza (Y_3), pero disminuyen el espesor (Y_2), la friabilidad (Y_4) y la velocidad de disolución (Y_6).

Al aumentar el tiempo de contacto del agente aglutinante con las partículas de los ingredientes intragranulos, este se distribuye entre las mismas, creando mayores fuerzas cohesivas, aglomerados esféricos, que cuando caen desde la tolva de alimentación de la tableteadora a la matriz de compresión lo hacen en mayor proporción. Esto originó un mayor peso (Y_1) y dureza (Y_3), un menor espesor (Y_2), friabilidad (Y_4) y velocidad de disolución (Y_6).

En las curvas de contorno de las diferentes propiedades de las tabletas comprimidas, se observó que en el rango establecido para cada una de las variables independientes X_1 , X_2 y X_3 :

- ✓ A medida que se aumenta la cantidad de croscarmelosa sódica (X_1) aumenta la cantidad de PVP (X_2) para obtener el tiempo de desintegración deseado de las tabletas comprimidas, ya que al tener mayor agente aglutinante se necesita mayor cantidad de desintegrante

para romper las fuerzas cohesivas creadas entre dicho agente aglutinante y las partículas del PA.

Se infiere que a la mayor cantidad de PVP, este se puede distribuir de manera uniforme, generando mayores fuerzas cohesivas entre las partículas, mejorando las propiedades de flujo y aumentando el tamaño de las mismas, lo cual se traduce en tabletas comprimidas de mayor peso (Y_1), dureza (Y_3), tiempo de desintegración (Y_5) y menor espesor (Y_2), friabilidad (Y_4) y velocidad de disolución (Y_6).

- ✓ A medida que se aumenta la cantidad de agente aglutinante PVP (X_2), el tiempo de mezclado sólido-líquido (X_3) disminuye para lograr obtener tabletas comprimidas con el peso (Y_1), espesor (Y_2), dureza (Y_3), friabilidad (Y_4) y velocidad de disolución (Y_6) deseados. Este comportamiento se infiere que se debió al aumento de la cantidad de PVP que creó mayores fuerzas cohesivas entre las partículas de los ingredientes intragránulos.

Seguidamente fue necesario establecer los fundamentos teóricos en los cuales se basaron los algoritmos seleccionados.

4.8 FUNDAMENTOS TEÓRICOS EN LOS QUE SE BASAN LOS ALGORITMOS APLICADOS EN LA ASIGNACIÓN DEL PERSONAL INVOLUCRADO EN LA PRODUCCIÓN DE LAS TABLETAS COMPRIMIDAS DE CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL

Los fundamentos teóricos que permitieron seleccionar los dos algoritmos para el problema multiparamétrico generalizado de asignación en programación lineal entera 0-1 relativo a la función objetivo, usan la siguiente notación estándar:

- ✓ P = Problema de optimización.
- ✓ $F(P)$ = Conjunto de soluciones factibles.
- ✓ $v(P)$ = Valor óptimo.

Teniendo el problema multiparamétrico $P(\theta, \beta)$ presentado en el modelo matemático 13, la siguiente forma:

$$\begin{array}{ll} P(\theta, \beta) & \text{Min } \varphi(\theta, \beta, x) \\ \text{Sa :} & x \in X \end{array}$$

Modelo matemático 13. Problema $P(\theta, \beta)$

Donde los parámetros θ y β son las variables de decisión y la solución óptima depende de que X sea un conjunto finito para todo $\theta, \beta \in \Omega$. Dicha solución $x^{(1)} \dots x^{(r)}$ multiparamétrica debe cumplir con lo siguiente:

- ✓ $x^{(i)} \in X$ para todo $i=1, \dots, r$

Siendo:

$$g_{(\theta, \beta)}^{(r)} = \text{Min} \{ \varphi(\theta, \beta, x^{(1)}), \dots, \varphi(\theta, \beta, x^{(i)}) \}$$

Ecuación 19. Función cota superior $g_{(\theta, \beta)}^{(r)}$

Donde

$g_{(\theta, \beta)}^{(r)}$ es una función cota superior, que cuando se realizó el análisis multiparamétrico y no se generó la solución completa, se encontró que

$g_{(\theta, \beta)}^{(r)} \geq V(P(\theta, \beta))$ para todo $\theta, \beta \in \Omega$ y si la solución $x^{(r+1)} \in X$, entonces

$g_{(\theta, \beta)}^{(r+1)} \leq g_{(\theta, \beta)}^{(r)}$ para todo $\theta, \beta \in \Omega$.

- ✓ El valor óptimo del problema debe corresponder con el mínimo valor entre todas las soluciones encontradas, expresado como:

$$v(P(\theta, \beta)) = \text{Min} \{ \varphi(\theta, \beta, x^{(1)}), \dots, \varphi(\theta, \beta, x^{(i)}) \} \text{ para todo } \theta, \beta \in \Omega$$

Ecuación 20. Valor óptimo $V(P(\theta, \beta))$

Siendo $Q^{(r)}$ un problema en (θ, β, x) definido como:

$$\begin{aligned}
Q^{(r)} \quad & \text{Max } g_{(\theta, \beta)}^{(r)} - \varphi(\theta, \beta, x) \\
\text{Sa :} \quad & x \in X \\
& \theta, \beta \in \Omega
\end{aligned}$$

Modelo matemático 14. Problema $Q^{(r)}$

En este problema $Q^{(r)}$ se buscó la máxima diferencia entre $v(P(\theta, \beta))$ y la función cota superior $g_{(\theta, \beta)}^{(r)}$, donde se encontró que podía ser:

- ✓ Cero, en cuyo caso se encontró $v(P(\theta, \beta))$ para todo $\theta, \beta \in \Omega$, y el análisis multiparamétrico concluyó debido a que se hallaron todas las soluciones.

- ✓ Diferente de cero, en donde el algoritmo diseñado se encargó de encontrar $x^{(r+1)}$ y θ^*, β^* tal que:
 - ❖ $g_{(\theta, \beta)}^{(r+1)} \leq g_{(\theta, \beta)}^{(r)}$ para todo $\theta, \beta \in \Omega$.

 - ❖ $g_{(\theta^*, \beta^*)}^{(r+1)} \leq g_{(\theta^*, \beta^*)}^{(r)}$.

En función a lo anterior se obtiene el siguiente Lema 1:

1. Existe una solución óptima para $Q^{(r)}$.
2. $v(Q^{(r)}) \geq 0$.
3. Si $v(Q^{(r)}) = 0$ entonces $v(P(\theta, \beta)) = g_{(\theta, \beta)}^{(r)}$ para todo $\theta, \beta \in \Omega$.
4. Si $(\theta^*, \beta^*, x^{(r+1)})$ es una solución óptima para $Q^{(r)}$ entonces $x^{(r+1)}$ es una solución óptima para $P(\theta^*, \beta^*)$.
5. Sea $(\theta^*, \beta^*, x^{(r+1)})$ una solución óptima para $Q^{(r)}$. Si $v(Q^{(r)}) > 0$ entonces $x^{(i)}$ no es una solución óptima para $P(\theta^*, \beta^*)$ con todo $i=1, \dots, r$ y $g_{(\theta^*, \beta^*)}^{(r+1)} \leq g_{(\theta^*, \beta^*)}^{(r)}$.

En el apéndice 1 de la presente investigación se encuentra la demostración.

4.9 ALGORITMOS SELECCIONADOS

Los términos no lineales de productos de variables binarias $x_{ij} \in \{0,1\}$ con variables continuas $\theta \in \Omega$, que se presentan en el problema $Q^{(r)}$ fueron linealizados, para ello se consideró que dichos términos eran de la forma:

$$\theta_{ij} x_{ij}$$

Seguidamente, se procedió a introducir “n” variables continuas que correspondieron con:

$$Y_{ij} = \theta_{ij} x_{ij}$$

Ecuación 21. Variables continuas del problema $Q^{(r)}$

Luego se incorporaron “4n” restricciones lineales por cada “n” variable continua, equivalentes con:

$$L_{ij} x_{ij} \leq Y_{ij} \leq U_{ij} x_{ij}$$

Ecuación 22. Primer grupo de restricciones lineales

$$\theta_{ij} - U_{ij}(1 - x_{ij}) \leq Y_{ij} \leq \theta_{ij} - L_{ij}(1 - x_{ij})$$

Ecuación 23. Segundo grupo de restricciones lineales

Las “4n” restricciones presentadas fueron seleccionadas en función al objetivo que debía cumplir el término no lineal que se encontraba sustituyendo, es decir, las “4n” restricciones lineales pudieron ser reducidas a “2n”. Por ejemplo para el problema de asignación clásico que tiene el siguiente modelo matemático:

$$\text{Min} \quad \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \theta_{ij} x_{ij}$$

$$\text{Sa : } \sum_{i=1}^n x_{ij} = 1 \quad j = 1, \dots, n$$

$$\sum_{j=1}^n x_{ij} = 1 \quad i = 1, \dots, n$$

$$x_{ij} \in \{0, 1\}$$

Modelo matemático 1. Problema de asignación clásico

Existe un producto no lineal dado por $\theta_{ij}x_{ij}$, donde se incluyó las variables continuas Y_{ij} que sustituyeron a la expresión anterior y las “4n” restricciones, que permitieron realizar la linealización del producto de variables. Dicho producto de términos no lineales buscó ser lo más pequeño posible para lograr minimizar la función objetivo, por ello se seleccionó las “2n” restricciones lineales que lo permitieron.

$$Y_{ij} \geq L_{ij} x_{ij}$$

$$Y_{ij} \geq \theta_{ij} - U_{ij}(1 - x_{ij})$$

Ecuación 24. Restricciones lineales que buscan que el producto de términos sea lo más pequeño posible

Generando el siguiente problema de asignación de PLE 0-1

$$\begin{aligned} \text{Min} \quad & \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n Y_{ij} \\ \text{Sa :} \quad & \sum_{i=1}^n x_{ij} = 1 \quad j = 1, \dots, n \\ & \sum_{j=1}^n x_{ij} = 1 \quad i = 1, \dots, n \\ & Y_{ij} \geq L_{ij} x_{ij} \\ & Y_{ij} \geq \theta_{ij} - U_{ij} (1 - x_{ij}) \\ & L_{ij} \leq \theta_{ij} \leq U_{ij} \\ & x_{ij} \in \{0, 1\} \end{aligned}$$

Modelo matemático 16. Problema de asignación clásico en PLE 0-1

En el caso contrario que el producto de términos no lineales debió ser lo más grande posible para cumplir con el objetivo, las “2n” restricciones lineales que debieron ser seleccionadas fueron:

$$\begin{aligned} Y_{ij} &\leq U_{ij} x_{ij} \\ Y_{ij} &\leq \theta_{ij} - L_{ij} (1 - x_{ij}) \end{aligned}$$

Ecuación 25. Restricciones lineales que buscan que el producto de términos sea lo más grande posible

Estas linealizaciones fueron aplicadas para resolver el problema $Q^{(r)}$, considerando que se partió de la función objetivo que correspondía al problema de asignación con el mínimo tiempo de desbalance (Ecuación 9).

$$\varphi(\theta, x) = \text{Max}_{1 \leq i \leq \text{agentes}} \sum_{j=1}^{\text{tareas}} \theta_{ij} x_{ij}$$

Ecuación 9. Función objetivo del problema de asignación con mínimo tiempo de desbalance

Tomado de Saturno J., 2010

4.9.1 Resolución del problema $P(\theta^{(1)})$

La resolución del problema $P(\theta^{(1)})$ consideró que el problema de programación matemática estaba dado por:

$$\begin{array}{ll} P(\theta^{(1)}) & \text{Min } \varphi(\theta^{(1)}, x) \\ \text{Sa :} & x \in X \end{array}$$

Modelo matemático 13. Problema $P(\theta^{(1)}, \beta)$

La transformación del problema $P(\theta^{(1)})$ en uno PLEM 0-1, se inició con la inclusión de una nueva variable llamada "Z", la cual fue equivalente a la función $\varphi(\theta^{(1)}, x)$ y exigió ser lo más grande posible, generándose:

$$\begin{array}{ll} P(\theta^{(1)}) & \text{Min } Z \\ \text{Sa :} & x \in X \\ & Z \geq \sum_{j=1}^{\text{tareas}} \{ \theta_{ij}^{(1)} x_{ij} \} \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \\ & Z \in \mathbb{R} \end{array}$$

