



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS PRUEBAS
DE DUREZA EN TABLETAS**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A:
PEDRO CECILIO DE JESUS CHAVARRIA

MEXICO, D. F.

1985



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

CAPITULOS

CAPITULO I

INTRODUCCION

CAPITULO II

GENERALIDADES

CAPITULO III

APARATOS PROPUESTOS

CAPITULO IV

RESUMEN

CAPITULO V

CONCLUSIONES

CAPITULO VI

BIBLIOGRAFIA

I INTRODUCCION

El objetivo de este trabajo es el de revisar la bibliografía existente hasta la fecha sobre la prueba de dureza en tabletas o núcleos de grageas y de realizar un trabajo experimental determinando este parámetro con aparatos - de distintos Laboratorios Farmacéuticos. Con los datos que se obtengan se - realizará un estudio estadístico que permitirá saber que probador de dureza es más confiable.

La prueba de dureza, el tiempo de desintegración, la cantidad de disolución y la friabilidad, son algunas de las determinaciones que deben realizarse - en una tableta para su control de calidad.

La prueba de dureza se considera una de las de mayor importancia, ya que el valor de la dureza puede ser afectado por varios factores tales como: Naturaleza del principio activo, influencia del excipiente, nivelación de la máquina tableteadora, humedad del granulado, compresión, forma de la tableta, almacenamiento. Es por esto que se han creado varias técnicas usando dife--rentes aparatos, los más utilizados en la Industria Farmacéutica son los --siguientes:

Monsanto, Strong - Cobb, Pfizer, Erweka y Schleuniger.

II GENERALIDADES

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas de sustancias medicinales sólidas y/o líquidas que se administran por vía oral. Estas formas farmacéuticas están compuestas por uno o varios principios activos y excipientes, estos últimos son los responsables de dar la consistencia a la tableta.

Para la fabricación de la tableta existen dos vías; vía húmeda y vía seca.

La tableta puede tener diferentes formas siendo la redonda la más común.

Para tener un buen control de calidad de las tabletas, se deben hacer pruebas de friabilidad, dureza, tiempo de desintegración, cantidad de disolución etc. este trabajo se enfoca exclusivamente a la prueba de dureza.

La dureza de la tableta puede definirse como una fuerza compresional mínima que cuando es aplicada diámetralmente a una tableta causa fractura. Esta fuerza mecánica tiende a ser definida por varios términos entre los cuales están: Resistencia a la fractura, fuerza de encorvadura, fuerza de choque y dureza.

Para la fabricación de las tabletas, estas deben tener un cierto intervalo en el valor de la dureza y la determinación de este parámetro forma parte de un buen control de calidad.

Primeramente para conocer el valor de la dureza de las tabletas se utilizaba la regla del dedo pulgar. Este método no es confiable porque no da un valor cuantitativo sino solo da una idea de la dureza de la tableta, en la actualidad este método es obsoleto.

Por tal motivo surgió la necesidad de idear algunos aparatos para realizar esta determinación, los más comunes en la Industria Farmacéutica son los siguientes: Monsanto, Strong - Cobb, Pfizer, Erweka y Schleuniger, otros que se encuentran en el mercado son el Brinell y el Digital.

Todos estos aparatos que se utilizan para medir el valor de la dureza tienen semejanzas y diferencias entre uno y otro.

Por lo que se refiere a semejanzas diremos que todos estos aparatos constan de dos partes importantes; un yunque estático y un émbolo móvil, la diferencia entre estos aparatos es su mecanismo de accionar.

Primeramente se mencionará la regla del dedo pulgar, aunque no es un aparato, pero se consideró de interés porque antes de tener los aparatos mencionados, era lo que se utilizaba para determinar la dureza de la tableta.

Este método consiste en usar el segundo y tercer dedo de la mano, utilizando el dedo pulgar como palanca de apoyo para producir la fractura de la tableta. (1).

El probador Monsanto requiere de una serie de vueltas hasta generar la presión necesaria para quebrar la tableta y se lee en la escala y para volver a cero se da el número de vueltas que sean necesarios en reversa. (1), (32), (37).

El probador Strong - Cobb requiere de una acción continua de bombeo hasta generar la presión de aire necesaria para activar el émbolo del aparato y así producirse la fractura de la tableta. (1), (33).

El probador Pfizer requiere de una acción de presión para generar la fuerza necesaria para quebrar la tableta y la lectura debe hacerse de inmediato. (1).

En el probador Erweka la fuerza compresional es aplicada por un brazo cargado y la carga se produce por el deslizamiento de un peso movido a lo largo del brazo por medio de un motor eléctrico, el cual se para automáticamente al fracturar la tableta. (6), (33).

En el probador Schleuniger la fuerza ejercida sobre el comprimido se transmite al contrapeso a través del distribuidor de presión, poniéndose en movimiento simultáneamente la aguja de arrastre. Al romperse el comprimido se detiene el movimiento deslizante, quedando fija la aguja de arrastre en su última posición, mientras que el distribuidor de presión vuelve automáticamente de inmediato a su posición inicial. Este aparato es fácil de manejar y presenta muchas ventajas: Consta de dos placas en forma horizontal, que vienen sustituyendo al yunque y al émbolo. Es adecuado a cualquier forma de tableta, tiene cantidad constante de carga, los resultados son reproducibles y el ajuste a cero es automático. La fractura de la tableta es indicada con la luz del piloto y el resultado está dado por el indicador sobre la escala; este resultado se da en N, Kp, Sc, donde N = Newton, Kp = Kilonewtons, Sc = Strong - Cobb.

Este aparato contiene un recipiente para recoger el polvo de las tabletas. (5), (9), (36).

Otra diferencia es el tipo de lectura que se realiza: El probador Monsanto lo hace sobre una escala marcada, el Strong - Cobb y Pfizer sobre un reloj, el Erweka y el Schleuniger sobre una escala automática.

Otro tipo de aparatos para medir el valor de la dureza de las tabletas es el probador Digital. Este se utiliza cuando el valor de la dureza es menor de dos kilogramos, las ventajas que proporciona este aparato según los auto

res que ofrece confianza y exactitud. (2)

Varios investigadores han realizado diferentes estudios comparativos de la dureza de las tabletas con distintos aparatos y factores que influyen en el valor de la misma.

Un estudio se realizó para observar la exactitud y confiabilidad de los diferentes aparatos: Monsanto, Strong - Cobb y Pfizer, con tabletas placebo - duras (con alto valor de dureza) y blandas (con bajo valor de dureza).

Este estudio se realizó en una tableteadora de un solo punzón a dos diferentes presiones, utilizando 25 tabletas por cada aparato y así obtener el valor de la dureza, la desviación estándar y el coeficiente de variación, lo cual da la información real de cual de los tres aparatos utilizados es el más práctico y el más confiable por su exactitud.

En el cuadro No 1 se muestra los valores obtenidos en este estudio, observándose que el probador Pfizer tiene la desviación estándar más pequeña, -- por lo que se concluyó que es el más confiable. (1)

Otro estudio realiza sobre tabletas de diferente acción farmacológica---- (tabletas para el resfrío, aspirinas para niños y adultos, tabletas anoréxicas, tabletas con penicilina etc.), utilizando dos aparatos para poder observar cual de ellos es el más confiable; estos fueron el Monsanto y el Pfizer, se obtuvieron los valores reales de dureza, desviación estándar y coeficiente de variación como lo muestra el cuadro No 2, de los datos obtenidos se concluyó que el probador Pfizer es más confiable que el Monsanto, pero este estudio no es representativo ya que solo son una pequeña parte de los productos elaborados por la Industria Farmacéutica. (1)

Un tercer estudio fué realizado con tabletas con uno o dos principios activos y utilizando el probador Monsanto y el probador Strong - Cobb para obtener el valor de la dureza y de los datos obtenidos se obtiene el coeficiente de variación. Los resultados obtenidos se muestran en el cuadro No 3, en el cual se observa que el promedio del coeficiente de variación fué menor -- para el Strong - Cobb (9.0 %), que para el probador Monsanto (13.5 %). Esta variación pudo ser debida a las tabletas, al instrumento o al técnico-operador. (1)

En otro estudio se utilizaron 20 tabletas convexas con diferente tamaño y forma, pero con la misma formulación que consiste en lactosa, almidón, estearato de magnesio y ácido esteárico como lubricantes. Para obtener el valor de la dureza se utilizó el probador Strong - Cobb, se determinó también resistencia a la fractura por lo que se utilizó el probador Strong - Cobb -

Tableta	Probador	Dureza Valor	Desviación Estándar	% del coeficiente de variación
Blanca	Pfizer	4.1	0.35	9
Blanca	Monsanto	4.4	0.5	13
Blanca	Strong-cobb	6.4	0.95	15
Dura	Pfizer	7.4	0.84	11
Dura	Monsanto	7.5	0.75	10
Dura	Strong-cobb	12.4	1.47	12

CUADRO No 1 Diferencia sobre las determinaciones en una tableta placebo.

Tableta	Probador	Dureza Valor	Desviación estándar	% coeficiente de variación
Para resfriado	Pfizer	11.0 1b	1.2 1b	10.9
Para resfriado	Monsanto	4.7 Kg (19.4 1b)	0.63 Kg	13.04
Aspirina	Pfizer	12.2 1b	1.5 1b	12.0
Aspirina	Monsanto	5.7 Kg (12.5 1b)	0.32 Kg	15.0
Anorémico	Pfizer	20.2 1b	1.76 1b	8.7
Anorémico	Monsanto	9.5 Kg (21.0 1b)	1.12 Kg	11.5
Penicilina	Pfizer	17.4 1b	3.1 1b	18.0
Penicilina	Monsanto	3.5 Kg (13.7 1b)	1.6 Kg	19.0
Aspirinas para niños	Pfizer	8.6 1b	1.18 1b	13.7
Aspirinas para niños	Monsanto	3.3 Kg (7.2 1b)	0.33	11.5

CUADRO No 2 Comparación del valor de la dureza determinado con los probadores Pfizer y Monsanto, en cinco tabletas con diferente formulación.

Strong - Cobb

Principio activo de la tableta	Dureza valor en SC	% coeficiente de variación
Carbonato de sodio	16.9	4.8
Sulfato ferroso	12.1	7.0
Salicilato de sodio	12.1	11.1
Acetilcarbromal	6.1	11.0
Digitalis	4.0	5.3
Carbonato de calcio, óxido de magnesio	14.3	7.3
Sulfato ferroso, sulfato de quinina	12.5	14.8
Sulfato de cobalto, sulfato ferroso	11.3	6.7
Compuesto de aspirina	11.3	13.8

Non-santo

Principio activo de la tableta	Dureza valor en Kg	% coeficiente de variación
Carbonato de sodio	10.1	3.0
Sulfato ferroso	7.4	8.9
Salicilato de sodio	7.9	14.2
Acetilcarbromal	3.6	15.6
Digitalis	2.25	10.2
Carbonato de calcio, óxido de magnesio	9.9	9.7
Sulfato ferroso, sulfato de quinina	7.4	19.0
Sulfato de cobalto, sulfato ferroso	7.3	12.5
Compuesto de aspirina	7.4	19.5

CUADRO No 3 Comparación entre los valores de dureza y desviación estándar obtenidos con los aparatos Strong - Cobb y Non-santo, en tabletas conteniendo uno o dos principios activos.

con una adaptación que consiste en dos piezas auxiliares, una es adaptada - al yunque y la otra es colocada sobre el émbolo, están sujetadas en su posición por juegos de tornillos, el émbolo tiene la forma de pico el cual descansa sobre la circunferencia de la tableta e imparte un incremento en la presión en el centro de la tableta hasta quebrarla a la mitad, la presión para que ocurra la fractura es hecha por la bomba del aparato adaptado. Este resultado obtenido suele llamarse resistencia a la fractura, el cual se da en un valor numérico.

En el estudio realizado, tomando en consideración el tamaño de la tableta y utilizando el probador Strong - Cobb (dureza) y el Strong - Cobb adaptado (resistencia a la fractura), se obtuvieron los resultados que se muestran en el cuadro No 4, el cual nos indica que en todos los casos, el valor de la dureza fué mayor que la resistencia a la fractura.