Modelo matemático 16. Problema $P(\theta^{(1)})$

4.9.2 Resolución del problema $Q^{(r)}$

Sea $Q^{(r)}$ un problema de programación matemática dado por:

$$\begin{array}{ll}
 Q^{(r)} & \text{Max} \quad g_{(\theta)}^{(r)} - \varphi(\theta, x) \\
 \text{Sa :} & \theta \in \Omega \\
 & x \in X
 \end{array}$$

Modelo matemático 14. Problema $Q^{(r)}$

La transformación del problema $Q^{(r)}$ en uno PLEM 0-1, se inició con la inclusión de dos nuevas variables llamadas “y” y “Z”, las cuales se sustituyeron por los equivalentes de las funciones $g_{(\theta)}^{(r)}$ y $\varphi(\theta, x)$ respectivamente, donde “y” exigió ser lo más pequeña posible y la “Z” lo más grande posible, obteniéndose:

$$\begin{array}{ll}
 Q^{(r)} & \text{Max } y - Z \\
 \text{Sa :} & \theta \in \Omega \\
 & x \in X \\
 & y \leq \text{Max}_{1 \leq i \leq \text{agentes}} \sum_{j=1}^{\text{tareas}} \theta_{ij} x_{ij}^{(k)} \quad k = 1, \dots, r \\
 & Z \geq \sum_{j=1}^{\text{tareas}} \theta_{ij} x_{ij} \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \\
 & y \in \mathbb{R} \\
 & Z \in \mathbb{R}
 \end{array}$$

Modelo matemático 18. Primera transformación del problema $Q^{(r)}$

En la estructura del problema $Q^{(r)}$ se puede observar que en “Z” existen términos que no son lineales, por ello se incluyeron nuevas variables y

restricciones que tomaron en cuenta que esta debió ser lo más pequeña posible para lograr maximizar la función objetivo.

$$Z \geq \sum_{j=1}^{\text{tareas}} \theta_{ij} x_{ij} \qquad Y_{ij} = \theta_{ij} x_{ij}$$

$$Y_{ij} \geq L_{ij} x_{ij}$$

$$Y_{ij} \geq \theta_{ij} - U_{ij}(1 - x_{ij})$$

Resultando:

$$Q^{(r)} \quad \text{Max } y - Z$$

$$\text{Sa :} \quad \theta \in \Omega$$

$$x \in X$$

$$y \leq \text{Max}_{1 \leq i \leq \text{agentes}} \sum_{j=1}^{\text{tareas}} \theta_{ij} x_{ij}^{(k)} \quad k = 1, \dots, r$$

$$Z \geq \sum_{j=1}^{\text{tareas}} Y_{ij} \quad i = 1, \dots, \text{agentes}$$

$$Y_{ij} \geq L_{ij} x_{ij} \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \quad j = 1, \dots, \text{tareas}$$

$$Y_{ij} \geq \theta_{ij} - U_{ij}(1 - x_{ij}) \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \quad j = 1, \dots, \text{tareas} \quad .$$

$$y, Z \in R$$

Modelo matemático 19. Segunda transformación del problema $Q^{(r)}$

El problema $Q^{(r)}$ generado se transformó en uno de PLEM 0-1 por dos procedimientos diferentes que se presentan a continuación:

4.9.2.1 Primer procedimiento para resolver $Q^{(r)}$

A la variable “y” se le introdujo una nueva variable llamada “ $w_{ij}^{(k)}$ ”

$$\begin{aligned}
 y &\leq \text{Max}_{1 \leq i \leq \text{agentes}} \sum_{j=1}^{\text{tareas}} \theta_{ij} x_{ij}^{(k)} && k = 1, \dots, r \\
 y &\leq \sum_{j=1}^{\text{tareas}} (\theta_{ij} x_{ij}^{(k)}) w_i^{(k)} && i = 1, \dots, \text{agentes} \quad k = 1, \dots, r \\
 \sum_{j=1}^{\text{tareas}} w_i^{(k)} &= 1 && i = 1, \dots, \text{agentes} \quad k = 1, \dots, r \\
 w_i^{(k)} &\in \{0, 1\} && k = 1, \dots, r
 \end{aligned}$$

Ecuación 26. Variable $w_i^{(k)}$ por el primer procedimiento

En la estructura de la variable “y” se puede observar que existen términos que no son lineales, por ello se incluyeron nuevas variables y restricciones que toman en cuenta que esta debe ser lo más grande posible.

$$\delta_{ij}^{(k)} = \theta_{ij} w_i^{(k)}$$

Ecuación 27. Variable $\delta_{ij}^{(k)}$

Resultando:

$$\begin{aligned}
y &\leq \sum_{j=1}^{\text{Tareas}} \delta_{ij}^{(k)} x_{ij}^{(k)} & k = 1, \dots, r & \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \\
\sum_{j=1}^{\text{Tareas}} w_i^{(k)} &= 1 & k = 1, \dots, r & \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \\
\delta_{ij}^{(k)} &\leq U_{ij} w_i^{(k)} & k = 1, \dots, r & \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \quad j = 1, \dots, \text{tareas} \\
\delta_{ij}^{(k)} &\leq \theta_{ij} - L_{ij} (1 - w_i^{(k)}) & k = 1, \dots, r & \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \quad j = 1, \dots, \text{tareas}
\end{aligned}$$

Ecuación 28. Restricciones que toman en cuenta que deben ser lo más grande posible para la Variable $\delta_{ij}^{(k)}$

Generándose el problema $Q^{(r)}$ como un problema de PLEM 0-1.

$$\begin{aligned}
Q^{(r)} \quad & \text{Max } y - Z \\
\text{Sa :} \quad & y \leq \sum_{j=1}^{\text{Tareas}} \delta_{ij}^{(k)} x_{ij}^{(k)} & k = 1, \dots, r & \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \\
& \sum_{j=1}^{\text{tareas}} w_i^{(k)} = 1 & k = 1, \dots, r & \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \\
& \delta_{ij}^{(k)} \leq U_{ij} w_i^{(k)} & k = 1, \dots, r & \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \quad j = 1, \dots, \text{tareas} \\
& \delta_{ij}^{(k)} \leq \theta_{ij} - L_{ij} (1 - w_i^{(k)}) & k = 1, \dots, r & \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \quad j = 1, \dots, \text{tareas} \\
& Z \geq \sum_{j=1}^{\text{tareas}} Y_{ij} & & \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \\
& Y_{ij} \geq L_{ij} x_{ij} & & \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \quad j = 1, \dots, \text{tareas} \\
& Y_{ij} \geq \theta_{ij} - U_{ij} (1 - x_{ij}) & & \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \quad j = 1, \dots, \text{tareas}.. \\
& w_i^{(k)} \in \{0, 1\} & k = 1, \dots, r & \\
& \theta \in \Omega \\
& x \in X \\
& y \in R \\
& Z \in R
\end{aligned}$$

Modelo matemático 20. Problema $Q^{(r)}$ en PLE 0-1 por el primer procedimiento

4.9.2.2 Segundo procedimiento para resolver $Q^{(r)}$

A la variable “y” se le introdujo una nueva variable llamada “ $w_{ij}^{(k)}$ ”

$$\begin{aligned}
 y &\leq \text{Max}_{1 \leq i \leq \text{agentes}} \sum_{j=1}^{\text{tareas}} \theta_{ij} x_{ij}^{(k)} && k = 1, \dots, r \\
 y &\leq \sum_{j=1}^{\text{tareas}} \theta_{ij} x_{ij}^{(k)} + M(1 - w_i^{(k)}) && i = 1, \dots, \text{agentes} \quad k = 1, \dots, r \\
 \sum_{j=1}^{\text{tareas}} w_i^{(k)} &= 1 && i = 1, \dots, \text{agentes} \quad k = 1, \dots, r \\
 w_i^{(k)} &\in \{0, 1\} && k = 1, \dots, r
 \end{aligned}$$

Ecuación 29. Variable $w_i^{(k)}$ por el segundo procedimiento

Donde “M” es un número suficientemente grande en relación a los datos del problema. Con estas transformaciones se generó el siguiente problema $Q^{(r)}$ como un problema de PLEM 0-1.

$$\begin{aligned}
Q^{(r)} \quad & \text{Max } y - Z \\
\text{Sa :} \quad & \theta \in \Omega \\
& x \in X \\
& y \leq \sum_{j=1}^{\text{tareas}} \theta_{ij} x_{ij}^{(k)} + M(1 - w_i^{(k)}) \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \quad k = 1, \dots, r \\
& \sum_{j=1}^{\text{tareas}} w_i^{(k)} = 1 \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \quad k = 1, \dots, r \\
& Z \geq \sum_{j=1}^{\text{tareas}} Y_{ij} \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \\
& Y_{ij} \geq L_{ij} x_{ij} \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \quad j = 1, \dots, \text{tareas} \\
& Y_{ij} \geq \theta_{ij} - U_{ij}(1 - x_{ij}) \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \quad j = 1, \dots, \text{tareas} \\
& w_i^{(k)} \in \{0, 1\} \quad k = 1, \dots, r \\
& y \in \mathbb{R} \\
& Z \in \mathbb{R}
\end{aligned}$$

Modelo matemático 21. Problema $Q^{(r)}$ en PLE 0-1 por el segundo procedimiento

En función a los dos métodos planteados se seleccionaron los siguientes algoritmos, que permitieron realizar un análisis multiparamétrico completo para el problema de asignación generalizado de programación lineal entera 0-1 relativo a la función objetivo. Estos se basaron en que X es un conjunto finito.

(Saturno J., 2010)

4.9.3 Primer algoritmo propuesto

Paso 0. Encuentre $\theta^{(1)} \in R$. Resuelva $P(\theta^{(1)})$

$$\begin{array}{ll}
 P(\theta^{(1)}) & \text{Min } Z \\
 \text{Sa :} & x \in X \\
 & Z \geq \sum_{j=1}^{\text{tareas}} \{ \theta_{ij}^{(1)} x_{ij} \} \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \\
 & Z \in R
 \end{array}$$

Sea $x^{(1)}$ una solución óptima

Paso 1. $r = 1$

Paso 2. Resuelva $Q^{(r)}$ con la introducción de la solución $x^{(1)}$ y sea $(\theta^{(r+1)}, x^{(r+1)})$ una solución óptima

$$\begin{array}{ll}
 Q^{(r)} & \text{Max } y - Z \\
 \text{Sa :} & y \leq \sum_{j=1}^{\text{Tareas}} \delta_{ij}^{(k)} x_{ij}^{(k)} \quad k = 1, \dots, r \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \\
 & \sum_{j=1}^{\text{tareas}} w_i^{(k)} = 1 \quad k = 1, \dots, r \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \\
 & \delta_{ij}^{(k)} \leq U_{ij} w_i^{(k)} \quad k = 1, \dots, r \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \quad j = 1, \dots, \text{tareas} \\
 & \delta_{ij}^{(k)} \leq \theta_{ij} - L_{ij} (1 - w_i^{(k)}) \quad k = 1, \dots, r \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \quad j = 1, \dots, \text{tareas} \\
 & Z \geq \sum_{j=1}^{\text{tareas}} Y_{ij} \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \\
 & Y_{ij} \geq L_{ij} x_{ij} \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \quad j = 1, \dots, \text{tareas} \\
 & Y_{ij} \geq \theta_{ij} - U_{ij} (1 - x_{ij}) \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \quad j = 1, \dots, \text{tareas} \\
 & w_i^{(k)} \in \{0, 1\} \quad k = 1, \dots, r \\
 & \theta \in \Omega \\
 & x \in X \\
 & y \in R \\
 & Z \in R
 \end{array}$$

Paso 3. Si $V(Q^{(r)}) = 0$ **FIN**
 Con $V(P(\theta, \beta)) = g_{(\theta)}^{(r)}$ para todo $\theta \in \Omega$

Paso 4. $r = r + 1$ y regrese al paso 2

4.9.4 Segundo algoritmo propuesto

Paso 0. Encuentre $\theta^{(1)} \in R$. Resuelva $P(\theta^{(1)})$

$$\begin{array}{ll}
 P(\theta^{(1)}) & \text{Min } Z \\
 \text{Sa :} & x \in X \\
 & Z \geq \sum_{j=1}^{\text{tareas}} \{ \theta_{ij}^{(1)} x_{ij} \} \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \\
 & Z \in R
 \end{array}$$

Sea $x^{(1)}$ una solución óptima

Paso 1. $r = 1$

Paso 2. Resuelva $Q^{(r)}$ con la introducción de la solución $x^{(1)}$ y sea $(\theta^{(r+1)}, x^{(r+1)})$ una solución óptima

$$\begin{array}{ll}
 Q^{(r)} & \text{Max } y - Z \\
 \text{Sa :} & \theta \in \Omega \\
 & x \in X \\
 & y \leq \sum_{j=1}^{\text{tareas}} \theta_{ij} x_{ij}^{(k)} + M(1 - w_i^{(k)}) \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \quad k = 1, \dots, r \\
 & \sum_{j=1}^{\text{tareas}} w_i^{(k)} = 1 \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \quad k = 1, \dots, r \\
 & Z \geq \sum_{j=1}^{\text{tareas}} Y_{ij} \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \\
 & Y_{ij} \geq L_{ij} x_{ij} \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \quad j = 1, \dots, \text{tareas} \\
 & Y_{ij} \geq \theta_{ij} - U_{ij}(1 - x_{ij}) \quad i = 1, \dots, \text{agentes} \quad j = 1, \dots, \text{tareas} \\
 & w_i^{(k)} \in \{0, 1\} \quad k = 1, \dots, r \\
 & y \in R \\
 & Z \in R
 \end{array}$$

Paso 3. Si $V(Q^{(r)}) = 0$ **FIN**

Con $V(P(\theta, \beta)) = g_{\theta}^{(r)}$ para todo $\theta \in \Omega$

Paso 4. $r = r + 1$ y regrese al paso 2

4.10 DETERMINACIÓN DE LOS VALORES ÓPTIMOS DE CADA VARIABLE INDEPENDIENTE DE FORMULACIÓN, PROCESO Y ASIGNACIÓN DEL PERSONAL DURANTE LA PRODUCCIÓN DE LAS TABLETAS COMPRIMIDAS DE CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL

A continuación se presentan los valores óptimos que se obtuvieron por cada una de las fases de la investigación.

4.10.1 **Valores óptimos de la fase exploratoria:** En esta etapa fue necesario desarrollar resolver el modelo matemático 15.

$$\begin{aligned}
 \text{Minimizar} \quad & -256,174 + 555,376 X_1 - 550,536 X_1^2 + 0,120486 X_1^2 X_2 + 0,34327 X_1^2 X_3 \\
 & -119,719 X_1 X_2 - 4,54527 X_1 X_3 + 98,724 X_2 - 8,53215 X_2^2 \\
 & -0,231944 X_2 X_3 - 1,57393 X_3 + 0,276894 X_3^2 \\
 \text{Sa :} \quad & Y_1 = -5,41408 + 2,99815 X_2 - 0,393335 X_2^2 + 0,0566792 X_2^2 X_3 \\
 & -0,36693 X_2 X_3 + 0,518246 X_3 + 0,518246 X_3 + 0,0405342 X_3^2 \\
 & -0,00926288 X_3^2 X_2 \\
 & Y_2 = 11,9198 - 5,27229 X_2 + 0,585935 X_2^2 - 0,089002 X_2^2 X_3 \\
 & + 0,824193 X_2 X_3 - 1,88036 X_3 + 0,0153177 X_3^2 - 0,00370952 X_3^2 X_2 \\
 & Y_3 = -5703,15 + 2487,28 X_2 - 271,946 X_2^2 + 38,3138 X_2^2 X_3 - 368,539 X_2 X_3 \\
 & + 892,185 X_3 - 12,548 X_3^2 + 2,61085 X_3^2 X_2 \\
 & Y_4 = 1459,03 - 605,127 X_2 + 62,4823 X_2^2 - 8,79721 X_2^2 X_3 + 93,2635 X_2 X_3 \\
 & - 242,16 X_3 + 5,24806 X_3^2 - 1,14923 X_3^2 X_2 \\
 & Y_5 = 8024,64 - 320,164 X_1 - 28399,1 X_1^2 - 976,061 X_1^3 + 13498,1 X_1^2 X_2 \\
 & - 1522,3 X_1^2 X_2^2 - 64,9846 X_1 X_2 - 3635,41 X_2 + 415,521 X_2^2 \\
 & Y_6 = 686,053 - 298,468 X_2 + 37,0833 X_2^2 - 5,20055 X_2^2 X_3 + 37,6037 X_2 X_3 \\
 & - 64,9678 X_3 - 2,53097 X_3^2 + 0,587109 X_3^2 X_2 \\
 & 0,5 \leq X_1 \leq 2 \\
 & 0,5 \leq X_2 \leq 5 \\
 & 4 \leq X_3 \leq 10 \\
 & 0,148 \leq Y_1 \leq 0,172 \\
 & 0,1646 \leq Y_2 \leq 0,1820 \\
 & 7 \leq Y_3 \leq 13 \\
 & Y_4 < 1 \\
 & Y_5 < 30 \\
 & 90 \leq Y_6 \leq 110
 \end{aligned}$$

Modelo matemático 15. Modelo matemático de fase exploratoria.

Luego, se empleó el método de la función de penalización (Winqsb[®]) con el cual se generaron los siguientes valores óptimos:

$X_1 = 0,5\%$ de croscarmelosa sódica.

$X_2 = 4,6 \%$ de PVP en base seca.

$X_3 = 9$ minutos de tiempo de mezclado sólido-líquido.

4.10.2 Valores óptimos de la segunda fase de la investigación: se creó el modelo matemático que representó la asignación de los operarios a las diferentes tareas. A este se le aplicó los dos algoritmos seleccionados y se empleó el algoritmo de ramificación y acotamiento (Winqsb versión 2.0[®]) para generar los valores óptimos. A continuación se presenta dicha aplicación.

4.10.2.1 Aplicación del primer algoritmo: En la aplicación de los algoritmos seleccionados fue necesario definir las variables que se presentan en la tabla XXIV.

Tabla XXIV. Definición de las variables independientes de la segunda fase de la investigación

	OPERARIO 1		OPERARIO 2	
Croscarmelosa sódica (X_1)	X_{11}	Θ_{11}	X_{21}	Θ_{21}
PVP (X_2)	X_{12}	Θ_{12}	X_{22}	Θ_{22}
Tiempo de mezclado sólido-líquido (X_3)	X_{13}	Θ_{13}	X_{23}	Θ_{23}

Donde:

X_{11} = El operario 1 trabaje con la cantidad de croscarmelosa, para ello debe colocar el 50% del desintegrante intragránulo en el mezclador de cubo Erweka ®. Una vez obtenidos los gránulos deberá realizar el mezclado del 50% restante.

X_{21} = El operario 2 trabaje con la cantidad de croscarmelosa sódica, para ello debe colocar el 50% del desintegrante intragránulo en el mezclador de cubo Erweka ®. Una vez obtenidos los gránulos deberá realizar el mezclado del 50% restante.

X_{12} = El operario 1 trabaje con la cantidad de PVP, para ello debe realizar el proceso de mezclado sólido-líquido con la dispersión del agente aglutinante hasta alcanzar el punto final de aglutinación.

X_{22} = El operario 2 trabaje con la cantidad de PVP, para ello debe realizar el proceso de mezclado sólido-líquido con la dispersión del agente aglutinante hasta alcanzar el punto final de aglutinación.

X_{13} = El operario 1 trabaje con el tiempo de mezclado sólido-líquido, para ello debe realizar el proceso de mezclado sólido-líquido.

X_{23} = El operario 2 trabaje con el tiempo de mezclado sólido-líquido, para ello debe realizar el proceso de mezclado sólido-líquido.

θ_{11} = Tiempo que necesita el operario 1 para trabajar con la cantidad de croscarmelosa sódica (50% intragránulo y 50% extragránulo).

θ_{21} = Tiempo que necesita el operario 2 para trabajar con la cantidad de croscarmelosa sódica (50% intragránulo y 50% extragránulo).

θ_{12} = Tiempo que necesita el operario 1 para trabajar con la cantidad de PVP.

θ_{22} = Tiempo que necesita el operario 2 para trabajar con la cantidad de PVP.

θ_{13} = Tiempo que necesita el operario 1 para trabajar el mezclado sólido-líquido.

θ_{23} = Tiempo que necesita el operario 2 para trabajar el mezclado sólido-líquido.

El problema consiste en encontrar una solución óptima de $P(\theta_{11}, \theta_{12}, \theta_{13}, \theta_{21}, \theta_{22}, \theta_{23})$ para todo $10 \leq \theta_{11} \leq 10, 5 \leq \theta_{12} \leq 9, 4 \leq \theta_{13} \leq 4, 4 \leq \theta_{21} \leq 10, 10 \leq \theta_{22} \leq 10, 10 \leq \theta_{23} \leq 10$. El problema resultó ser:

$$P(\theta_{12}, \theta_{21}) \quad \text{Min } \{10x_{11} + x_{12}\theta_{12} + 4x_{13} + x_{21}\theta_{21} + 10x_{22} + 10x_{23}\}$$

Sa :

$$x_{11} + x_{21} = 1$$
$$x_{12} + x_{22} = 1$$
$$x_{13} + x_{23} = 1$$
$$x_{11} + x_{12} + x_{13} \geq 1$$
$$x_{21} + x_{22} + x_{23} \geq 1$$
$$5 \leq \theta_{12} \leq 9$$
$$4 \leq \theta_{21} \leq 10$$
$$x_{11}, x_{12}, x_{21}, x_{22}, x_{13}, x_{23} \in \{0,1\}$$

Modelo matemático 22. Problema de asignación del personal involucrado en la fabricación de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol

En el modelo matemático 22 se presenta el problema de asignación del personal involucrado en la fabricación de tabletas comprimidas de clorhidrato de

propranolol. Este personal debe estar calificado para realizar las actividades de las cuales sea responsable (tareas), de manera de garantizar la calidad de la FF, de acuerdo con BPM.

En el modelo presentado se garantiza con las tres primeras restricciones que cada tarea (X_1 =cantidad de agente desintegrante, X_2 =cantidad de agente aglutinante y X_3 =tiempo de mezclado sólido líquido) sea realizada por un agente y en las tres últimas que cada agente puede realizar más de una tarea.

Resolución empleando el primer algoritmo

Paso 0. Encuentre $\theta^{(1)} \in R$. Resuelva $P(\theta^{(1)})$. Sea $x^{(1)}$ una solución óptima

Para $\theta^{(1)} = (5,4)$

$$\begin{array}{ll}
 P(\theta_1^{(1)}) & \text{Min } Z \\
 \text{Sa :} & x_{11} + x_{21} = 1 \\
 & x_{12} + x_{22} = 1 \\
 & x_{13} + x_{23} = 1 \\
 & x_{11} + x_{12} + x_{13} \geq 1 \\
 & x_{21} + x_{22} + x_{23} \geq 1 \\
 & Z \geq 10x_{11} + 5x_{12} + 4x_{13} + 4x_{21} + 10x_{22} + 10x_{23} \\
 & x_{11}, x_{12}, x_{13}, x_{21}, x_{22} \in \{0,1\} \\
 & Z \in R
 \end{array}$$

Modelo matemático 23. Problema $P(\theta^{(1)})$ de la asignación del personal involucrado en la fabricación de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol

Al resolver por Winqsb versión 2.0 ® (Algoritmo de ramificación y acotamiento)
se obtuvo:

$$x^{(1)} = (0, 1, 1, 1, 0, 0)$$

$$VP(\theta^{(1)}) = 13$$

Paso 1. $r=1$

Paso 2. Resuelva $Q^{(1)}$ y sea $(\theta^{(r+1)}, x^{(r+1)})$ una solución óptima

$$\begin{array}{ll}
P(Q^{(1)}) & \text{Max } y - Z \\
\text{Sa :} & x_{11} + x_{21} = 1 \\
& x_{12} + x_{22} = 1 \\
& x_{13} + x_{23} = 1 \\
& x_{11} + x_{12} + x_{13} \geq 1 \\
& x_{21} + x_{22} + x_{23} \geq 1 \\
& y \leq \delta_{12}^{(1)} + 4w_1^{(1)} + \delta_{21}^{(1)} \\
& w_1^{(1)} + w_2^{(1)} = 1 \\
& \delta_{12}^{(1)} \leq 9w_1^{(1)} \\
& \delta_{12}^{(1)} \leq \theta_{12} - 5(1 - w_1^{(1)}) \\
& \delta_{21}^{(1)} \leq 10w_2^{(1)} \\
& \delta_{21}^{(1)} \leq \theta_{21} - 4(1 - w_2^{(1)}) \\
& Z \geq Y_{12} + 4x_{13} + Y_{21} + 10x_{22} + 10x_{23} \\
& Y_{12} \geq 5x_{12} \\
& Y_{12} \geq \theta_{12} - 9(1 - x_{12}) \\
& Y_{21} \geq 4x_{21} \\
& Y_{21} \geq \theta_{21} - 10(1 - x_{21}) \\
& 5 \leq \theta_{12} \leq 9 \\
& 4 \leq \theta_{21} \leq 10 \\
& x_{11}, x_{12}, x_{21}, x_{22} \in \{0,1\} \\
& w_1^{(1)}, w_2^{(1)} \in \{0,1\} \\
& Z, y, Y_{12}, Y_{21} \in \mathbb{R}
\end{array}$$

Modelo matemático 24. Problema $Q^{(r)}$ de la asignación del personal involucrado en la fabricación de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol

Al resolver por Winqsb versión 2.0 ® (Algoritmo de ramificación y acotamiento)

se obtuvo:

$$x^{(2)} = (0, 1, 1, 1, 0, 0)$$

$$VP(Q^{(1)}) = 0$$

Paso 3. Si $V(Q^{(1)}) = 0$ **FIN**

Con $V(P(\theta)) = g_{(\theta)}^{(r)}$ para todo $\theta \in \Omega$

Los resultados obtenidos con el primer algoritmo se presentan en la figura 34 y tabla XXV.