Ahora, si se toma en consideración la forma de la tableta y utilizando el Strong - Cobb (dureza) y Strong - Cobb adaptado (resistencia a la fractura), se obtienen valores como nos muestra el cuadro No 5, el cual nos indica que el valor de la dureza fué mayor en todos los casos, a la resistencia a la fractura. Graficando los datos del cuadro No 4 y el cuadro No 5 por el método de mínimos cuadrados, se obtienen las curvas que se muestran en las figuras No 1 y 2 respectivamente, las cuales muestran afinidad entre las dos gráficas y la similitud de las dos pendientes indica que la afinidad es independiente de la forma de la tableta. (11)

Puesto que ya se ha visto que existe variación en el valor de la dureza, de terminado con los distintos aparatos descritos anteriormente en tabletas con diferentes formulaciones, a continuación se verá como varía el valor de la dureza con la influencia de otros factores tales como; los excipientes, la humedad, el tamaño de partícula, la forma de la tableta, la friabilidad, así como las tabletas cubiertas. Se discutirá también la relación de la dureza con el tiempo de desintegración y la cantidad de disolución y su almacenamiento a diferentes tiempos y temperaturas.

Empezaremos con el estudio sobre excipientes (aglutinantes, lubricantes y desintegrantes). Los lubricantes se agregan a la granulación y se mezclan antes de comprimir, estos juegan un papel importante en el valor de la dureza de las tabletas.

Se estudiaron los lubricantes siguientes: Acido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco que son los responsables de la expulsión de la tableta después de ser comprimida.

Para este estudio se utilizó lactosa e hidroxipropilcelulosa en etanol y -

Resistencia a la Fractura

Tabletas	Diámetro (pulgadas)	Grosor (pulgadas)	Dureza SC	Intervalo de Dureza	Varianza de Dureza	Resistencia a la Fractura SC		
						Resistencia a la Fractura SC	Intervalo	Varianza
1	13/32	0.169	5.8	4.0	1.883	2.8	0.7	0.0388
2	1/2	0.219	23.8	8.8	11.121	15.1	4.7	3.673
3	1/2	0.243	23.7	9.4	8.190	13.1	5.2	3.052
4	15/32	0.180	10.6	4.2	1.201	6.4	1.6	0.244
5	1/2	0.240	15.9	4.8	2.852	11.9	2.8	1.043
6	1/2	0.200	15.2	4.6	1.865	7.3	1.8	0.296
7	13/32	0.180	8.5	2.1	0.456	4.8	1.5	0.198
8	15/32	0.231	10.5	6.4	4.096	5.3	2.2	0.513
9	15/32	0.168	4.8	2.4	0.524	4.2	0.6	0.640
10	1/2	0.181	15.8	1.9	0.391	8.9	2.2	0.297
11	1/2	0.180	14.6	7.4	8.335	7.0	6.0	4.200
12	1/2	0.224	15.3	4.9	2.765	10.5	3.8	1.729
13	3/8	0.159	6.5	6.8	7.336	3.7	2.7	0.943
14	1/2	0.221	10.4	7.4	8.810	8.2	7.1	5.344
15	3/8	0.175	12.0	4.2	1.458	6.5	2.0	0.384
16	1/2	0.225	14.0	8.3	9.387	9.8	2.9	0.765

CUADRO No 4 Dureza y resistencia a la fractura para tabletas convexas.

	Díámetro (pulgadas)	Grosor (pulgadas)	Dureza SG	Inter- valo	Varianza de Dureza	Resistencia a la Fractura SG	Intervalo de Fractura	Varianza de Resistencia
Forma de cápsula	-	0.245	12.9	3.0	0.737	7.1	3.7	1.240
Forma de balón de futbol largo	-	0.227	20.1	7.5	6.160	12.5	3.2	1.016
Convexa	1/2	0.180	14.6	7.4	8.335	7.7	6.0	4.200
Forma de balón de futbol pequeño	-	0.185	6.9	2.3	0.598	3.2	1.9	0.358
Convexa	1/2	0.224	15.3	4.9	2.765	10.5	3.8	1.729
Convexa	3/8	0.159	6.5	6.8	7.336	3.7	2.7	0.943
Convexa	1/2	0.221	10.4	7.4	8.810	8.2	7.1	5.344

CUADRO No 5 Dureza y resistencia a la fractura para tabletas placebo.

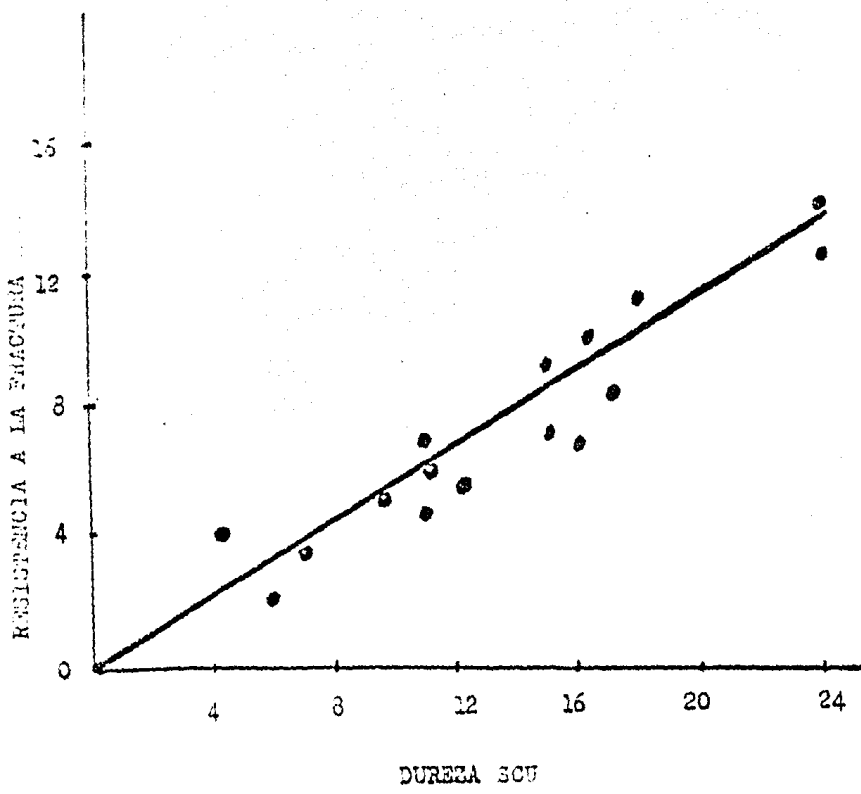


Figura N° 1 Relación entre la resistencia a la fractura y dureza para tabletas convexas.

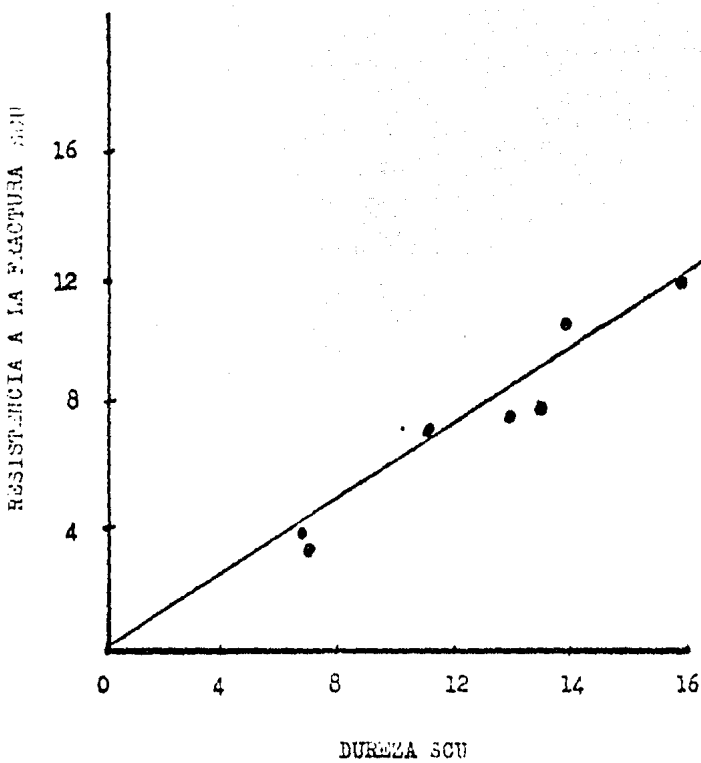


Figura No 2 Relación entre la resistencia a la fractura y la dureza en tabletas placebo.

Los lubricantes se agregaron en una concentración de 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, -- 2.0, 5.0 por ciento peso en peso y para obtener el valor de la dureza se -- utilizó el probador Erweka. El valor de la dureza fué reportado junto a la fuerza de compresión, esta es la responsable de que la tableta sea porosa, -- es decir que tenga espacios vacíos, por lo que en este estudio se determinó la relación entre la dureza y la porosidad, los resultados se observan en -- la figura No 3 de la cual se puede concluir, que al aumentar la porosidad -- disminuye el valor de la dureza. De acuerdo a este estudio realizado se observa que las concentraciones menores del 1.0 por ciento de los lubricantes son efectivas para expulsar la tableta. (12)

Para determinar como influye la humedad en la determinación del valor de la dureza de las tabletas se realizó un estudio para poder observar el incre-- mento o decremento en el valor de la dureza de las tabletas.

Para determinar la variación por la humedad de las tabletas es necesario -- considerar varios factores tales como; tipo y porcentaje del excipiente, si es soluble en agua o si el fármaco o el excipiente son higroscópicos.

La humedad de una tableta empieza a considerarse desde la materia prima --- (principios activos y excipientes) y después de la granulación.

La humedad debe tener un intervalo óptimo para favorecer la cohesión del -- granulado y así favorecer la compactación o de lo contrario se quedará pega-- do en los punzones.

Para este estudio se utilizó Naproxeno que es un agente antiinflamatorio, el-- cual es poco soluble en agua. En el cuadro No 6 se muestran las formulacio-- nes con diferentes concentraciones de Naproxeno. Para este estudio se utili-- zó una tableteadora de un solo punzón y para medir el valor de la dureza se utilizó el probador Strong - Cobb.

El valor de la dureza inicial fué determinado inmediatamente después de la-- compresión, las tabletas fueron expuestas a 20°C y 35°C a 40 por ciento de-- humedad relativa, bajo estas condiciones se determinaron el valor de la du-- reza, el por ciento de humedad y la cantidad de disolución in vitro.

Para este estudio se utilizaron 10 tabletas y los resultados obtenidos del-- incremento en el valor de la dureza por pérdida de humedad para las table-- tas de la formulación A son graficados en la figura No 4, en él se observa-- que a mayor por ciento de humedad, el valor de la dureza es mayor, cuando -- la humedad es de 3.0 a 3.5 por ciento el intervalo de la dureza es muy gran-- de y la disolución no se afecta en 5 y 10 minutos después de la compresión-- ea otras palabras al incrementarse la humedad, el valor de la dureza se in-- crementa y la disolución in vitro no es afectada.

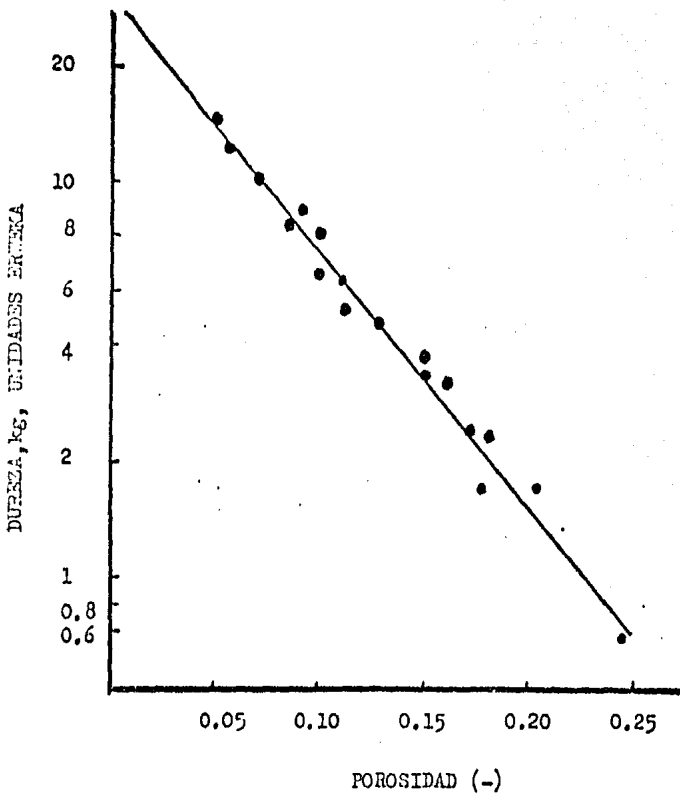


Figura No 3 En un plano semilogarítmico se grafica la dureza vs porosidad (lubricada por 0.5 % talco)

Formulación	Naproxeno	Almidón	Lactosa	Celulosa	Dextrosa	Povidone	Acacia	HPCG	Metanol	Agua	Peso de la tableta
A	65.79	10.00	18.72	-	-	5.26	-	-	10.26	10.26	380 mg
B	73.96	10.07	9.82	-	-	5.92	-	-	10.26	10.26	338 mg
C	70.51	10.00	14.00	-	-	5.26	-	-	10.26	10.26	355 mg
D	59.25	9.96	25.83	-	-	4.73	-	-	10.26	10.26	422 mg
E	65.79	10.00	23.98	-	-	-	-	-	-	20.52	380 mg
F	65.79	10.00	21.98	-	-	-	-	2.00	10.26	10.26	380 mg
G	65.79	10.00	18.98	-	-	-	5.0	-	-	20.52	380 mg
H	65.79	10.00	-	-	18.72	5.26	-	-	10.26	10.26	380 mg
I	65.79	10.00	-	18.72	-	5.26	-	-	10.26	10.26	380 mg

15

Formulación	Naproxeno sódico	Benzoato de sodio	Almidón	Celulosa	Povidone	Metanol	Agua	Peso de la tableta
J	65.79	-	10.00	18.72	5.26	-	20.52	380 mg
K	-	65.79	10.00	18.72	5.26	10.26	10.26	380 mg

CUADRO No 6 Formulación con diferentes concentraciones de Naproxeno.