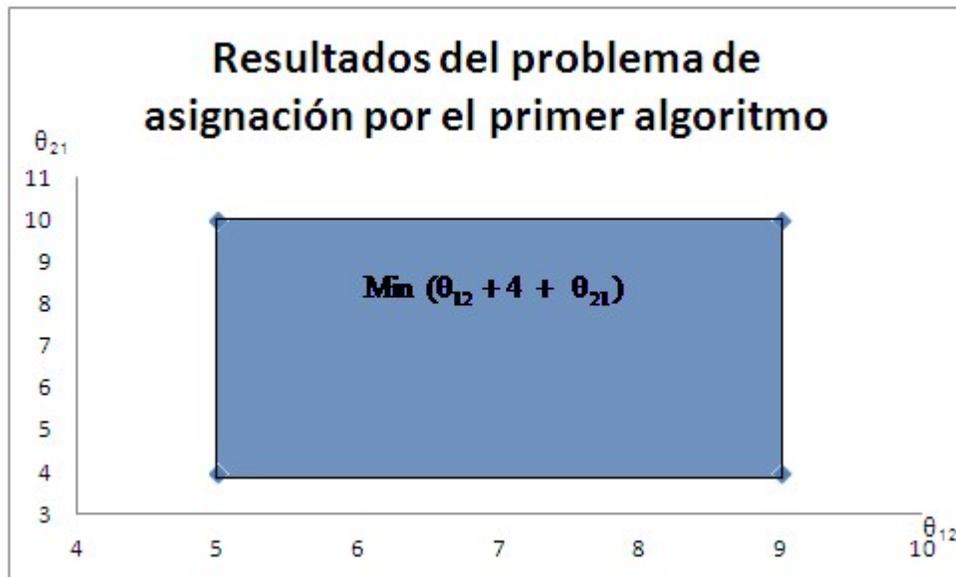


Figura 34. Resultados del problema de asignación por el primer algoritmo propuesto

Tabla XXV. Resultados del problemas de asignación por el primer algoritmo propuesto

x^*						Θ_{12}	Θ_{21}	SOLUCIÓN
0	1	1	1	0	0	$5 \leq \theta_{12} \leq 10$	$4 \leq \theta_{21} \leq 9$	$\text{Min} (\theta_{12} + 4 + \theta_{21})$

4.10.2.2 Aplicación del segundo algoritmo

Resolución empleando el segundo algoritmo

Paso 0. Encuentre $\theta^{(1)} \in R$. Resuelva $P(\theta^{(1)})$. Sea $x^{(1)}$ una solución óptima

Para $\theta^{(1)} = (5,4)$

$P(\theta_1^{(1)})$ Min Z

Sa :

$$x_{11} + x_{21} = 1$$

$$x_{12} + x_{22} = 1$$

$$x_{13} + x_{23} = 1$$

$$x_{11} + x_{12} + x_{13} \geq 1$$

$$x_{21} + x_{22} + x_{23} \geq 1$$

$$Z \geq 10x_{11} + 5x_{12} + 4x_{13} + 4x_{21} + 10x_{22} + 10x_{23}$$

$$x_{11}, x_{12}, x_{13}, x_{21}, x_{22} \in \{0,1\}$$

$$Z \in R$$

Modelo matemático 23. Problema $P(\theta^{(1)})$ de la asignación del personal involucrado en la fabricación de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol

Al resolver por Winqsb versión 2.0 ® (Algoritmo de ramificación y acotamiento)

se obtuvo:

$$x^{(1)} = (0, 1, 1, 1, 0, 0)$$

$$VP(\theta^{(1)}) = 13$$

Paso 1. $r=1$

Paso 2. Resuelva $Q^{(1)}$ y sea $(\theta^{(r+1)}, x^{(r+1)})$ una solución óptima

$$\begin{aligned}
& P(Q^{(1)}) \quad \text{Max } y - Z \\
\text{Sa :} & \quad x_{11} + x_{21} = 1 \\
& \quad x_{12} + x_{22} = 1 \\
& \quad x_{13} + x_{23} = 1 \\
& \quad x_{11} + x_{12} + x_{13} \geq 1 \\
& \quad x_{21} + x_{22} + x_{23} \geq 1 \\
& \quad y \leq \theta_{12} + 4 + 1000(1 - w_1^{(1)}) \\
& \quad y \leq \theta_{21} + 1000(1 - w_2^{(1)}) \\
& \quad w_1^{(1)} = 1 \\
& \quad w_2^{(1)} = 1 \\
& \quad Z \geq 10x_{11} + Y_{12} + 4x_{13} + Y_{21} + 10x_{22} + 10x_{23} \\
& \quad Y_{12} \geq 5x_{12} \\
& \quad Y_{12} \geq \theta_{12} - 9(1 - x_{12}) \\
& \quad Y_{21} \geq 4x_{21} \\
& \quad Y_{21} \geq \theta_{21} - 10(1 - x_{21}) \\
& \quad 5 \leq \theta_{12} \leq 9 \\
& \quad 4 \leq \theta_{21} \leq 10 \\
& \quad x_{11}, x_{12}, x_{21}, x_{22} \in \{0, 1\} \\
& \quad Z, y, Y_{12}, Y_{21} \in \mathbb{R}
\end{aligned}$$

Modelo matemático 25. Problema $Q^{(r)}$ de la asignación del personal involucrado en la fabricación de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol

Al resolver por Winqsb versión 2.0 ® (Algoritmo de ramificación y acotamiento)

se obtuvo:

$$x^{(2)} = (0, 1, 1, 1, 0, 0)$$

$$VP(Q^{(1)}) = 0$$

Paso 3. Si $V(Q^{(1)}) = 0$ **FIN**

Con $V(P(\theta)) = g_{(\theta)}^{(r)}$ para todo $\theta \in \Omega$

Los resultados obtenidos con el segundo algoritmo se presentan en la figura 35 y tabla XVI.

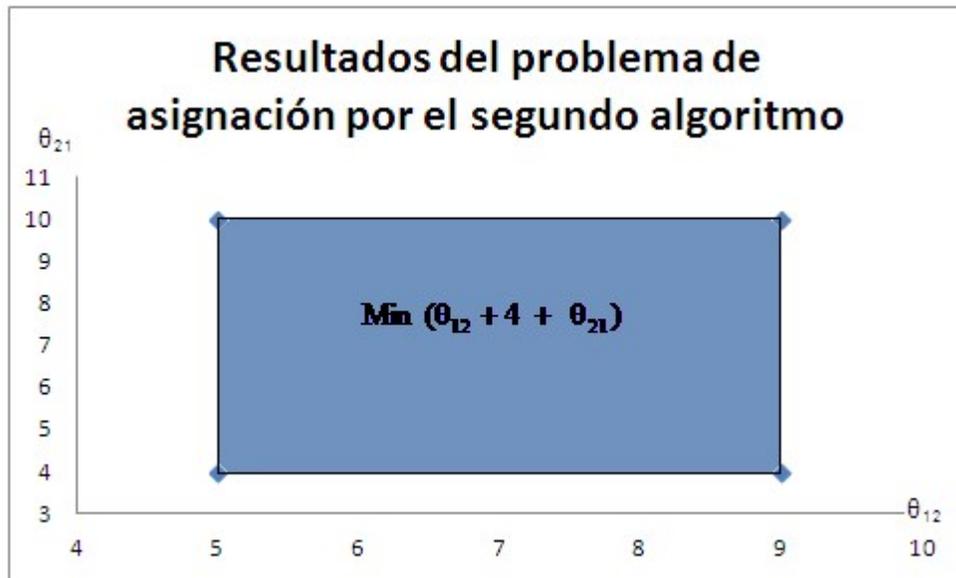


Figura 35. Resultados del problemas de asignación por el segundo algoritmo

Tabla XXVI. Resultados del problemas de asignación por el segundo algoritmo

x^*						Θ_{12}	Θ_{21}	SOLUCIÓN
0	1	1	1	0	0	$5 \leq \theta_{12} \leq 10$	$4 \leq \theta_{21} \leq 9$	$\text{Min}(\theta_{12} + 4 + \theta_{21})$

Con los dos algoritmos aplicados para resolver el problema $Q^{(r)}$ se obtuvieron resultados iguales, es decir, ambos permitieron generar los valores óptimos.

En la selección del mejor algoritmo se emplearon los tiempos computacionales utilizados para resolver el problema de asignación multiparamétrico. En el apéndice 2 se presenta toda la experiencia computacional.

Los resultados obtenidos con ambos algoritmos se presentan en la tabla XXVII y figura 36. Como se puede observar a medida que se aumenta el número de agentes-tareas aumentan los tiempos computacionales y al comparar los resultados obtenidos por los dos algoritmos empleados, se observó que los tiempos requeridos por el primer procedimiento son menores, sin embargo, con este se logra evaluar un número de combinaciones agentes-tareas menor en comparación con el segundo algoritmo, debido a que se generaron un mayor número de variables y restricciones que la versión estudiantil 12.1 de la librería CPLEX® no resolvió.

A partir de los resultados obtenidos se observó como aumenta la dificultad de resolver los problemas de asignación con los algoritmos diseñados a medida que se incrementan el número de agentes, tareas. Esto se debe al incremento en el número de variables binarias, continuas y restricciones que son generadas en el problema $Q^{(r)}$, necesitando entonces para encontrar la solución óptima del problema multiparamétrico, mayores tiempos computacionales.

Tabla XXVII. Resultados del problema de asignación por ambos algoritmos

Problemas	Agentes	Tareas	Tiempos computacionales (segundos)	
			Primer algoritmo	Segundo algoritmo
1	2	5	1,584	1,664
2		10	4,568	4,832
3		15	7,643	7,923
4		20	10,578	11,114
5		30	18,933	18,879
6		40	26,816	27,101
7		60	Excede el número de variables y restricciones que se pueden resolver con la versión estudiantil 12.1 de CPLEX ®	
8	3	5	3,129	3,328
9		10	8,468	8,859
10		15	15,802	16,201
11		20	20,384	20,886
12		30	31,489	31,969
13		40	Excede el número de variables y restricciones que se pueden resolver con la versión estudiantil 12.1 de CPLEX ®	
14		60	Excede el número de variables y restricciones que se pueden resolver con la versión estudiantil 12.1 de CPLEX ®	
15	5	5	6,591	6,728
16		10	17,842	18,156
17		15	26,300	26,692
18		20	Excede el número de variables y restricciones que se pueden resolver con la versión estudiantil 12.1 de CPLEX ®	
19		30	Excede el número de variables y restricciones que se pueden resolver con la versión estudiantil 12.1 de CPLEX ®	
20		40	Excede el número de variables y restricciones que se pueden resolver con la versión estudiantil 12.1 de CPLEX ®	

Problemas	Agentes	Tareas	Tiempos computacionales (segundos)	
			Primer algoritmo	Segundo algoritmo
21	10	10	Excede el número de variables y restricciones que se pueden resolver con la versión estudiantil 12.1 de CPLEX ®	36,391
22		15		49,853
23		20	Excede el número de variables y restricciones que se pueden resolver con la versión estudiantil 12.1 de CPLEX ®	
24	15	15	Excede el número de variables y restricciones que se pueden resolver con la versión estudiantil 12.1 de CPLEX ®	