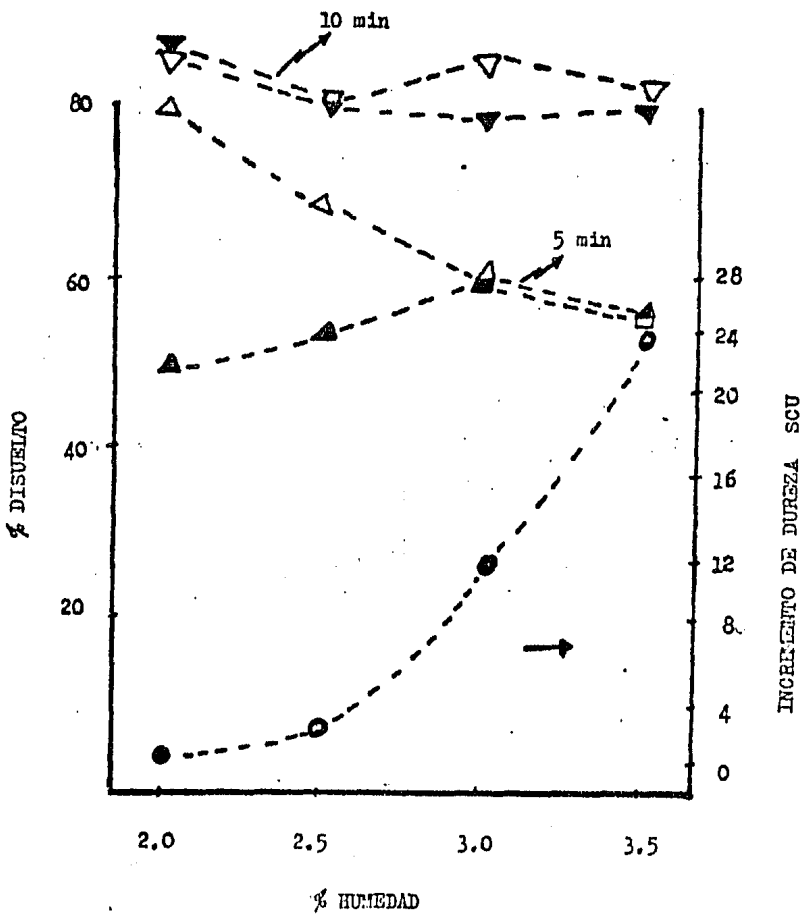


Figura No 4 Efecto del incremento de la dureza indicado por pérdida de la humedad parcial sobre la disolución, para tabletas de Naproxeno.

- Donde: ○ Dureza vs % de humedad.
 △, ▽ Disolución de las tabletas después de la compresión.
 ▲, ▼ Disolución de las tabletas después del incremento de la dureza.

El granulado de la formulación A fué secado para tener solo 0.2 por ciento de humedad y las tabletas fueron comprimidas a diferentes presiones. En la figura No 5 se muestra la relación del valor de la dureza, disolución in vitro y carga compresional. Se observa que al aumentar la carga compresional, aumenta el valor de la dureza y disminuye la disolución in vitro.

Para las formulaciones de A a la D, la cantidad de lactosa fué variada, donde se observa que al aumentar el por ciento de lactosa, el valor de la dureza aumenta pero la disolución in vitro no es afectada, pero si se reemplaza la lactosa por dextrosa como lo muestra la formulación H al aumentar el por ciento de humedad, el valor de la dureza aumenta pero va haber una pequeña disminución en la disolución in vitro. Para las formulaciones E (almidón) - F (hidroxipropilmetilcelulosa) y G (acacia) se observa que con acacia aumenta el valor de la dureza, al aumentar la humedad y con el almidón e hidroxipropilmetilcelulosa no hay un incremento significativo. (16)

También el tamaño de partícula de un polvo, sea principio activo o excipiente es importante en la compresión y así favorece otras propiedades físicas, puesto que el tamaño de partícula muestra cierta afinidad con el peso de la tableta porque al reducir el tamaño de partícula, el peso de la tableta se incrementa debido a que disminuye el espacio vacío. En si se encontró que con gránulos largos existe gran porcentaje de espacios vacíos comparando con los gránulos pequeños, por tal motivo se hicieron tres formulaciones, las cuales se muestran en el cuadro No 7, el tamaño de partícula de cada granulación fué evaluado para las propiedades físicas de la tableta y en forma especial el valor de la dureza.

Para el tamaño de gránulo se realizó una clasificación como lo muestra el cuadro No 8 donde se observa que las partículas son identificadas por el número de la malla del tamiz.

Las tres formulaciones que se observan en el cuadro No 7 son diferentes; la primera es una tableta placebo, la segunda contiene sulfadiazina y la tercera contiene sacarina sódica.

La determinación del valor de la dureza se realizó en las tabletas con variación de peso de 250 mg \pm 5 por ciento y fué medido por el probador Strong - Cobb. El valor de la dureza de cada formulación se observa en el cuadro No 9 del cual se puede concluir que no existe relación entre este parámetro y el tamaño de partícula. (8)

También hay que tomar en cuenta la forma de la tableta que se considera una propiedad física que puede alterar el valor de la dureza y entre las formas tenemos: Aplastada, cóncava, redonda etc. De cada una de estas formas se --

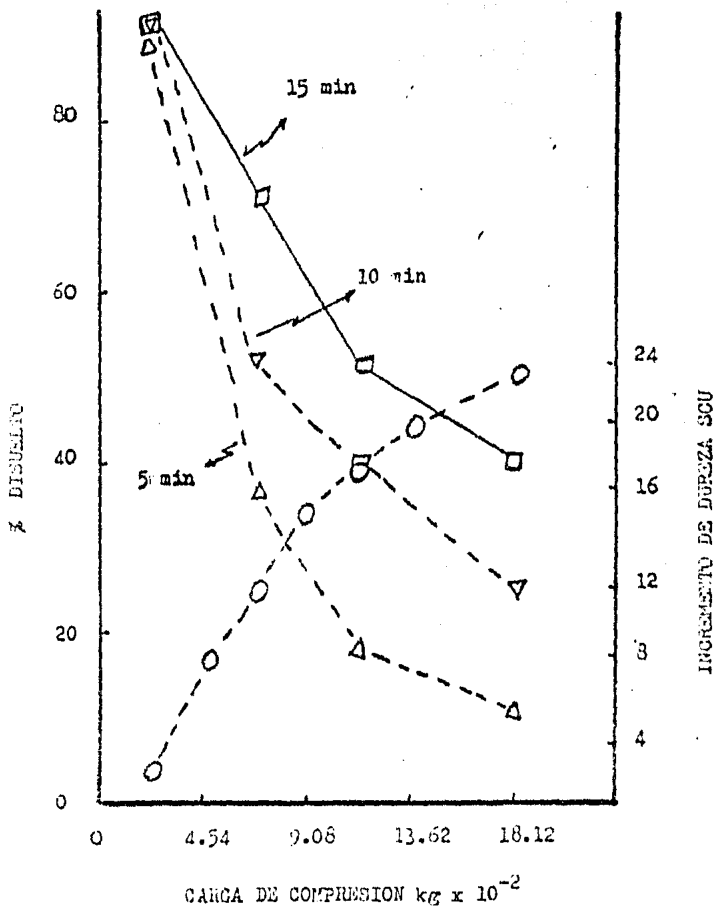


Figura No 5 Efecto de la compresión vs dureza y disolución in vitro para tabletas de Naproxeno que contiene 0.2 % de humedad.

Donde: ○ Dureza vs compresión.

△, ▽, □ Disolución a varios tiempos vs compresión.

Ingredientes	I	II	III
	Placebo (mg)	Sulfadiazina (mg)	Sacarina sódica (mg)
Sulfadiazina USP	-----	100.0	-----
Sacarina sódica USP	-----	-----	30.0
Fosfato dicálcico dihidratado USP	100.0	50.0	85.0
Lactosa USP	100.0	50.0	85.0
Almidón USP	31.0	31.0	31.0
Metil celulosa	12.0	12.0	12.0
Peso total por tableta	<u>243.0</u>	<u>243.0</u>	<u>243.0</u>

19

CUADRO No 7 Formulación para la prueba de dureza.

Número de malla NBS No 1	Cerrado (μ)	Tamaño de partícula (tamaño comido)	Tamaño de partícula (μ)
3	2380	8/12	2030
12	1630	12/16	1435
16	1190	16/20	1015
20	841	20/30	718
30	595	30/60	423
60	250		

22

CUADRO No 8 Clasificación del tamaño del gránulo.

Tamaño de malla	8/12	12/16	16/20	20/30	30/60
-----------------	------	-------	-------	-------	-------

	Placebo				
Significado	15.9	13.7	13.5	14.3	13.5
Intervalo	11 - 22	11 - 18.5	10 - 17.5	10.5 - 17	11 - 19

	Sulfadiazina				
Significado	18.4	18.8	18.8	21.1	22.9
Intervalo	15 - 21.5	14 - 24.5	13 - 25	17 - 24.5	17.5 - 27

Significado	15.7	16.9	15.1	14.5	13.9
Intervalo	12 - 22.5	13.5 - 21.5	11.5 - 19	12 - 16	10 - 19

N

CUADRO No 9 Pruebas de dureza tomando en cuenta el tamaño de partícula.

realizó un estudio para poder obtener el valor de la dureza.

Para este estudio se utilizó aspirina en cristales, con 1.0 % de estearato de magnesio y para obtener el valor de la dureza se uso el probador Bri---nell.

Los resultados se observan en el cuadro No 10, el cual demuestra que al aumentar el grado de curvatura disminuye el valor de la dureza. Esto se debe a que la forma de la superficie de la tableta no es constante porque para una superficie convexa el punto de contacto es menor que para una superficie plana, resultando un valor bajo en el valor de la dureza. (19)

También la friabilidad es una propiedad física de las tabletas, esta se realiza después de ser comprimida la tableta, la cual indica la ruptura (despostillamiento) de la misma, por este motivo se realizó un estudio para ver su relación con el valor de la dureza de la tableta, tomando en consideración el tamaño, peso y grosor. Este estudio se realizó utilizando 20 tabletas y un friabilador similar al de Roche a 100 y 200 revoluciones por minuto. Se utilizaron dos formulaciones, una con lactosa-fosfato dicálcico y una formulación placebo.

Formulación placebo	
Azúcar con 3 % de almidón	59.5 g
Lactosa USP	25.5 g
Almidón de maíz	10.6 g
Pasta de almidón al 10 %	0.9 g
Estearato de magnesio	0.5 g
Talco	3.0 g

Las tabletas fueron comprimidas a diferentes pesos y grosores; para cada tamaño de la tableta fué seleccionado un grosor, el cual es proporcional al tamaño de la tableta. En la figura No. 6 se muestra la diferencia que se obtuvo entre el valor de la dureza y el tamaño de la tableta con lactosa y fosfato dicálcico y las tabletas placebo, para un alto y bajo peso y grosor. Las tabletas con bajo peso y grosor fueron comprimidas con bastante presión y las de alto peso y grosor fueron comprimidas a la máxima presión. Se observó pequeña diferencia en el valor de la dureza entre las dos formulaciones, el cuadro No 11 muestra los resultados de la fórmula de azúcar que fue ilustrada en la figura No 6 donde se observa que el valor de la dureza es mayor para la tableta con alto peso y grosor.

Forma del punzón	Radio de curvatura	Dureza Brinell HN mm^2
Aplastado	-	27.6
Cóncavo limitado	22.2	24.4
Cóncavo normal	15.9	22.8
Cóncavo profundo	7.9	19.3
Redondeo a pildora	6.3	17.0

CUADRO No 10 Relación de la dureza con respecto a la forma del punzón.

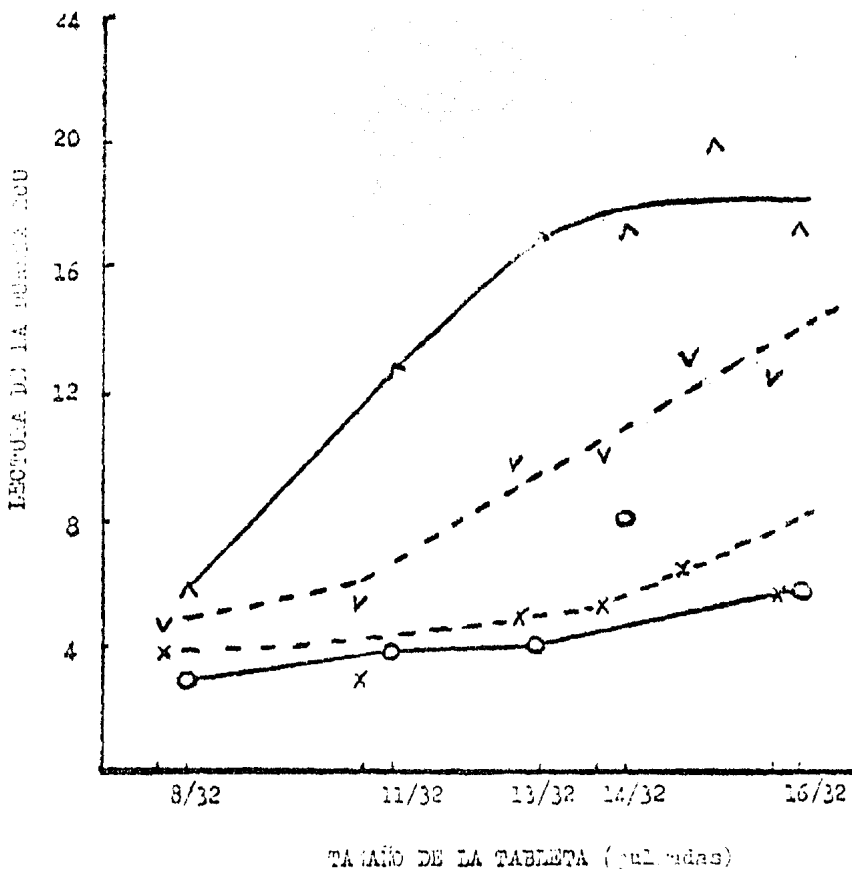


Figura No 6 Variación de la dureza con respecto al tamaño de la tableta.

- Donde:
- Fosfato de calcio dibásico-lactosa bajo peso y grosor
 - △ Fosfato de calcio dibásico-lactosa alto peso y grosor
 - X Estándar de una granulación de azúcar bajo peso y grosor
 - ▽ Estándar de una granulación de azúcar alto peso y grosor

Tamaño de la tableta (pulgadas)	Peso mg		Grosor (pulgadas)		Probador de dureza Strong - Cobb	
	Significado	% CV	Significado	% CV	Significado	% CV
16/32 bajo peso, grosor	616.4	0.8	0.488	0.3	8.1	8.4
alto peso, grosor	617.6	1.1	0.481	0.5	15.1	12.0
15/32 bajo peso, grosor	560.9	1.1	0.492	0.4	8.8	12.7
alto peso, grosor	563.1	1.2	0.485	0.6	14.7	11.9
14/32 bajo peso, grosor	437.5	2.0	0.473	0.9	7.4	17.1
alto peso, grosor	439.4	3.3	0.470	0.8	11.1	16.5
13/32 bajo peso, grosor	366.9	1.3	0.469	0.4	6.5	12.8
alto peso, grosor	365.4	1.8	0.464	0.6	10.6	14.9
11/32 bajo peso, grosor	206.1	2.0	0.442	0.5	3.1	20.2
alto peso, grosor	204.7	2.4	0.435	0.9	5.9	23.3
8/32 bajo peso, grosor	88.5	1.8	0.413	1.1	4.2	15.0
alto peso, grosor	88.1	2.5	0.411	1.1	4.9	21.3
4/32 bajo peso, grosor	48.9	3.0	0.091	1.1	1.0	34.2
alto peso, grosor	48.9	2.8	0.084	1.3	1.7	21.3

Tomando en consideración las tabletas con un peso constante y un grosor diferente, las tabletas con un tamaño de 8/32 a 16/32 pulgadas como lo ilustra la figura No 7, se observa que el valor de la dureza fué menor para las tabletas con un grosor de 0.150 pulgadas, que para las tabletas de 0.190 -- pulgadas.

Para las tabletas cóncavas de tamaño 13/32 pulgadas de la formulación placebo, la cual fué comprimida con una tableteadora Stokes B-2 con un intervalo de 1 a 41 revoluciones por minuto como lo muestra la figura No 8, se observa que el valor de la dureza mejora a una compresión baja y no se ve diferencia significativa en el intervalo de 21 a 41 revoluciones por minuto, -- por lo que se concluyó que no existe una relación entre el valor de la dureza y la friabilidad. (14), (38)

Otro estudio consistió en ver la relación del valor de la dureza con el -- tiempo de desintegración y cantidad de disolución.

Varios autores hicieron estudios sobre esto, entre los cuales están:

Levy quien demostró que administrando cinco diferentes tipos de tabletas -- con aspirinas comerciales, existe absorción in vivo, la cual es proporcional a la cantidad de disolución pero no al tiempo de desintegración.

Higuchi y Marsimha Rao I. y otros (1953) obtuvieron una relación entre el valor de la dureza y el tiempo de desintegración con tabletas de sulfatiazol.

Jacob I. Plein (1968) encontraron un incremento en el valor de la dureza y un decremento en la disolución con tabletas conteniendo Fenobarbital. .

En este estudio se utilizó para determinar el valor de la dureza el probador Monsanto; el tiempo de desintegración se efectuó por el método J.P. -- (Farmacopea Japonesa) y la cantidad de disolución se determinó por el método U.S.P. (Farmacopea de los Estados Unidos).

En este estudio se utilizó la siguiente formulación:

FORMULA

Cafeína	5.0 % peso en peso
Talco	0.6 % peso en peso
Estearato de magnesio	1.4 % peso en peso
Almidón	3.0 % peso en peso
Lactosa	90.0 % peso en peso

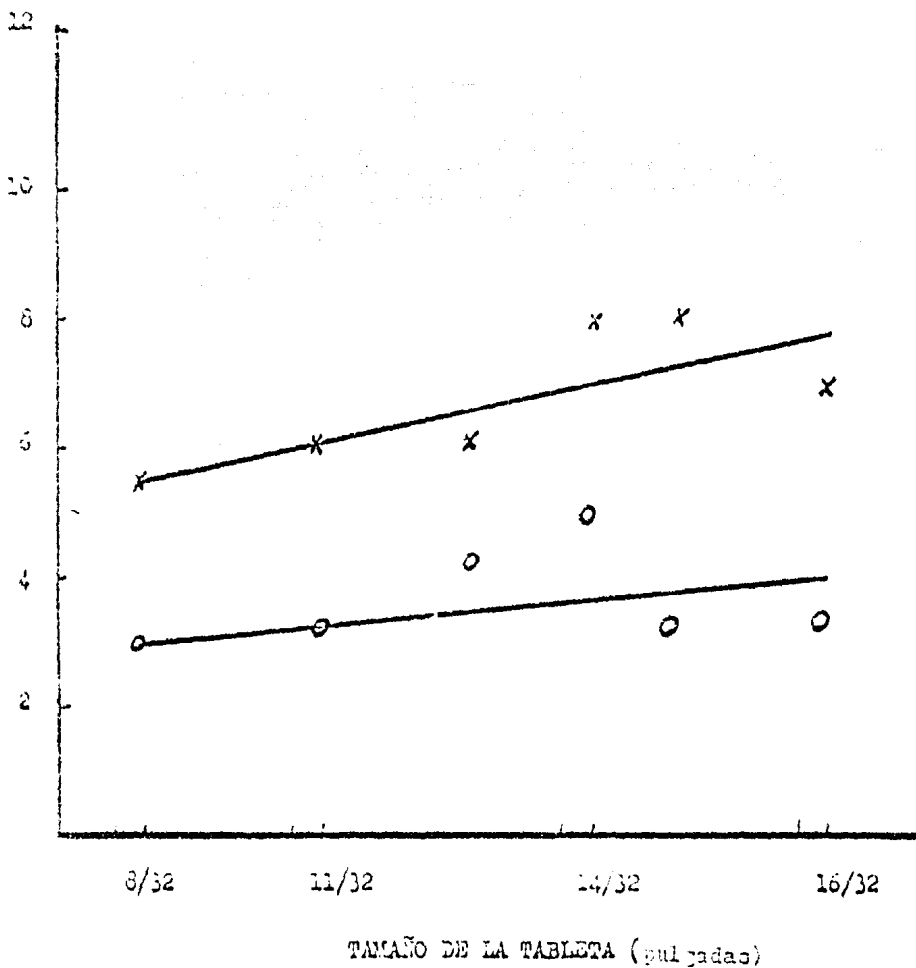


Figura No 7 Relación entre la dureza y el tamaño de la tableta, con diferentes grosores.

Datos: **O** Grosor de 0.150 pulgadas
X Grosor de 0.190 pulgadas

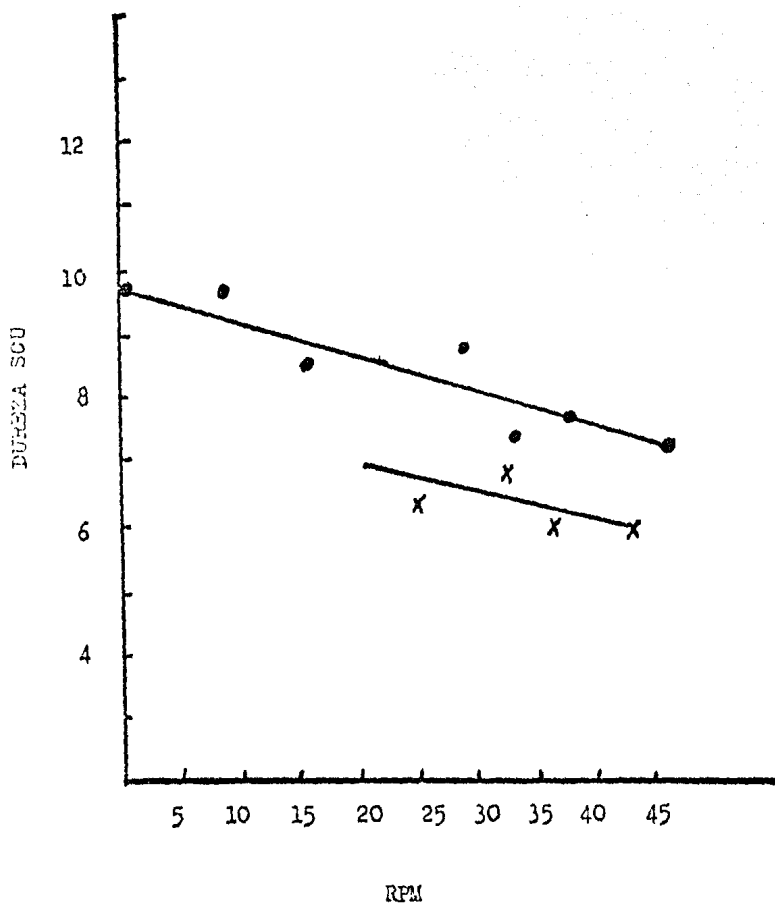


Figura No 8 Relación de la fuerza de choque con respecto a la cantidad de compresión

Donde: X Granulación A
 O Granulación B

La cual fué comprimida a ocho diferentes presiones y se realizaron las pruebas de dureza, tiempo de desintegración y cantidad de disolución por los métodos antes descritos, obteniéndose los resultados que se observan en el cuadro No 12. Al aumentar el valor de la dureza aumentó el tiempo de desintegración y por el método de mínimos cuadrados se gráfica en papel logarítmico el tiempo de desintegración contra el valor de la dureza, obteniéndose la figura No 9 la cual indica que a mayor dureza, mayor tiempo de desintegración, esto se cumple solo para este estudio, porque existen tabletas con valor de dureza alto y tiempo de desintegración bajo o valor de dureza bajo con un tiempo de desintegración alto. (23), (39)

Hecho el análisis de la tableta (forma, color, friabilidad, dureza, tiempo de desintegración y cantidad de disolución), se puede almacenar para después realizar otro análisis de control de calidad, con el objeto de comprobar si hubo un cambio en las propiedades físicas de la tableta.