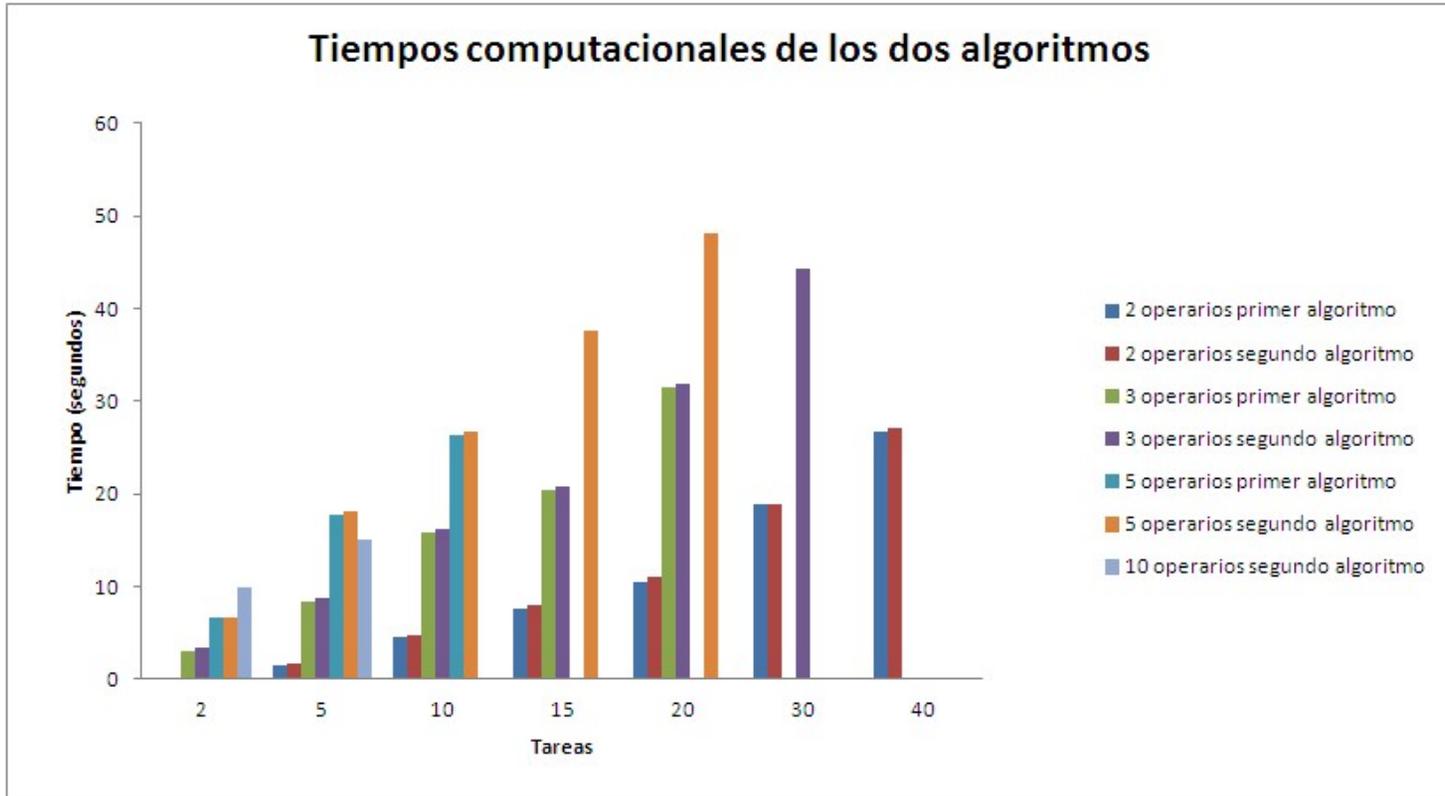


Figura 36. Efecto del número de agentes-tareas sobre los tiempos computacionales de ambos algoritmos

Luego de demostrar que el primer algoritmo es el que permitió obtener menores tiempos computacionales, se establecieron los siguientes valores óptimos para cada una de las variables independientes involucradas en la fabricación de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol.

- ✓ Operario 1 se encargue de trabajar con la cantidad de PVP y del tiempo de mezclado sólido-líquido.
- ✓ Operario 2 se encargue de la croscarmelosa sódica.

Las variables óptimas fueron:

- ✓ **$X_1 = 0,5$ % de croscarmelosa sódica.**
- ✓ **$X_2 = 4,6$ % de PVP en base seca.**
- ✓ **$X_3 = 9$ minutos de tiempo de mezclado sólido-líquido.**
- ✓ **Operario 1 se encargue de trabajar con la cantidad de PVP y del tiempo de mezclado sólido-líquido.**
- ✓ **Operario 2 se encargue de la croscarmelosa sódica.**

Empleando estas variables independientes se procedió a realizar la verificación experimental.

4.11 VERIFICACIÓN EXPERIMENTAL DE LOS VALORES ÓPTIMOS DETERMINADOS PARA CADA VARIABLE INDEPENDIENTE DE FORMULACIÓN, PROCESO Y ASIGNACIÓN DEL PERSONAL DURANTE LA PRODUCCIÓN DE LAS TABLETAS COMPRIMIDAS DE CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL

Se elaboró un lote por triplicado con los valores óptimos de las variables independientes: 0,5% de croscarmelosa sódica (X_1), 4,6% de polivinilpirrolidona (X_2), 9 minutos de tiempo de mezclado (X_3) y que el operario 1 se encargó de trabajar con el proceso mezclado sólido-líquido que involucró el agente aglutinante (X_{12}), el tiempo empleado (X_{13}), y el operario 2 se encargó de trabajar con el agente desintegrante (X_{21}). A las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol obtenidas con estos lotes se les determinó las variables dependientes previamente establecidas (la uniformidad de peso (Y_1), el espesor (Y_2), la dureza (Y_3), la friabilidad (Y_4), el tiempo de desintegración (Y_5) y la velocidad de disolución (Y_6)).

Los resultados de esta verificación experimental se presentan en la tabla XXVIII. En esta se puede ver la comparación entre los valores predichos por las ecuaciones matemáticas previamente establecidas para cada variable dependiente en función a las independientes y los valores experimentales.

Tabla XXVIII. Resultados de la verificación experimental

LOTE		X ₁	X ₂	X ₃	X ₁₁	X ₁₂	X ₁₃	X ₂₁	X ₂₂	X ₂₃	Y ₁ (mg)	Y ₂ (Pulg.)	Y ₃ (KgF)	Y ₄ (%)	Y ₅ (Seg.)	Y ₆ (%)
Límites establecidos											0,148 – 0,172	0,1646 – 0,1820	7 - 13	< 1	< 1800	90 - 110
1	Promedio	0,5	4,6	9	0	1	1	1	0	0	0,1591	0,1725	9,33	0,7367	35,33	92
	Desviación										0,0012	0,00042	0,5774	0,0568	4,6188	2
2	Promedio	0,5	4,6	9	0	1	1	1	0	0	0,1529	0,1729	8,67	0,790	32	92,33
	Desviación										0,0013	0,00021	0,5774	0,040	2,6056	2,52
3	Promedio	0,5	4,6	9	0	1	1	1	0	0	0,1565	0,1731	9,33	0,81	30,67	92,33
	Desviación										0,0032	0,00026	0,5774	0,045	3,055	2,52
Promedio											0,1562	0,1728	9,111	0,7789	32,67	92,22
Desviación estándar											0,0032	0,00033	0,3849	0,0379	2,403	0,1925
Valores predichos											0,1537	0,1730	9	0,79	32,69	93,22
% de error											1,61	0,096	1,2346	1,4065	0,0713	1,07

Adicionalmente, se consideró que las tabletas de clorhidrato de propranolol para ser óptimas debieron cumplir con los siguientes rangos para cada una de las variables dependientes:

$$Y_1 = \text{La uniformidad de peso} = 0,1548 - 0,1612 \text{ mg.}$$

$$Y_2 = \text{El espesor} = 0,1698 - 1,1767 \text{ pulgadas.}$$

$$Y_3 = \text{La dureza} = 8,82 - 9,18 \text{ KgF.}$$

$$Y_4 = \text{La friabilidad} = 0,784 - 0,816 \text{ \%}.$$

$$Y_5 = \text{El tiempo de desintegración} = 32,34 - 33,66 \text{ segundos.}$$

$$Y_6 = \text{La velocidad de disolución} = 89,18 - 92,82\%.$$

Se determinó que todas las variables dependientes evaluadas (la uniformidad de peso, el espesor, la dureza, la friabilidad, el tiempo de desintegración y la velocidad de disolución), presentaron un porcentaje de error menor al 5% entre el valor predicho por las ecuaciones matemáticas y el obtenido en el experimental.

Con la aplicación de los algoritmos se buscó la disminución del valor de dicho porcentaje de error desde el 5% permitido en la industria farmacéutica hasta un 2%, lo cual se logró. Por ello se estableció que la asignación del personal a las diferentes tareas involucradas en la fabricación de las tabletas comprimidas es de elevada importancia, ya que permitió disminuir los errores entre los valores

predichos y lo reales, facilitando así la optimización de la producción de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol a escala piloto.

Además, se determinó en el lote elaborado por triplicado que el 100% de las propiedades de las tabletas comprimidas evaluadas, se encontraron dentro de los límites previamente establecidos para la optimización de las tabletas comprimidas.

Luego, de verificar los valores óptimos se procedió a demostrar que con esta estrategia mixta se logró la optimización en la producción de las tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol a escala piloto. Los resultados se presentan en la figura 37.

En esta figura se observa la evolución de cada una de las variables dependientes (la uniformidad de peso (Y_1), el espesor (Y_2), la dureza (Y_3), la friabilidad (Y_4), el tiempo de desintegración (Y_5) y la velocidad de disolución (Y_6)) en la realización de la presente investigación. Evidenciándose, como a medida que esta transcurría la dispersión de los datos en cada una de las variables Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 y Y_6 disminuyó a un valor constante y deseado.

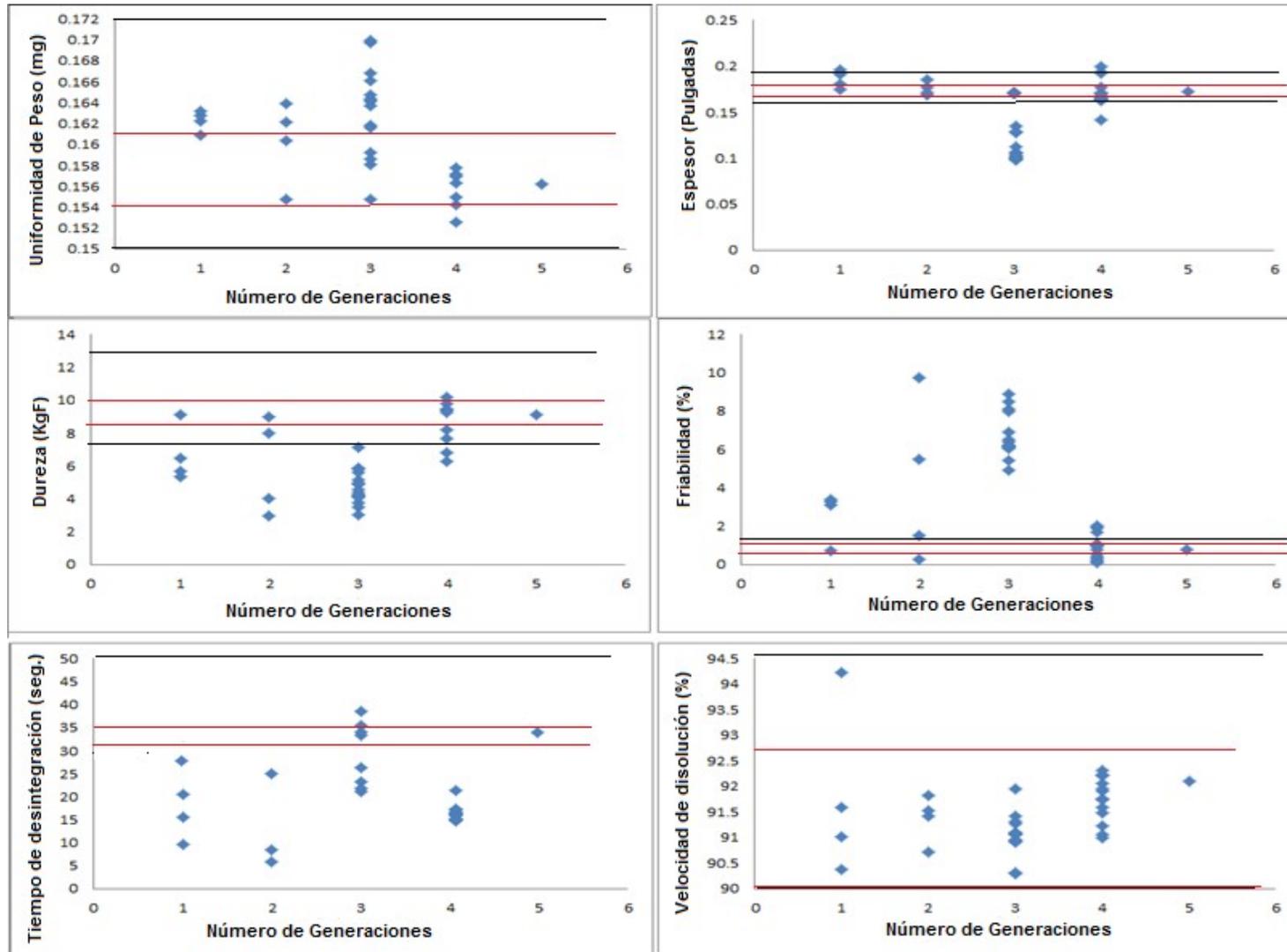


Figura 37. Evolución de las propiedades de las tabletas de clorhidrato de propranolol a escala piloto

Adicionalmente, se consideró que a nivel mundial la industria farmacéutica busca resolver problemas que le permitan mejorar los procesos de manufactura, para ello debe desarrollar métodos y herramientas.