En este caso es importante conocer cómo varía el valor de la dureza con el tiempo de almacenaje, por lo que se realizó un estudio sobre la relación del valor de la dureza y la cantidad de disolución bajo condiciones de almacenaje a ciertas temperaturas y humedades.

Para este estudio se utilizaron tabletas con almidón y derivados de alginato como desintegrantes y estearato de magnesio como lubricante, las cuales fueron almacenadas durante 30 días a 23°C y 75 % de humedad relativa, 45°C y 75 % de humedad relativa y 65°C y 45 % de humedad relativa y fueron evaluadas a intervalos de 0, 10, 20, 30 días.

Para saber el valor de la dureza y la cantidad de disolución se utilizaron tres formulaciones a tres presiones diferentes de compactación: A (bajo), B (medio), C (alto). Todas las formulaciones contienen estearato de magnesio 0.5 %, almidón (I), alginato (II) y povidone (III) como desintegrantes con una concentración de 2.5 %, amaranto al 7.5 % y fosfato dicálcico dihidratado al 100 %, para que el peso teórico de la tableta sea 200 mg. Para medir el valor de la dureza se utilizó el probador Strong - Cobb y para determinar la cantidad de disolución, se utilizó el aparato U.S.P. (Farmacopea de los Estados Unidos).

Los resultados de este estudio se muestran en los cuadros No 13, 14, 15 a diferentes temperaturas de almacenaje, a diferentes tiempos y humedades relativas. Se observa que los primeros 10 días el valor de la dureza se reduce rápidamente y después sufre un pequeño cambio, después de 30 días la reducción del valor de la dureza fué grande a 23°C y pequeña a 45°C.

El valor de la dureza no tiene afinidad directa con la cantidad de disolución, porque con almidón la mejor eficiencia de disolución del principio --

PRODUCTO	Probador Monsanto	Tiempo de desintegración
	Dureza Kg	por método J.P.
A	0.5 (0.4-0.6)	53 (50-55)
B	2.5 (2.2-2.8)	115 (106-126)
C	2.9 (2.5-3.0)	103 (80-117)
D	7.0 (6.8-7.5)	208 (205-215)
E	9.4 (9.3-9.5)	213 (206-226)
F	10.5 (10.0-11.0)	601 (593-610)
G	12.3 (12.0-13.0)	491 (453-528)
H	12.9 (12.6-13.1)	675 (655-690)

Intervalo entre paréntesis

Donde J.P. = Farmacopea Japonesa

CUADRO No 12 Relación de la prueba de dureza y el tiempo de desintegración de la tableta de cafeína sin -- cubrir, hecha a diferentes presiones.

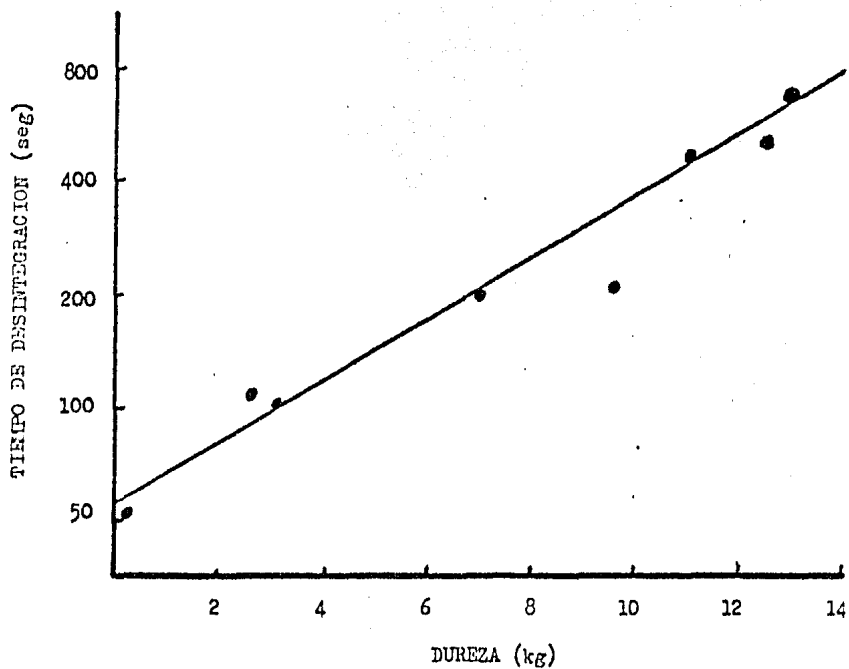


Figura No 9. Efecto de la dureza sobre el tiempo de desintegración en tabletas de cafeína.

Donde; La dureza fué medida con el probador Monsanto
 El tiempo de desintegración fué determinado -
 por el método J.P. (Farmacopea Japonesa).

DIAS DE ALMACENAJE

Lote	0	10	20	30
1-A	5.98 (1.24)	2.84 (0.50)	3.54 (0.40)	2.88 (0.62)
1-B	5.82 (1.47)	2.74 (0.73)	2.72 (0.50)	2.26 (0.85)
1-C	9.06 (2.07)	4.70 (0.73)	4.22 (0.94)	4.22 (0.98)
11-A	5.84 (1.03)	2.94 (0.21)	2.88 (0.39)	2.50 (0.71)
11-B	5.26 (1.03)	2.70 (0.26)	2.84 (0.84)	1.82 (0.49)
11-C	5.74 (0.06)	3.30 (0.56)	3.14 (0.15)	2.30 (0.97)
111-A	4.02 (1.00)	1.32 (0.28)	1.48 (0.23)	1.30 (0.14)
111-B	4.70 (0.92)	1.52 (0.11)	1.84 (0.64)	1.34 (0.22)
111-C	6.92 (1.98)	2.52 (0.28)	2.40 (0.40)	2.60 (0.29)

CUADRO No 13 Dureza de las tabletas almacenadas a 23°C y 75 % R.H., utilizando el probador de dureza Strong - Cobb.

DIAS DE ALMACENAJE

Lote	0	10	20	30
1-A	5.98 (1.24)	2.50 (0.60)	4.04 (1.03)	3.92 (1.00)
1-B	5.82 (1.47)	3.10 (0.27)	3.02 (0.52)	3.61 (0.97)
1-C	9.06 (2.77)	4.80 (0.82)	4.82 (1.13)	5.00 (0.73)
11-A	5.84 (1.03)	6.24 (2.35)	5.16 (1.56)	5.76 (0.95)
11-B	5.26 (1.03)	3.96 (0.88)	4.04 (0.53)	4.32 (0.80)
11-C	5.74 (0.06)	5.38 (0.22)	5.66 (1.62)	5.18 (0.84)
111-A	4.02 (1.00)	2.04 (0.67)	1.70 (0.20)	- -
111-B	4.70 (0.92)	3.22 (1.14)	2.64 (0.78)	3.06 (0.42)
111-C	6.92 (1.98)	4.76 (0.46)	4.42 (1.03)	4.34 (0.87)

CUADRO No 14 Dureza de las tabletas almacenadas a 45°C y 75 % R.H., utilizando el probador de dureza Strong - Cobb.

DIAS DE ALMACENAJE

Lote	0	10	20	30
1-A	5.98 (1.24)	3.86 (1.05)	3.94 (0.77)	2.92 (0.58)
1-B	5.82 (1.47)	2.72 (0.80)	2.40 (0.56)	2.36 (0.74)
1-C	9.06 (2.07)	5.06 (1.35)	4.40 (0.98)	4.56 (0.79)
11-A	5.84 (1.03)	1.62 (0.16)	2.50 (0.54)	2.60 (0.52)
11-B	5.26 (1.03)	1.90 (0.52)	1.96 (0.33)	1.35 (n=2)
11-C	5.74 (0.06)	2.54 (0.13)	2.08 (0.40)	2.05 (n=2)
111-A	4.02 (1.00)	1.32 (0.27)	1.33 (0.25)	- -
111-B	4.70 (0.92)	1.43 (0.13)	1.26 (0.22)	1.53 (n=2)
111-C	6.92 (1.93)	1.86 (0.50)	1.80 (0.41)	2.02 (2.02)

CUADRO No 15 Dureza de las tabletas almacenadas a 65°C y 40 % R.H., utilizando el probador de dureza Strong - Cobb.

activo fué obtenida a una alta compresión (B y C).

En las tabletas almacenadas a 23°C y 45°C no existe un cambio significativo en la cantidad de disolución y a 65°C existe un pequeño cambio pero después de 10 días. Con alginato el cambio de la cantidad de disolución es más complejo, a 23°C la cantidad de disolución decrece un 30 % del valor original, después de 10 días y a 63°C se incrementa la cantidad de disolución, después de 10 días a 45°C existe un pequeño cambio en la cantidad de disolución.

Con Povidone se obtiene una alta cantidad de disolución inicial y en las tabletas almacenadas a 65°C ocurre un pequeño cambio, después de 10 días a 23°C la cantidad de disolución en el lote III-A y III-B es menor del 30 % del valor inicial y el decremento en III-C fué menor después de 10 días, en las tabletas almacenadas a 23°C la cantidad de disolución no decrece y las tabletas almacenadas a 45°C muestran un decremento y un incremento.

Otro aspecto a estudiar es como varía el valor de la dureza en las tabletas cubiertas, para esto hay que tener en consideración los métodos de manufactura y las condiciones del medio.

Este estudio resultó engañoso ya que no se logró determinar la relación entre varios materiales usados para cubrir y las variaciones del valor de la dureza, puesto que en una muestra completamente cubierta, la dureza se incrementa de 50 a 140 % y el peso de la tableta se incrementa en un 3 %.

Para este estudio se utilizaron cinco materiales, cada uno fué formulado en forma individual en un disolvente compatible para producir una película de alta calidad como lo veremos enseguida.

Fórmula	Material	Por ciento
1 ^a	Hidroxipropilmetilcelulosa	5.0
	Metanol	30.0
	Cloruro de metileno	65.0
2 ^a	Etilcelulosa	4.75
	Monoglicérido acetilado	0.25
	Acetona	25.00
	Cloruro de metileno	70.00
3 ^a	Acetofalato de celulosa	4.75
	Triacetina	0.25
	Metanol	20.00
	Acetona	75.00

Se utilizaron tabletas placebo las cuales contienen: Fosfato dicálcico ---- (24.0 %), celulosa microcristalina (20.0 %), almidón (5.0 %) y estearato de magnesio (1.0 %). El valor de la dureza de las tabletas se ve incrementado con una cubierta de hidroxipropilmetilcelulosa, al aumentar su peso aproximadamente un 30 % del núcleo original que es de 0.222 g, como se observa en la figura No 10.

Cuando el núcleo se le aplica una capa de una solución de recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa a 24°C y 40 % de humedad relativa, a intervalos de tiempo de 0.5 h y 24 h, se va a observar si hubo cambio en el valor de la dureza como se muestra en la figura No 11, donde el valor de la dureza es ligeramente bajo para las muestras con bajos porcentajes de solución de recubrimiento, las tabletas que tienen altos porcentajes de esta solución no muestran cambios con el tiempo.

En las tabletas sin cubrir y cubiertas como se muestran en el cuadro No 10, se observa que existe cierta conformidad con respecto al valor de la dureza. Las soluciones de recubrimiento que se utilizaron son: Hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, acetofalato de celulosa y zeína.

Existe la creencia de que la película es la responsable directa del valor de la dureza en las tabletas.

En la figura No 12 se grafican los datos experimentales del valor de la dureza en tabletas cubiertas con hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. La relación entre este valor y el tiempo de cubrimiento, nos muestra un incremento aparente en el valor de la dureza al aumentar el tiempo de cubrimiento, para los cinco materiales.

La desviación estándar es mostrada únicamente para hidroxipropilmetilcelulosa pero es representativa para los cinco materiales, el acetofalato de celulosa y zeína son graficados por separado como lo muestra la figura No 13 donde se observa que la zeína provoca una dureza mayor que el acetofalato de celulosa, a diferentes tiempos de cubrimiento.

De los cinco materiales, la hidroxipropilmetilcelulosa es la que produce un incremento muy pronunciado en el valor de la dureza.

PARTE EXPERIMENTAL

Se realizó un estudio experimental con la finalidad de comprobar cual de los diferentes aparatos antes mencionados es el más confiable; para este eg

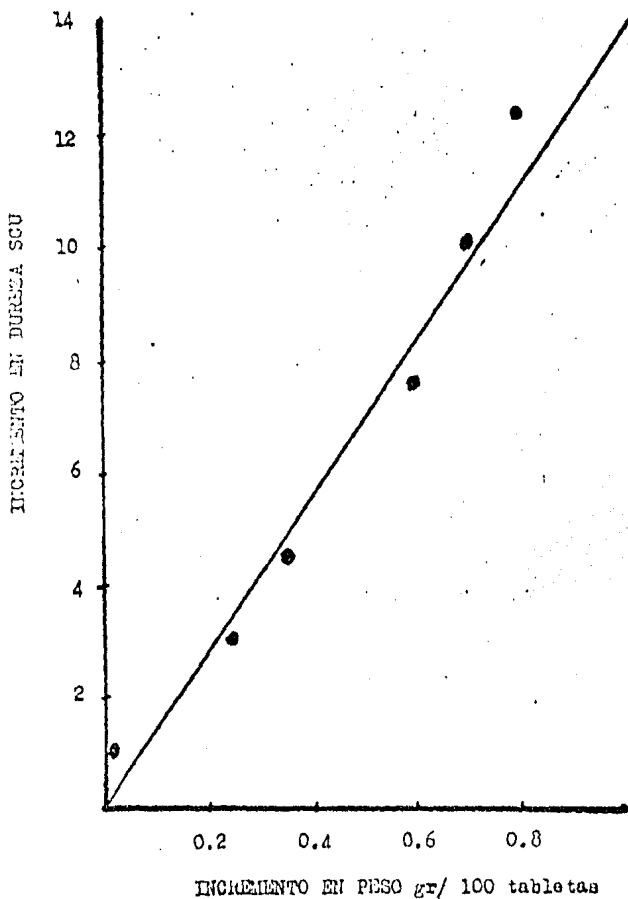


Figura No 10 Efecto de la disposición de la película de hidroxipropilmetilcelulosa sobre el valor de la dureza basado en la medición del incremento del peso de la tableta.

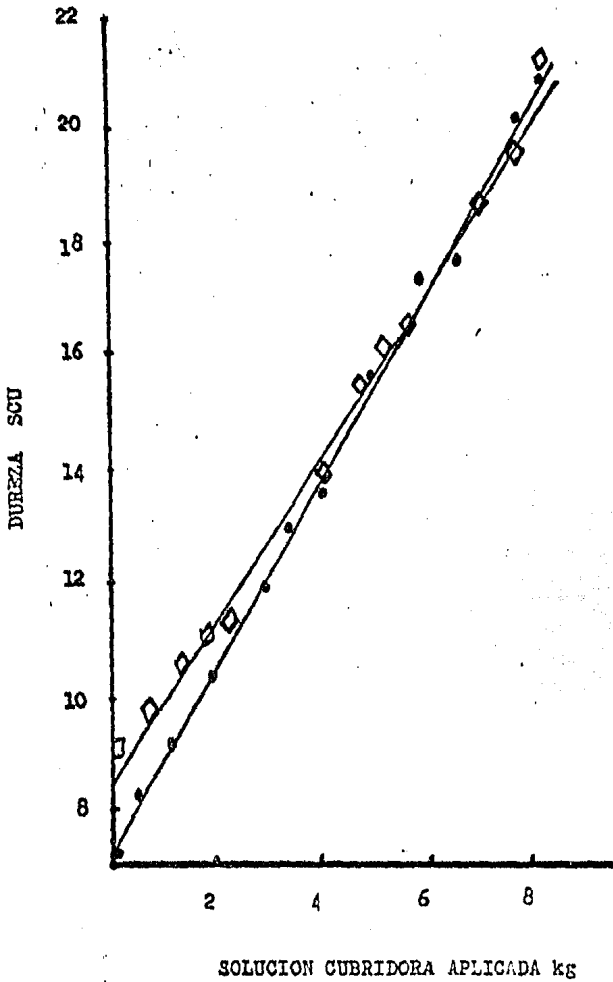


Figura No 11 Efecto del tiempo sobre la dureza de tabletas cubiertas con hidroxipropil metilcelulosa, las determinaciones fueron hechas a:

- 30 minutos
- 1 hora después de ser cubierto.

MATERIAL	Tiempo después de cubierto	Dureza promedio (\bar{x} SD), S.C.U.	
		sin cubrir	cubierta
Hidroxipropil celulosa	30 min	9.1	22.4
	24 h	3.1	22.5
Etilcelulosa	1 mes	7.7	21.8
	30 min	9.4	16.0
	24 h	7.8	16.0
Acetofalato de celulosa	1 mes	7.5	14.6
	30 min	9.4	15.4
	24 h	8.4	17.5

CUADRO No 16 Dureza de las tabletas cubiertas y desnudas probadas con el Strong - Cobb.

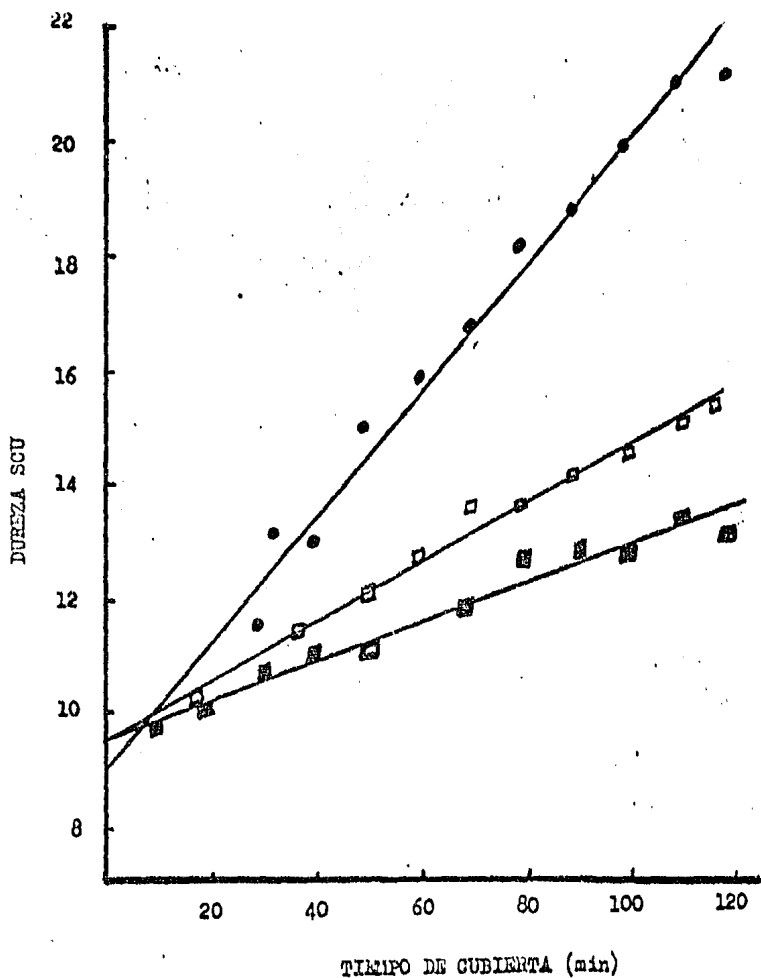


Figura No 12 Comparación del incremento en la dureza para tabletas cubiertas con tres materiales de celulosa.

- Donde: ● Hidroxiopropilmetilcelulosa
 ◻ Etilcelulosa
 ■ Hidroxiopropilcelulosa

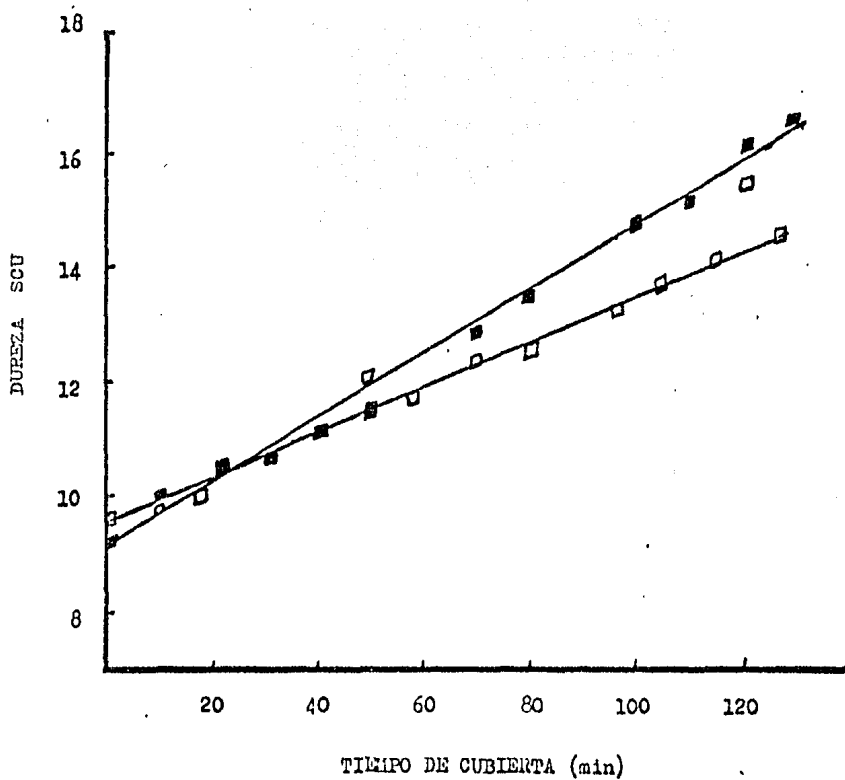


Figura No 13 Incremento de la dureza de la tableta para muestras cubiertas con:

- Zeína
- Acetofalato de celulosa

tudio se visitó a 20 Laboratorios Farmacéuticos diferentes para conocer que tipo de aparato utilizan para obtener el valor de la dureza de las tabletas. Para realizar este estudio se hizo una formulación conteniendo únicamente -- los excipientes más comunes, como a continuación se muestra:

Lactosa	32.6 %
Amijel	12.4 %
Estearato de magnesio	5.0 %

En la fabricación de esta tableta, se utilizó una tableteadora rotativa de 16 punzones cóncavos, se trabajó con humedad menor del 1.0 % en el granulado y con un peso promedio por tableta de 600 mg \pm 5 %.

Con el fin de realizar el análisis estadístico de los datos (media, desviación estándar y t de student), se utilizaron 20 tabletas por cada aparato. Los 20 aparatos fueron: 11 probadores Monsanto, 6 probadores Schleuniger, - 2 probadores Pfizer y un probador Strong - Cobb.

Así se pudo comparar entre el mismo tipo de aparatos y entre los cuatro grupos diferentes de aparatos, para determinar cual de todos los tipos es el más confiable y cuales están dentro del intervalo de confiabilidad.

Los resultados fueron los siguientes:

RESULTADOS DE LOS PRBADORES STOKES

APARATO No 1

Tabletas	X	(X - X)	(X ₁ - X) ²
1	5.0	- 0.5	0.25
2	5.5	0.0	0.00
3	6.8	1.3	1.69
4	5.5	0.0	0.00
5	5.2	- 0.3	0.09
6	5.0	- 0.5	0.25
7	4.5	- 1.0	1.00
8	5.5	0.0	0.00
9	5.9	0.4	0.16
10	5.3	- 0.2	0.04
11	5.4	- 0.1	0.01
12	5.2	- 0.3	0.09
13	6.0	0.5	0.25
14	5.8	0.3	0.09
15	5.7	0.2	0.04
16	6.2	0.7	0.49
17	6.8	1.3	1.69
18	4.7	- 0.8	0.64
19	5.0	- 0.5	0.25
20	5.0	- 0.5	0.25
	<hr style="width: 100%; border: 0.5px solid black; margin: 5px 0;"/> 110.0		<hr style="width: 100%; border: 0.5px solid black; margin: 5px 0;"/> 7.28
	X = $\frac{110.0}{20} = 5.5$		$\frac{7.28}{20} = 0.364$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_1 - x)^2}{n}}$$

$$s = \sqrt{\frac{7.28}{20}} = \sqrt{0.364} = 0.6033$$

APARATO No 2

Tableta	X	(X _i - X)	(X _i - X) ²
1	6.5	0.64	0.4996
2	5.0	- 0.86	0.7396
3	7.4	1.54	2.3716
4	7.0	1.14	1.2996
5	7.0	1.14	1.2996
6	6.25	0.39	0.1521
7	5.4	- 0.46	0.2116
8	6.5	0.64	0.4096
9	6.75	0.89	0.7921
10	5.5	- 0.36	0.1296
11	6.0	0.14	0.0196
12	6.0	0.14	0.0196
13	5.0	- 0.86	0.7396
14	5.25	- 0.61	0.3721
15	5.0	- 0.36	0.7396
16	5.75	- 0.11	0.0121
17	5.0	- 0.86	0.7396
18	5.0	- 0.86	0.7396
19	5.0	- 0.86	0.7396
20	6.0	0.14	0.0196
<hr/>			
$\bar{X} = \frac{117.3}{20} = 5.86$			$\frac{11.9560}{20} = 0.5978$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n}}$$