Por consiguiente, se puede decir que la aplicación de los algoritmos en programación lineal entera 0-1 presentados, son un enfoque novedoso para generar las soluciones óptimas de las variables de asignación del personal en la industria farmacéutica, en virtud de la importancia que tiene la selección del personal en la calidad de la FF, establecidas en las Buenas Prácticas de Manufactura.

Es por ello que en la elaboración de tabletas comprimidas por el método de granulación húmeda a escala industrial, se pueden emplear 10 operarios y tener al menos 34 factores críticos. Para aplicar el análisis multiparamétrico en la resolución del problema de asignación, el farmacéutico encargado deberá realizar un lote preliminar con el cual determinará los tiempos empleados por cada uno de ellos, luego resolverá el modelo matemático creado con el primer algoritmo seleccionado y obtendrá la asignación del personal que le permitirá lograr las tabletas comprimidas con las propiedades deseadas.

Las respuestas multiparamétricas obtenidas a los problemas de las dimensiones presentadas oscilan alrededor de cuatro (4), por ello para seleccionar la solución adecuada es necesario basarse en las Buenas Prácticas de Manufactura.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

- 5.1 Para predecir los valores óptimos del proceso de producción de tabletas comprimidas de clorhidrato de propranolol por el método de granulación húmeda, los factores de la formulación seleccionados fueron: la cantidad del agente desintegrante (croscarmelosa sódica (X_1)) y la cantidad del agente aglutinante (polivinilpirrolidona (PVP) en base seca (X_2)) y el factor del proceso fue el tiempo de mezclado sólido-líquido (X_3). Por ser los factores críticos relevantes.
- 5.2 En relación al problema de asignación del personal, la selección de las tareas a realizar por los dos operarios permitieron identificar como variables independientes que: el operario 1 trabaje con la croscarmelosa sódica (X_{11}), el operario 2 trabaje con la cantidad de croscarmelosa sódica (X_{21}), el operario 1 trabaje con la cantidad de PVP (X_{12}), el operario 2 trabaje con la cantidad de PVP (X_{22}), el operario 1 trabaje con el tiempo de mezclado sólido-líquido (X_{13}), el operario 2 trabaje con el tiempo de mezclado sólido-líquido (X_{23}).
- 5.3 Las características de las tabletas comprimidas evaluadas como variables dependientes fueron la uniformidad de peso (Y_1), el espesor (Y_2), la dureza (Y_3), la friabilidad (Y_4), el tiempo de desintegración (Y_5) y la velocidad de disolución (Y_6). Se consideró que la formulación de las

tabletas a optimizar debería cumplir con el valor encontrado para cada una de ellas dentro del rango establecido en los textos oficiales con el menor error experimental permitido en la industria farmacéutica (5%)

- 5.4 En la aplicación del diseño estadístico experimental central compuesto de tres factores, la decodificación realizando un experimental previo resultó ser más precisa que la decodificación por límites.
- 5.5 La variable independiente X_1 “cantidad del agente desintegrante” (croscarmelosa sódica) tiene influencia sobre el tiempo de desintegración de las tabletas comprimidas. Se determinó que a medida que esta aumenta, se disminuye el tiempo de desintegración (Y_5).
- 5.6 La variable independiente X_2 “cantidad del agente aglutinante en base seca” (polivinilpirrolidona (PVP)) tiene influencia sobre las características de las tabletas comprimidas tales como la uniformidad de peso, la dureza, el espesor, la friabilidad, el tiempo de desintegración y la velocidad de disolución. Observándose como a medida que se aumenta la cantidad de polivinilpirrolidona (X_2) aumenta la uniformidad de peso (Y_1), la dureza (Y_3), y el tiempo de desintegración (Y_5), pero disminuye el espesor (Y_2), la friabilidad (Y_4) y la velocidad de disolución (Y_6) de las tabletas comprimidas.

- 5.7 La variable independiente X_3 "tiempo de mezclado sólido-líquido" tiene influencia sobre las características de las tabletas comprimidas tales como la uniformidad de peso, la dureza, el espesor, la friabilidad, y la velocidad de disolución. Se determinó que a medida que se aumenta el tiempo de mezclado sólido-líquido (X_3) aumenta el peso (Y_1) y la dureza (Y_3), pero disminuye el espesor (Y_2), la friabilidad (Y_4) y la velocidad de disolución (Y_6) de las tabletas comprimidas.
- 5.8 Las curvas de contorno permitieron observar que a medida que se aumenta la cantidad del agente desintegrante (croscarmelosa sódica (X_1)), se debe incrementar la cantidad del agente aglutinante (polivinilpirrolidona PVP en base seca (X_2)) necesaria para lograr las propiedades deseadas de las tabletas comprimidas.
- 5.9 Se determinó que a medida que se aumenta la cantidad del agente aglutinante polivinilpirrolidona PVP (X_2), disminuye el tiempo de mezclado sólido-líquido (X_3) requerido para lograr las propiedades deseadas de las tabletas comprimidas.
- 5.10 La aplicación de los dos algoritmos seleccionados, permitieron obtener los valores óptimos de las variables independientes de asignación del personal a los trabajos involucrados en la producción de las tabletas comprimidas, por el método de la granulación húmeda.

- 5.11 Los algoritmos aplicados aumentan los tiempos computacionales a medida que se aumenta el número de agentes y tareas del problema de asignación. El primer algoritmo aplicado fue el que presentó menores tiempos computacionales y fue el seleccionado como mejor.
- 5.12 Al comparar los valores teóricos predichos y los obtenidos en la verificación experimental, se determinó que son reproducibles con un error menor al 2%.
- 5.13 Los valores óptimos para la cantidad de croscarmelosa sódica (X_1) fue de 0,5 %, la cantidad de polivinilpirrolidona PVP en base seca (X_2) fue de 4,6 % p/p, del tiempo de mezclado sólido-líquido (X_3) de 9 minutos y que el operario 1 se encargue de trabajar con la cantidad de polivinilpirrolidona PVP y el tiempo de mezclado, mientras que el operario 2 se encargue de trabajar con la cantidad de croscarmelosa sódica.
- 5.14 Los resultados obtenidos en la presente investigación permitieron ilustrar el potencial de la estrategia de optimización mixta aplicada, para ser utilizada en la producción de tabletas comprimidas empleando el método de granulación húmeda, a escala piloto.

5.15 Los dos modelos matemáticos creados generaron una estrategia de optimización mixta, que disminuyó los tiempos y los costos empleados en producción de las tabletas comprimidas, ya que provienen de un experimental que consiste de datos reales.

CAPÍTULO VI. RECOMENDACIONES

- 6.1 En la aplicación de los diseños estadísticos experimentales para la fabricación de diversas formas farmacéuticas, se recomienda realizar la decodificación del mismo, empleando el experimental previo.
- 6.2 En futuras investigaciones se recomienda aplicar algoritmos con perturbaciones simultáneas en función objetivo, lado derecho y/o matriz de restricciones.
- 6.3 Se recomienda la utilización de esta novedosa herramienta a la industria farmacéutica, en la investigación, desarrollo y producción de diversos medicamentos, ya que les permitirá disminuir los tiempos, los costos, el error y ayudar al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.
- 6.4 Se recomienda realizar en una investigación futura una optimización multiobjetivo, que utilice en la aplicación de la estrategia un modelo matemático cuya función objetivo considere las siguientes características de las tabletas comprimidas: la velocidad de disolución, la dureza y la friabilidad. Esta deberá optimizar el proceso de compresión y envasado, ya que a mayor fuerza de compresión se esperan obtener tabletas comprimidas con una mayor dureza y una menor friabilidad y velocidad de disolución, lo cual puede afectar el efecto terapéutico deseado y el proceso de envasado de estas FF.

CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adams W., Forrester R. Linear forms of nonlinear expressions: New insights on old ideas. *ORL*. 2007; 33(1): 510 – 518.

Agrawai R, Naveen Y. A Review on Wet Granulation Technology. *IJPFR*. 2011; 1(1): 65-83.

Aguilar J., Benito E. Aportación al diseño de un sistema cerrado de granulación por vía húmeda totalmente integrado de alto rendimiento con sistema de análisis online. *ISPE [revista en internet]*. 2010; [29 de mayo de 2014]. Disponible En: [http://www.ispe.org/spain/eventos-pasados/EUSPAffArticle2010WinningFirstArticleAward%20\(1\).pdf](http://www.ispe.org/spain/eventos-pasados/EUSPAffArticle2010WinningFirstArticleAward%20(1).pdf)

Amidon G, Peck G, Block L. Proposed New USP General Information Chapter Excipient Performance. *USP. [revista en internet]*. 2007. [15 de diciembre 2011]. 33 (6). 1311 – 1323. Disponible En: <http://www.pdf finder.net/Pharmacopeial-forum-vol-33-No-4Stimuli-article>.

Anderson D., Sweeney D., Williams T. Transporte, asignación y problemas de transbordo. En Cerigage learning editores. *Métodos Cuánticos para los negocios. [revista en internet]*. 2004. [20 de septiembre 2010]. 417-465. Disponible En: http://books.google.co.ve/books?id=9pNkg4eNTocC&pg=PA429&lpg=PA429&dq=cual+es+el+problema+de+asignacion+generalizado&source=bl&ots=1vr7-BwLXd&sig=jziZgFccBL0yuvLFF5Wte-dwFcY&hl=es&ei=lw3hSbGRJMXVIQeQkM3gDg&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=4#PPP1,M1

Arias F. Variables, dimensiones e indicadores. El proyecto de Investigación. *Introducción a la metodología científica. Episteme. Venezuela*. 2006. 57 – 64.

Badawy S., Menning M., Gorko M. Effect of process parameters on compressibility of granulation manufactured in high – shear mixer. *Int JPharm [Revista en internet]*. 2000. [15 de Julio de 2013]; 198 (1). Disponible En: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10722950>

Banker G., Anderson N. Tablets. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Lea & Febiger. Philadelphia*. 1986; 293-345.

Burkard R., Dell Amico M., Martelo S. Assignment Problems. *SIAM. [Revista en internet]*. 2009. [25 de Mayo de 2010]. Disponible En: <http://www.assignmentproblems.com/>

Carr, R. L. Brot. Chem. Eng. 1970, 15, 1541 -1549.

Cornejo L. Cordero M. Evaluación de las propiedades farmacotécnicas en el diseño y formulación de tabletas de clorfenamina por compresión directa. [Tesis Doctoral]. Perú. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor De San Marcos. [Internet]. 2007 [29 de mayo de 2014]. Disponible En: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/1061/1/Cornejo_tl.pdf

Crema A. An algorithm for the multiparametric 0-1 integer linear programming problem relative to the objective function. EJOR. 2000; 125:18 – 24.

Crema A. The multiparametric 0-1 integer linear programming problem: a unified approach. EJOR. 2002; 139: 511 – 520.

Croakin, M. y Tobias, P., NIST/SEMATECH Handbook of Statistical Methods. [Internet]. 2003 [18 de mayo de 2014]. Disponible En: <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook>

Cruickshank J. Essential Hypertension. NCBI. 2013; 5-33.