$$s = \sqrt{\frac{11.9560}{20}} = \sqrt{0.5978} = 0.7731$$

APARATO No 3

Tabletas	X	(X _i - X)	(X _i - X) ²
1	4.5	- 0.725	0.5256
2	4.5	- 0.725	0.5256
3	6.0	0.775	0.6006
4	4.5	- 0.725	0.5256
5	4.0	- 1.225	0.5006
6	5.5	0.275	0.0756
7	6.5	1.275	1.6256
8	4.5	- 0.725	0.5256
9	4.0	- 0.225	1.5006
10	5.5	0.275	0.0756
11	5.5	0.275	0.0756
12	6.0	0.775	0.6006
13	5.5	0.275	0.0756
14	6.0	0.775	0.6006
15	5.0	- 0.225	0.0506
16	6.0	0.775	0.6006
17	5.5	0.275	0.0756
18	4.5	- 0.725	0.5256
19	6.5	1.275	1.6256
20	4.5	- 0.725	0.5256

$$X = \frac{104.5}{20} = 5.225$$

$$\frac{12.237}{20} = 0.6118$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (X_i - X)^2}{n}}$$

$$s = \sqrt{\frac{12.237}{20}} = \sqrt{0.6118} = 0.7821$$

APARATO No 4

Tabletas	X	(X _i - X)	(X _i - X) ²
1	3.5	- 0.875	0.7656
2	4.0	- 0.375	0.1406
3	4.0	- 0.375	0.1406
4	5.0	0.625	0.3906
5	4.5	0.125	0.0156
6	4.5	0.125	0.0156
7	3.0	- 1.375	1.8906
8	3.5	- 0.875	0.7656
9	3.5	- 0.875	0.7656
10	4.0	- 0.375	0.1406
11	4.5	0.125	0.0156
12	6.0	1.625	1.6406
13	5.5	1.125	1.2656
14	5.0	0.625	0.3906
15	5.0	0.625	0.3906
16	5.0	0.625	0.3906
17	4.5	0.125	0.0156
18	4.5	0.125	0.0156
19	4.0	- 0.375	0.1406
20	4.0	- 0.375	0.1406
$X = \frac{87.5}{20} = 4.375$		$\frac{10.437}{20} = 0.5218$	

$$s = \sqrt{\frac{\sum (X_i - X)^2}{n}}$$

$$s = \sqrt{\frac{10.437}{20}} = \sqrt{0.5218} = 0.7223$$

Tabletas	X	(X _i - X)	(X _i - X) ²
1	7.0	1.525	2.3256
2	5.0	- 0.475	0.2256
3	4.0	- 1.475	2.1756
4	6.0	0.525	0.2756
5	5.0	- 0.475	0.2256
6	5.0	- 0.475	0.2256
7	4.5	- 0.975	0.9506
8	6.5	1.025	1.0506
9	5.0	- 0.475	0.2256
10	5.5	0.025	0.0006
11	6.5	1.025	1.0506
12	5.0	- 0.475	0.2256
13	5.5	0.025	0.0006
14	5.0	- 0.475	0.2256
15	5.5	0.025	0.0006
16	5.5	0.025	0.0006
17	7.0	1.525	2.3256
18	4.5	- 0.975	0.9506
19	6.0	0.525	0.2756
20	5.5	0.025	0.0006
	$\frac{109.5}{20} = 5.475$		$\frac{12.737}{20} = 0.6368$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (X_i - X)^2}{n}}$$

$$s = \sqrt{\frac{12.737}{20}} = \sqrt{0.6368} = 0.7980$$

APARATO No 6

Tabletas	X	(X _i - X)	(X _i - X) ²
1	5.0	- 0.6	0.36
2	6.5	0.9	0.81
3	5.5	- 0.1	0.01
4	4.5	- 1.1	1.21
5	5.0	- 0.6	0.36
6	6.0	0.4	0.16
7	6.0	0.4	0.16
8	6.0	0.4	0.16
9	5.0	- 0.6	0.36
10	5.5	- 0.1	0.01
11	6.5	0.9	0.81
12	5.0	- 0.6	0.36
13	5.5	- 0.1	0.01
14	5.0	- 0.6	0.36
15	5.5	- 0.1	0.01
16	6.0	0.4	0.16
17	5.5	- 0.1	0.01
18	6.0	0.4	0.16
19	5.5	- 0.1	0.01
20	6.5	0.9	0.81
<hr/>			
	112.0		6.3
X	$\frac{112.0}{20} = 5.6$		$\frac{6.3}{20} = 0.315$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (X_i - X)^2}{n}}$$

$$s = \sqrt{\frac{6.3}{20}} = \sqrt{0.315} = 0.5612$$

APARATO No 7

Tabletas	X	$(x_i - \bar{x})$	$(x_i - \bar{x})^2$
1	7.0	1.475	2.1756
2	6.0	0.475	0.2256
3	5.1	- 0.425	0.2256
4	5.5	- 0.025	0.0006
5	5.5	- 0.025	0.0006
6	6.0	0.475	0.2256
7	5.5	- 0.025	0.0006
8	5.5	- 0.025	0.0006
9	5.4	- 0.125	0.0156
10	5.4	- 0.125	0.0156
11	5.5	- 0.025	0.0006
12	5.0	- 0.525	0.2756
13	5.4	- 0.125	0.0156
14	5.0	- 0.525	0.2756
15	5.5	- 0.025	0.0006
16	5.4	- 0.125	0.0156
17	5.8	0.275	0.0756
18	4.5	- 1.025	1.0506
19	5.5	- 0.025	0.0006
20	6.0	0.475	0.2256
<hr/>			
	110.5		4.822
	<hr/>		<hr/>
	20 = 5.525		20 = 0.2411

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n}}$$

$$s = \sqrt{\frac{4.822}{20}} = \sqrt{0.2411} = 0.4910$$

APARATO No 8

Tabletas	X	(X ₁ - X)	(X ₁ - X) ²
1	4.0	0.65	0.4225
2	5.0	0.35	0.1225
3	5.0	0.35	0.1225
4	4.0	0.65	0.4225
5	4.5	0.15	0.0225
6	4.5	0.15	0.0225
7	5.0	0.35	0.1225
8	4.5	0.15	0.0225
9	5.5	0.85	0.7225
10	5.5	0.85	0.7225
11	3.5	1.15	1.3225
12	4.5	0.15	0.0225
13	4.5	0.15	0.0225
14	4.0	0.65	0.4225
15	4.5	0.15	0.0225
16	4.5	0.15	0.0225
17	4.0	0.65	0.4225
18	6.5	1.85	3.4225
19	5.5	0.85	0.7225
20	4.0	0.65	0.4225
	<u>93.0</u>		<u>9.55</u>
	20 = 4.65		20 = 0.4775

$$s = \sqrt{\frac{\sum (X_i - X)^2}{n}}$$

$$s = \sqrt{\frac{9.55}{20}} = \sqrt{0.4775} = 0.6910$$

APARATO No 9

Tabletas	X	(X _i - X)	(X _i - X) ²
1	5.0	0.2	0.04
2	5.5	0.7	0.49
3	4.0	- 0.8	0.64
4	5.0	0.2	0.04
5	4.5	- 0.3	0.09
6	4.5	- 0.3	0.09
7	4.5	- 0.3	0.09
8	5.5	0.7	0.49
9	4.0	- 0.8	0.64
10	4.5	- 0.3	0.09
11	5.0	0.2	0.04
12	4.5	- 0.3	0.09
13	4.5	- 0.3	0.09
14	6.0	1.2	1.44
15	4.5	- 0.3	0.09
16	4.5	- 0.3	0.09
17	4.5	- 0.3	0.09
18	5.0	0.2	0.04
19	5.0	0.2	0.04
20	5.5	0.7	0.49
$\bar{X} = \frac{96.0}{20} = 4.8$		$\frac{5.2}{20} = 0.26$	

$$s = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n}}$$

$$s = \sqrt{\frac{5.2}{20}} = \sqrt{0.26} = 0.5099$$

APARATO No 10

Tabletas	X	(X ₁ - X)	(X ₁ - X) ²
1	4.0	- 0.82	0.6724
2	5.0	0.18	0.0324
3	7.5	2.68	7.1824
4	5.5	0.68	0.4624
5	4.0	- 0.82	0.6724
6	6.0	1.18	1.3924
7	4.5	- 0.32	0.1024
8	5.0	0.18	0.0324
9	5.0	0.18	0.0324
10	5.3	0.48	0.2304
11	5.0	0.18	0.0324
12	4.2	- 0.62	0.3844
13	4.0	- 0.82	0.6724
14	4.0	- 0.82	0.6724
15	5.0	0.18	0.0324
16	4.2	- 0.62	0.3844
17	5.2	0.38	0.1444
18	4.1	- 0.72	0.5184
19	4.0	- 0.82	0.6724
20	4.9	0.08	0.0064
	<u>96.4</u>		<u>14.3320</u>
	$X = \frac{96.4}{20} = 4.82$		$\frac{14.3320}{20} = 0.7166$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (X_1 - X)^2}{n}}$$

$$s = \sqrt{\frac{14.3320}{20}} = \sqrt{0.7166} = 0.8465$$

Tabletas	X	(X _i - X)	(X _i - X) ²
1	6.5	1.345	1.8090
2	4.7	- 0.455	0.2070
3	5.5	0.345	0.1190
4	5.5	0.345	0.1190
5	5.0	- 0.155	0.0240
6	3.5	- 1.655	2.7390
7	4.5	- 0.655	0.4290
8	5.0	- 0.155	0.0240
9	4.9	- 0.255	0.0650
10	4.9	- 0.255	0.0650
11	7.0	1.845	3.4040
12	5.5	0.345	0.1190
13	5.0	- 0.155	0.0240
14	4.6	- 0.555	0.3080
15	4.5	- 0.655	0.4290
16	5.0	- 0.155	0.0240
17	4.9	- 0.255	0.0650
18	7.5	2.345	5.4990
19	5.5	0.345	0.1190
20	3.6	- 1.555	2.4180
	<u>103.1</u>		<u>18.0090</u>
	$X = \frac{103.1}{20} = 5.155$		$\frac{18.0090}{20} = 0.9004$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (X_i - X)^2}{n}}$$

$$s = \sqrt{\frac{18.0090}{20}} = \sqrt{0.9004} = 0.9489$$

RESULTADOS DE LOS PRBADORES SCHLEUNIGER

APARATO No 1

Tabletas	X	(X _i - X)	(X _i - X) ²
1	5.3	0.18	0.0324
2	4.2	- 0.42	0.1764
3	4.8	- 0.32	0.1024
4	4.8	- 0.32	0.1024
5	4.8	- 0.32	0.1024
6	6.7	1.58	2.4964
7	6.4	1.28	1.6384
8	5.8	0.68	0.4624
9	5.8	0.68	0.4624
10	4.4	- 0.72	0.5184
11	4.4	- 0.72	0.5184
12	5.7	0.58	0.3364
13	5.0	- 0.12	0.0144
14	4.5	- 0.62	0.3844
15	4.5	- 0.62	0.3844
16	6.6	1.48	2.1904
17	4.4	- 0.72	0.5184
18	5.0	- 0.12	0.0144
19	5.1	- 0.02	0.0004
20	4.4	- 0.72	0.5184
	<hr/> 102.4		<hr/> 10.9740
X =	$\frac{102.4}{20} = 5.12$		$\frac{10.9740}{20} = 0.5487$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (X_i - X)^2}{n}}$$

$$s = \sqrt{\frac{10.9740}{20}} = \sqrt{0.5487} = 0.7407$$

Tabletas	X	(X _i - X)	(X _i - X) ²
1	5.6	- 0.155	0.0240
2	7.1	1.345	1.8090
3	5.1	- 0.655	0.4290
4	7.0	1.245	1.5500
5	6.4	0.645	0.4160
6	5.0	- 0.755	0.5700
7	4.6	- 1.155	1.3340
8	6.1	0.345	0.1190
9	5.4	- 0.355	0.1260
10	6.4	0.645	0.4160
11	6.3	1.045	1.0920
12	5.4	- 0.355	0.1260
13	5.3	- 0.455	0.2070
14	5.0	- 0.755	0.5700
15	4.7	- 1.055	1.1130
16	5.9	0.145	0.0210
17	6.1	0.345	0.1190
18	5.6	- 0.155	0.0240
19	5.6	- 0.155	0.0240
20	6.0	0.245	0.0600