Cuevas R. Aplicación de la espectroscopia NIR para la determinación de parámetros críticos en la fabricación de comprimidos en la industria farmacéutica. [Tesis Doctoral]. España. Universidad Autónoma de Barcelona. [Internet]. 2012 [26 de Junio de 2015]. Disponible En: http://grupsderecerca.uab.cat/chemometrics/sites/grupsderecerca.uab.cat/chemometrics/files/cueva_thesis.pdf

Deverwaran R., Bharath S., Basavaraj B., Sindhu A., Furtado S., Madhavan V. Concepts and techniques of pharmaceutical powder mixing process: A current update. RJPT. 2009; 2 (2): 245 – 249.

Doornbos D., De Hann P. Optimization techniques in formulation and processing. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 1998; 11: 77-160.

Farmacopea Argentina. <1060> Friabilidad y dureza de los comprimidos. [Internet]. 2003 [06 de Junio de 2014]. Disponible En: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/octava_edicion/PrimerVolumen.pdf

Fathallah F. A linear Programming Formulation of Assignment Problems. JBR-S. [Revista en internet]. 2011; [15 de Mayo de 2013]; 37 (2). Disponible en: <http://www.iasj.net/iasj?func=fulltext&ald=54413>

Fernández E., Fernández M., Pérez I., Morrón Y., García V., Perdomo I., Pérez V. Diseño de experimentos en tecnología y control de los medicamentos. REDALYC. [Revista en Internet]. 2008; [20 de Junio de 2013]; 38 (2). 28-40. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/579/57939206.pdf>

Ferré J., Rius X. Introducción al diseño estadístico de experimentos. Universidad Rovira i Virgili. Departamento de Química Analítica y Química Orgánica. [Internet]. 2004. [29 de Mayo de 2014]. Disponible En: <http://argo.urv.es/quimio/general/doecast.pdf>

Fiese E. Hangen T. Preformulation. In Lachman Leon, Liberman Herbert and Kaning Joseph. The Theory and Practice on Industrial Pharmacy. Philadelphia. 1986. 171-196.

Freeman T. y Levoguer C. Optimización del proceso de tableteo con un esquema de calidad por diseño. Pharmatech. [Revista en Internet]. 2012. [10 de Octubre de 2014]; 10(3). Disponible En: <http://www.pharmatechespanol.com.mx/articulo/628>.

Glover F., Forrester R., Adams W. Comparisons and enhancement strategies for linearizing mixed 0-1 quadratic programs discrete optimization. Elsevier. 2004. [16 de Marzo de 2009]; 1 (2), 99-120. Disponible En: http://ac.els-cdn.com/S1572528604000210/1-s2.0-S1572528604000210-main.pdf?_tid=a83aff2c-2435-11e6-8d0d-00000aab0f02&acdnat=1464372535_8125cf45c456fee35cfbaba37db5dcb1

Hillier F. Liberman G. Panorama del enfoque del modelado. Investigación de operaciones. México: McGraw-Hill; 2004; 109-725.

IBM Ilog Cplex teaching Edition 12.1. Disponible En: http://www14.software.ibm.com/download/data/web/en_US/trialprograms/T984403I63394U04.html?S_TACT=104CBW71

Jenkins L. Parametric methods in integer linear programming. AOR. 1990; 27. 77 – 96.

Jiménez G. Método de enumeración exhaustiva. Investigación de operaciones. Grupo editorial Patria. [Internet]. 2014 [29 de Mayo de 2014]. Disponible En: <http://editorialpatria.com.mx/pdf/files/9786074386967.pdf>

Li Z., Lerapetritou L. A new methodology for the general multiparametric mixed integer linear programming (MILP) problems. Ind. Eng. Chem. Res. 2007; 46: 5141 – 5151.

López J. Rivera O., Hernández R., Zapata J., Gómez J., Chucki E., Contreras J., Velasco M. Norma Venezolana para el monitoreo ambulatorio de presión arterial. REDALYC. 2007; 2 (2): 1-9.

Manufacturing of Solid Dosage Forms. E-RM. [Internet]; 2011. [27 de Julio de 2014]. Disponible En: <http://www.businesswire.com/news/home/20110221005477/en/Research-Markets-Manufacturing-Solid-Dosage-Forms--#.VEWHL2ddVA0>

Marovac J. Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos: de la molécula al fármaco. SCIELO. [Revista en Internet]. 2001 [29 de Mayo de 2014]; 129 (1). Disponible En: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872001000100015&script=sci_arttext

Navascués I. Hernández F. Notas galénicas, operaciones farmacéuticas de los comprimidos (mezcla, granulación y compresión). Panacea. [Revista en Internet]. 2002 [29 de mayo de 2014]; 3 (8). 7-14. Disponible En: <http://www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n8-NavascuesHernandez.pdf>

Netter. Wasseman and Kutner. Applied linear statistical models. 2^{da} ed. Estados Unidos. 1985.

Carr, R.L Brot. Chem. Eng. 1970, 15, 1541-1549.

Oloya E. García R. Torres N. Ferro D. Torres S. Caracterización del proceso productivo, logístico y regulatorio de los medicamentos. Revista de la Facultad de Química Farmacéutica. 2006; 13 (2): 69 – 82.

Organización Mundial de la Salud. Hipertensión Arterial. 2015. [20 de Junio de 2014]. Disponible En: <http://www.who.int/features/qa/82/es/>

Organización mundial de la Salud. Serie de Informes Técnicos. Comité de Expertos en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Informe 32. [Internet]. 1992 [29 de mayo de 2014]. Disponible En: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41379/1/WHO TRS 823 spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41379/1/WHO_TRS_823_spa.pdf)

Pentico D. Assignment problems: a golden anniversary survey. EJOR. 2007; 176. 774 – 793.

Pilar M. Estudio de formulación y estabilidad de comprimidos de Iodupropeno. [Tesis Doctoral]. Universidad Complutense de Madrid. 2002. Disponible En: <http://biblioteca.ucm.es/tesis/19911996/D/1/AD1008601.pdf>

Piña M., Rodríguez Ma., Benavides E. Metodología robusta para superficies de respuestas cultura científica y tecnológica. UACJ. [Revista en Internet]. 2006 [20 de diciembre de 2007]; 13 (12). 33 -45. Disponible En: <http://www.uacj.mx/iit/CULCYT/enero-febrero%202006/REVISTA12.PDF>

Quintero J, Crema A. An algorithm for multiparametric 0-1 integer programming problems relative to a generalized min max objective function. RAIRO. 2008; 43 (1). 1-12.

Quintero J. Diseño de algoritmos para el problema multiparamétrico min max de programación lineal entera 0-1 relativo a la función objetivo, matriz de restricciones y lado derecho. [Trabajo de ascenso]. Universidad Central de Venezuela .2009.

Quintero J. Diseño e implantación de dos algoritmos para el problema paramétrico de programación lineal entera 0-1 relativo a la función objetivo y a la matriz de restricciones. [Tesis de Magíster] Universidad Central de Venezuela. 2000.

Quintero J. Diseño e implementación de algoritmos para el problema multiparamétrico generalizado en programación lineal entera 0-1 relativo a la función objetivo. [Tesis Doctoral]. Universidad Central de Venezuela. 2008.

Quintero J., Crema A. An algorithm for multiparametric min max 0-1 integer programming problems relative to the objective function. RAIRO. 2005; 39. .243 – 252.

Ranjith R., Kranti S., Meghana K., Grace R. A Comparative Study on Different Methods of Granulation on Tablet Properties. ASIANPHARMTECH. [Revista en Internet]. 2014. [12 de Marzo de 2016]. Disponible En: <http://www.asianpharmtech.com/index.php?journal=AJPTI&page=article&op=view&path%5B%5D=58&path%5B%5D=88>)

Ray A., Sweeney D., Williams T. Transporte, asignación y problemas de transbordo. Cengage Métodos cuánticos para los negocios. 2004; 417-465.

Rogers A., Hashemi A. Ierapetritou M. Modeling of Particulate Processes for the Continuous Manufacture of Solid-Based Pharmaceutical Dosage Forms MDPI. [Revista en Internet]. 2013. [20 de Octubre de 2014]; 67 – 127. Disponible En: www.mdpi.com/journal/processes

Sahu A. y Tapadar R. Solving the assignment problem using genetic algorithm and simulated annealing. IJAM. 2006; 36(1).

Sánchez M., Buelga D. “Formas sólidas orales”. En: Tecnología Farmacéutica: Formas Farmacéuticas Vila jato J. editor. España. 2001; 2. 93 – 124.

Sanroma J. Determinación por HPLC de 4-epianhidro - tetraciclina como producto de degradación en formas orales de tetraciclina condicionada por nuevos diseños galénicos. [Tesis Doctoral]. Universidad Complutense de Madrid. 1994. Disponible En: <http://biblioteca.ucm.es/tesis/19911996/D/1/AD1022601.pdf>

Santorufo L., Comunicación y Salud. Centro Médico Docente la Trinidad. [Internet]. 2015. Disponible En: http://cmdlt.edu.ve/03-programas/comunica/2015/2015-05-15_Solo_la_mitad_de_las_personas_en_tratamiento_por_HTA_la_tiene_contr_olada.html

Saturno J. Diseño e implantación de algoritmos para el problema multiparamétrico generalizado de asignación de programación lineal entera 0-1 relativo a la función objetivo. [Tesis de Magíster]. Universidad Central de Venezuela. 2010.

Saturno J. Optimización multiobjetivo del mezclado involucrado en la fabricación de comprimidos usando la simulación por computadora. . [Trabajo de Ascenso]. Universidad Central de Venezuela. 2015.

Saturno J. Optimización del proceso de granulación húmeda para la obtención de gránulos de lactosa monohidratada a escala piloto. [Trabajo de Ascenso]. Universidad Central de Venezuela. 2008.

Saturno J., Rodríguez E. Saturno D. Cuevas L., Carpio R. Aplicación de la simulación como herramienta tecnológica en la fabricación de gránulos de *Rhamnus Purshiana* como tratamiento del estreñimiento. ONTIC. 2013; 1(1). 200-204.

Saturno J., Rodríguez E. Saturno D. Martínez J. Simulación por computadora del proceso de obtención de unas tabletas comprimidas. Revista de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela. 2014; 77(1).

Saturno J., Rodríguez E. Saturno D. Martínez J. Extrapolación del proceso de mezclado sólido-líquido usando la simulación por computadora .Revista de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela. 2016; 78(1 y 2).

Saturno J., Salazar M. Optimización del proceso de granulación húmeda para la obtención de granulados de lactosa monohidratada utilizando métodos de programación no lineal. Revista Facultad de Farmacia Universidad Central de Venezuela. 2010; 73 (2). 10-20.

Saturno J., Salazar M. Desarrollo de un modelo matemático para optimizar el proceso de granulación húmeda en un mezclador tipo sigma ®. Revista Facultad de Farmacia Universidad Central de Venezuela. 2012; 75 (2): 14-21.

Shahook K., Tablet. IPSR2007. [Internet]. 2007 [11 de agosto de 2015] Disponible En: <http://nsdl.niscair.res.in/jspui/bitstream/123456789/315/1/Tablet%20Technology%20Edited.pdf>

Shanmugan S. Granulation techniques and technologies: recent progresses. BiolImpacts. [Revista en Internet]. 2015. [9 de Marzo de 2016]. 5 (1). 55 – 63 Disponible En: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4401168/>

Siling W., Guan hao Y., Heng P. Investigation of high shear wet granulation processes using different parameters of formulations. CPB. 2008. [21 de Mayo de 2008]; 56(1). Disponible En: <http://www.ujstage.jst.go.jp/brouse/cpb/56/1/contents>

Taha H. Introducción a la programación lineal. Investigación de operaciones.. México. Pearson Education. 2004; 11-70.

United States Pharmacopeia 27. <710> Dissolution. 2004; 1588. .

United States Pharmacopeia 29. Physical test <701> Desintegration. [Internet]. 2005 [04 de Junio de 2014]. Disponible En: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c701h.html

United States Pharmacopeia 29. Propranolol Hydrochloride. [Internet]. 2005 [22 de abril de 2016]. Disponible En: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m70870.html

United States Pharmacopeia 36. Physical test <905> Uniformity of Dosage. [Internet]. 2012 [04 de Junio de 2014]. Disponible En: <https://mc.usp.org/sites/default/files/documents/GeneralChapterPDFs/c905%20USP36.pdf>

USP 32. Tablet Friability (1216). [Internet]. 2008 [31 de agosto de 2014]. Disponible En: http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_c1216.html

Vila jato J. Tecnología Farmacéutica: Formas Farmacéuticas. España. Editorial síntesis.2001; 2. 55-155.

Vinensia. Binder used in wet granulation-formulation. [Internet]. 2013 [17 de Agosto de 2014]. Disponible En: <http://WWW.formulation.vinensia.com/2010/12/binder-used-in-wet-granulation.html>

Wapracha C., Panos P., Oleg P. A new linearization technique for multi-quadratic 0-1 programming problem. ORL. 2004; 32.517-522.

CAPÍTULO VIII. GLOSARIO

8.1 Análisis multiparamétrico: Consiste en calcular una solución óptima de un problema como función de varios parámetros que los definen.

8.2 Biodisponibilidad: Es la cantidad de un principio activo que es absorbida por el organismo y logra el efecto terapéutico deseado, en un tiempo determinado.

8.3 Cápsulas: Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, conformadas por uno o varios PA, con o sin excipientes, dentro de una cubierta de gelatina. Estas pueden ser duras o blandas.

8.4 Carga electrostática: Es una propiedad de la partícula, donde queda cargada positiva o negativamente y por ende puede interactuar con otras partículas de carga opuesta.

8.5 Especificaciones: Son documentos que describen detalladamente las condiciones que deben reunir los productos farmacéuticos, o materiales usados u obtenidos durante la fabricación de los mismos. Estas sirven de base para la evaluación de la calidad.

8.6 Fabricación: Son todas la operaciones unitarias que incluyen la adquisición de materiales y productos, producción, control de calidad, autorización de circulación, almacenamiento, embarque de productos acabados. Incluye los controles relacionados a estas operaciones.

8.7 Factor de riesgo: es toda circunstancia o situación que aumente las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud.

8.8 Filosofía de Jenkins: Consiste en resolver una secuencia finita de problemas puntuales seleccionados adecuadamente, de tal manera que el conjunto de soluciones obtenidas sirva para construir la solución global del problema multiparamétrico.

8.9 Granulados: Son formas farmacéuticas sólidas finales o intermedias que contienen uno o varios principios activos con o sin excipientes.

8.10 Granulometría: Es la distribución de los tamaños de las partículas de una materia prima, determinado por una batería de tamices.

8.11 Lote: Es una cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto procesado, en un solo proceso de manufactura o en una serie de ellos.

8.12 Materia prima: Es toda sustancia de calidad definida, que es empleada en la fabricación de un producto farmacéutico, excluyendo los materiales de envasado.

- 8.13 Material de envasado:** Es cualquier material, incluyendo el impreso, que es empleado en el envasado de un producto farmacéutico.
- 8.14 Microorganismos:** Son seres vivos de pequeño tamaño que únicamente pueden ser apreciados a través de un microscopio. Dentro de ellos se encuentran los virus, las bacterias, levaduras y mohos.
- 8.15 Parámetro de interés:** Son los datos que se consideran imprescindibles en toda investigación.
- 8.16 Polvos:** Son formas farmacéuticas sólidas, que contienen partículas finamente divididas de uno o más principios activos, con o sin excipientes.
- 8.17 Proceso Crítico:** Es aquel que puede generar variación en la calidad de la forma farmacéutica.
- 8.18 Producción:** Son las operaciones involucradas en la preparación de las formas farmacéuticas, desde la recepción de los materiales, el procesado, el envasado, hasta llegar al producto terminado. Esta incluye el control de calidad que debe ser realizado por un personal diferente al de la producción del producto farmacéutico.
- 8.19 Propiedades:** Son las condiciones y/o características de la forma farmacéutica.

APÉNDICE 1. DEMOSTRACIÓN

1. Basado en que X es un conjunto finito, $Q^{(r)}$ resulta también ser un conjunto finito de problemas con una función objetivo continua (conformada por $\varphi(\theta, \beta, x)$ y $g_{(\theta, \beta)}^{(r)}$ en Ω para todo $x \in X$), sobre el conjunto compacto de soluciones factibles, existiendo entonces una solución óptima.
2. Sea $\theta, \beta \in \Omega$ y "s" un índice tal que:

$$g_{(\theta, \beta)}^{(r)} = \text{Min} \{ \varphi(\theta, \beta, x^{(1)}), \dots, \varphi(\theta, \beta, x^{(i)}) \} = \varphi(\theta, \beta, x^{(s)}) \quad i = 1, \dots, r$$

Se tiene que:

$$\theta, \beta, x^{(s)} \in F(Q^{(r)})$$

$$V(Q^{(r)}) \geq g_{(\theta, \beta)}^{(r)} - \varphi(\theta, \beta, x^{(s)}) = 0$$

3. Sea $\theta, \beta \in \Omega$ y x una solución óptima de $P(\theta, \beta)$, se tiene que:

$$g_{(\theta, \beta)}^{(r)} - \varphi(\theta, \beta, x) \leq V(Q^{(r)}) = 0$$

Entonces:

$$\varphi(\theta, \beta, x) = V(P(\theta, \beta)) \leq g_{(\theta, \beta)}^{(r)} \leq \varphi(\theta, \beta, x)$$

Por lo tanto:

$$v(P(\theta, \beta)) = g_{(\theta, \beta)}^{(r)}$$

4. Sea $x \in X$. Si $\varphi(\theta^*, \beta^*, x) < \varphi(\theta^*, \beta^*, x^{(r+1)})$ entonces:

$$g_{(\theta^*, \beta^*)}^{(r)} - \varphi(\theta^*, \beta^*, x) > g_{(\theta^*, \beta^*)}^{(r)} - \varphi(\theta^*, \beta^*, x^{(r+1)}) = V(Q^{(r)})$$

y se tiene una contradicción

5. Como $0 < V(Q^{(r)}) = g_{(\theta^*, \beta^*)}^{(r)} - \varphi(\theta^*, \beta^*, x^{(r+1)})$, se tiene que:

$$\varphi(\theta^*, \beta^*, x^{(r+1)}) < g_{(\theta^*, \beta^*)}^{(r)}$$

Del punto 4 se tiene que $V(P(\theta^*, \beta^*)) = \varphi(\theta^*, \beta^*, x^{(r+1)})$, entonces:

$$V(P(\theta^*, \beta^*)) = \varphi(\theta^*, \beta^*, x^{(r+1)}) < g_{(\theta, \beta)}^{(r)} - \text{Min}\{\varphi(\theta^*, \beta^*, x^{(1)}) \dots \varphi(\theta^*, \beta^*, x^{(r)})\}$$

Y $x^{(i)}$ no es una solución óptima para $V(P(\theta^*, \beta^*))$ para $i=1, \dots, r$. Además

$$g_{(\theta^*, \beta^*)}^{(r+1)} = \varphi(\theta^*, \beta^*, x^{r+1}) < g_{(\theta^*, \beta^*)}^{(r)}$$

APÉNDICE 2. EXPERIENCIA COMPUTACIONAL

En los algoritmos seleccionados fue necesario resolver los problemas $P(\theta^{(1)})$ y $Q^{(n)}$. Donde se consideró:

- ✓ $J \subseteq \{1, \dots, m\} \times \{1, \dots, n\}$ = conjunto de índices de los elementos de la función objetivo que han sido perturbados
- ✓ k = cardinalidad de J

Los valores de los índices que pertenecen a J son seleccionados aleatoriamente, considerando que:

- ✓ Sí $i, j \notin J$ entonces se usa $\theta_{ij} = L_{ij} = U_{ij}$ con $L_{ij} = U_{ij}$ tomando de una distribución uniforme $U [1, c_{max}]$ con $c_{max} > 1$.
- ✓ Sí $i, j \in J$ entonces se usa $L_{ij} \leq \theta_{ij} \leq U_{ij}$ con $L_{ij} = (1 - \beta)C_{ij}$, $U_{ij} = (1 + \beta)C_{ij}$, donde C_{ij} es tomando de una distribución uniforme $U [1, c_{max}]$ con $c_{max} > 1$ y $0 < \beta < 1$.
- ✓ Los valores de a_{ij} ($i=1, \dots, m; j=1, \dots, n$) son tomados de una distribución uniforme $U [1, a_{max}]$ con $a_{max} > 1$.
- ✓ Los valores de los elementos b_i ($i=1, \dots, m$) son determinados sumando los elementos a_{ij} y multiplicando esta suma por α con $0 < \alpha < 1$.

Adicionalmente para la realización de las pruebas computacionales se asumió que $\theta_{ij} = L_{ij}$.

Los resultados computacionales permitieron evaluar el desempeño de los algoritmos propuestos en la medida en que m , n , k , c_{max} , β varían; para ello se empleó la siguiente notación:

- ✓ p = índice que identifica el problema.
- ✓ r = número de problemas de PLE puntuales resueltos con la idea de completar el análisis multiparamétrico.
- ✓ Si_1 = Número de iteraciones del Simplex que se usan para resolver el problema $P(\theta^{(1)})$, tomando en cuenta que se utiliza $\theta^{(1)} = L_{ij}$ en todos los experimentos.
- ✓ Si = Número de iteraciones del Simplex total que se usan para resolver el problema $P(\theta_1)$ y $Q^{(1)}, \dots, Q^{(r)}$.
- ✓ t = Tiempo CPU en segundos necesarios para resolver $P(\theta_1)$ y $Q^{(1)}, \dots, Q^{(r)}$.

Tabla XXIX. Experiencia computacional del primer algoritmo

p	Agentes	Tareas	K	Cmax	β	r	Si₁	Si	T (seg.)
1	2	5	10	100	0,2	2	1	2	1,584
2		10				2	3	4	4,568
3		15				2	4	5	7,643
4		20				2	6	7	10,578
5		30				2	7	8	18,933
6		40				2	8	9	26,816
7		60				Excede el número de variables y restricciones que la versión estudiantil de CPLEX ® puede resolver			
8	3	5	10	100	0,2	2	9	12	3,129
9		10				2	16	19	8,468
10		15				2	21	24	15,802
11		20				2	26	29	20,384
12		30				2	36	39	31,489
13		40				Excede el número de variables y restricciones que la versión estudiantil de CPLEX ® puede resolver			
14		60				Excede el número de variables y restricciones que la versión estudiantil de CPLEX ® puede resolver			
15	5	5	10	100	0,2	2	6	16	6,591
16		10				2	18	28	17,842
17		15				2	24	34	26,300
18		20				Excede el número de variables y restricciones que la versión estudiantil de CPLEX ® puede resolver			
19		30				Excede el número de variables y restricciones que la versión estudiantil de CPLEX ® puede resolver			
20		40				Excede el número de variables y restricciones que la versión estudiantil de CPLEX ® puede resolver			
21		10				10	10	100	0,2
22	15		Excede el número de variables y restricciones que la versión estudiantil de CPLEX ® puede resolver						
23	20		Excede el número de variables y restricciones que la versión estudiantil de CPLEX ® puede resolver						
24	15	15	10	100	0,2	Excede el número de variables y restricciones que la versión estudiantil de CPLEX ® puede resolver			

Tabla XXX. Experiencia computacional del segundo algoritmo

p	Agentes	Tareas	k	Cmax	β	r	Si_1	Si	T (seg.)
1	2	5	10	100	0,2	2	1	2	1,664
2		10				2	3	4	4,832
3		15				2	4	5	7,923
4		20				2	6	7	11,114
5		30				2	7	8	18,879
6		40				2	8	9	27,101
7		60				Excede el número de variables y restricciones que la versión estudiantil de CPLEX ® puede resolver			
8	3	5	10	100	0,2	2	9	12	3,328
9		10				2	16	19	8,859
10		15				2	21	24	16,201
11		20				2	26	29	20,886
12		30				2	36	39	31,969
13		40				2	46	49	44,313
14		60				Excede el número de variables y restricciones que la versión estudiantil de CPLEX ® puede resolver			
15	5	5	10	100	0,2	2	6	16	6,728
16		10				2	18	28	18,156
17		15				2	24	34	26,692
18		20				2	27	37	37,548
19		30				2	36	46	48,125
20		40				Excede el número de variables y restricciones que la versión estudiantil de CPLEX ® puede resolver			
21	10	10	10	100	0,2	2	21	66	36,391
22		15				2	36	81	49,853
23		20				Excede el número de variables y restricciones que la versión estudiantil de CPLEX ® puede resolver			
24	15	15	10	100	0,2	Excede el número de variables y restricciones que la versión estudiantil de CPLEX ® puede resolver			