$$X = \frac{115.1}{20} = 5.755$$

$$\frac{10.1490}{20} = 0.5075$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - X)^2}{n}}$$

$$s = \sqrt{\frac{10.1490}{20}} = \sqrt{0.5075} = 0.7124$$

APARATO No 3

Tabletas	x	(x _i - x)	(x _i - x) ²
1	6.2	0.205	0.0420
2	7.7	1.705	2.9070
3	6.3	0.305	0.0930
4	6.1	0.105	0.0110
5	5.5	- 0.495	0.2450
6	5.8	- 0.195	0.0380
7	7.3	1.305	1.7030
8	5.8	- 0.195	0.0380
9	4.7	- 1.295	1.6770
10	5.9	- 0.095	0.0090
11	5.5	- 0.495	0.2450
12	6.4	0.405	0.1640
13	5.4	- 0.595	0.3540
14	6.4	0.405	0.1640
15	5.4	- 0.595	0.3540
16	6.7	0.705	0.4970
17	6.8	0.805	0.6480
18	4.5	- 1.495	2.2350
19	5.3	- 0.695	0.4830
20	6.2	0.205	0.0420
	$\frac{119.9}{20} = 5.995$		$\frac{11.9490}{20} = 0.5975$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - x)^2}{n}}$$

$$s = \sqrt{\frac{11.9490}{20}} = \sqrt{0.5975} = 0.7053$$

Tabletas	X	($x_i - \bar{x}$)	($x_i - \bar{x}$) ²
1	6.6	0.645	0.4160
2	7.1	1.145	1.3110
3	6.0	0.045	0.0020
4	5.4	- 0.555	0.3080
5	5.6	- 0.355	0.1260
6	6.5	0.545	0.2970
7	6.8	0.845	0.7140
8	5.1	- 0.855	0.7310
9	6.1	0.145	0.0210
10	4.7	- 1.255	1.5750
11	6.6	0.645	0.4160
12	5.4	- 0.555	0.3080
13	4.8	- 1.155	1.3340
14	6.0	0.045	0.0020
15	5.6	- 0.355	0.1260
16	7.0	1.045	1.0920
17	6.2	0.245	0.0600
18	5.9	- 0.055	0.0030
19	4.8	- 1.155	1.3340
20	6.9	0.945	0.8930
<hr/>		<hr/>	
$\bar{x} = \frac{119.1}{20} = 5.955$		$\frac{11.0690}{20} = 0.5535$	

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n}}$$

$$s = \sqrt{\frac{11.0690}{20}} = \sqrt{0.5535} = 0.7439$$

APARATO No 5

Tabletas	X	(X ₁ - X)	(X ₁ - X) ²
1	6.0	- 0.03	0.0009
2	5.2	- 0.83	0.6889
3	7.0	0.97	0.9409
4	6.8	0.77	0.5929
5	6.0	- 0.03	0.0009
6	6.8	0.77	0.5929
7	5.3	- 0.73	0.5329
8	5.6	- 0.43	0.1849
9	7.0	0.97	0.9409
10	4.7	- 1.33	1.7689
11	6.6	0.57	0.3249
12	5.8	- 0.23	0.0529
13	6.2	0.17	0.0289
14	6.6	0.57	0.3249
15	5.9	- 0.13	0.0169
16	6.2	0.17	0.0289
17	6.3	0.27	0.0729
18	4.8	- 1.23	1.5129
19	5.8	- 0.23	0.0529
20	6.0	- 0.03	0.0009
	<u>120.6</u>		<u>8.6620</u>
	X = $\frac{120.6}{20} = 6.03$		$\frac{8.6620}{20} = 0.4331$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (X_1 - X)^2}{n}}$$

$$s = \sqrt{\frac{8.6620}{20}} = \sqrt{0.4331} = 0.6581$$

Tabletas	X	(X _i - X)	(X _i - X) ²
1	6.5	- 0.07	0.0049
2	5.4	- 1.17	1.3689
3	5.8	- 0.77	0.5929
4	8.2	1.63	2.6569
5	7.0	0.43	0.1849
6	5.2	- 1.37	1.8769
7	6.2	- 0.37	0.1369
8	5.8	- 0.77	0.5929
9	8.4	1.83	3.3489
10	6.3	- 0.27	0.0729
11	7.0	0.43	0.1849
12	7.3	0.73	0.5329
13	6.5	- 0.07	0.0049
14	6.4	- 0.17	0.0289
15	6.3	- 0.27	0.0729
16	6.6	0.03	0.0009
17	5.5	- 1.07	1.1449
18	6.8	0.23	0.0529
19	7.6	1.03	1.0609
20	6.6	0.03	0.0009
	<u>131.4</u>		<u>13.9220</u>
X =	$\frac{131.4}{20} = 6.57$		$\frac{13.9220}{20} = 0.6961$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (X_i - X)^2}{n}}$$

$$s = \sqrt{\frac{13.9220}{20}} = \sqrt{0.6961} = 0.8343$$

RESULTADOS DE LOS PRBADORES DE DUREZA PFIZER

APARATO No 1

Tabletas	X	(X _i - X)	(X _i - X) ²
1	8.2	0.61	0.3721
2	7.8	0.21	0.0441
3	6.7	- 0.89	0.7921
4	7.8	0.21	0.0441
5	6.8	- 0.79	0.6241
6	8.0	0.41	0.1681
7	8.4	0.81	0.6561
8	7.0	- 0.59	0.3481
9	6.2	- 1.39	1.9321
10	8.0	0.41	0.1681
11	7.0	- 0.59	0.3481
12	7.6	0.01	0.0001
13	7.6	0.01	0.0001
14	9.2	1.61	2.5921
15	8.0	0.41	0.1681
16	6.9	- 0.69	0.4761
17	6.6	- 0.99	0.9801
18	6.6	- 0.99	0.9801
19	9.0	1.41	1.9881
20	8.4	0.81	0.6561
	<u>151.8</u>		<u>13.3380</u>
	$\bar{X} = \frac{151.8}{20} = 7.59$		$s^2 = \frac{13.3380}{20} = 0.6669$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n}}$$

$$s = \sqrt{\frac{13.3380}{20}} = \sqrt{0.6669} = 0.8166$$

PARADO No 2

Ablesas	X	(X _i - x̄)	(X _i - x̄) ²
1	7.3	1.315	1.7292
2	5.8	- 0.185	0.3422
3	5.6	- 0.385	0.1422
4	6.8	0.815	0.6642
5	5.6	- 0.385	0.1422
6	5.6	- 0.385	0.1422
7	6.6	0.615	0.3782
8	5.0	- 0.985	0.9702
9	7.2	1.215	1.4762
10	4.6	- 1.385	1.9182
11	7.7	1.715	2.9412
12	4.9	- 1.085	1.1772
13	6.3	0.315	0.0992
14	6.4	0.415	0.1722
15	5.4	- 0.585	0.3422
16	6.0	0.015	0.0002
17	5.3	- 0.685	0.4692
18	6.9	0.915	0.8372
19	5.8	- 0.185	0.0342
20	4.9	- 1.085	1.1772
	<u>119.7</u>		<u>15.1550</u>
\bar{x}	$\frac{119.7}{20} = 5.985$		$\frac{15.1550}{20} = 0.758$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{x})^2}{n}}$$

$$s = \sqrt{\frac{15.1550}{20}} = \sqrt{0.758} = 0.8705$$

PROCEDIMIENTOS DEL PROBADOR DE DUREZA STRONG - COBB

APARATO No 1

Tabletas	X	(X _i - X)	(X _i - X) ²
1	5.84	- 0.41	0.1681
2	6.57	0.32	0.1024
3	6.21	- 0.04	0.0016
4	6.57	0.32	0.1024
5	5.11	- 1.14	1.2996
6	6.57	0.32	0.1024
7	6.94	0.69	0.4761
8	6.21	- 0.04	0.0016
9	5.84	- 0.41	0.1681
10	6.86	0.61	0.3721
11	6.57	0.32	0.1024
12	6.57	0.32	0.1024
13	6.21	- 0.04	0.0016
14	5.84	- 0.41	0.1681
15	5.69	- 0.56	0.3136
16	5.62	- 0.63	0.3969
17	6.57	0.32	0.1024
18	5.84	- 0.41	0.1681
19	6.21	- 0.04	0.0016
20	7.15	0.90	0.8100
	$X = \frac{124.99}{20} = 6.25$		$\frac{4.9615}{20} = 0.2481$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n}}$$

$$s = \sqrt{\frac{4.9615}{20}} = \sqrt{0.2481} = 0.4981$$

De los datos estadístico (media y desviación estándar) de los 20 aparatos, mediante la prueba t de student se realizó un estudio comparativo entre los de cada tipo y entre los 20 aparatos, obteniéndose los siguientes resultados.

Estudio comparativo para los probadores de dureza Monsanto.

Aparatos	X	(X _i - X)	(X _i - X) ²
1	5.5	0.3	0.09
2	5.36	0.63	0.4624
3	5.225	0.045	0.0020
4	4.375	- 0.305	0.0930
5	5.475	0.295	0.0870
6	5.6	0.42	0.1764
7	5.525	0.345	0.1190
8	4.65	- 0.53	0.2809
9	4.3	- 0.38	0.1444
10	4.82	- 0.36	0.1290
11	5.155	- 0.025	0.0006
	<u>56.935</u>		<u>2.1403</u>
	X = $\frac{56.935}{11} = 5.18$		$\frac{2.1403}{11} = 0.1946$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (X_i - X)^2}{n}}$$

$$s = \sqrt{\frac{2.1403}{11}} = \sqrt{0.1946} = 0.4411$$

$$s_m = \frac{s}{\sqrt{n}} = \frac{0.4411}{3.32} = 0.1329$$

$$x \pm t s_m = 5.18 \pm 1.81 (0.1329)$$

$$5.18 \pm 0.2405$$

Estudio comparativo para los probadores de dureza Schleuniger.

Aparatos	X	(X _i - X)	(X _i - X) ²
1	5.995	- 0.095	0.0090
2	5.955	0.055	0.0030
3	5.12	- 0.78	0.6084
4	5.755	- 0.145	0.0210
5	6.03	0.13	0.0169
6	6.57	0.67	0.4489
	<u>35.425</u>		<u>1.1072</u>
X =	$\frac{35.425}{6} = 5.9$		$\frac{1.1072}{6} = 0.1845$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X_i - X)^2}{n}}$$

$$S = \sqrt{\frac{1.1072}{6}} = \sqrt{0.1845} = 0.4295$$

$$S_m = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

$$S_m = \frac{0.4295}{\sqrt{6}} = \frac{0.4295}{2.45} = 0.1753$$

$$X \pm t S_m$$

$$5.9 \pm 2.02 (0.1753)$$

$$5.9 \pm 0.3541$$

Estudio comparativo para los probadores de dureza Pfizer.

Aparatos	\bar{X}	$(X_i - \bar{X})$	$(X_i - \bar{X})^2$
1	7.59	0.79	0.6241
2	5.985	- 0.815	0.6642
	<u>13.575</u>		<u>1.2883</u>
$\bar{X} =$	$\frac{13.575}{2} = 6.8$		$\frac{1.2883}{2} = 0.6441$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n}}$$

$$s = \sqrt{\frac{1.2883}{2}} = \sqrt{0.6441} = 0.8025$$

$$s_m = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

$$s_m = \frac{0.8025}{\sqrt{2}} = \frac{0.8025}{1.4142} = 0.5674$$

$$\bar{X} \pm t s_m$$

$$6.8 \pm 6.31 (0.5674)$$

$$6.8 \pm 3.58$$

Estudio comparativo de los 20 aparatos, mediante la prueba t de student, ob
 teniéndose los siguientes resultados.

Aparatos	X	(X _i - X)	(X _i - X) ²
1	5.5	- 0.1	0.01
2	5.86	0.26	0.0676
3	5.225	- 0.375	0.1406
4	4.375	- 1.225	1.5006
5	5.475	- 0.125	0.0163
6	5.6	0.000	0.0000
7	5.525	- 0.075	0.0056
8	4.65	- 0.95	0.9025
9	4.8	- 0.8	0.6400
10	4.82	- 0.78	0.6484
11	5.155	- 0.445	0.1980
12	5.995	0.395	0.1560
13	5.555	0.355	0.1260
14	5.12	- 0.48	0.2306
15	5.755	0.155	0.0240
16	6.03	0.43	0.1849
17	6.57	0.97	0.9409
18	7.59	1.99	3.9601
19	5.985	0.385	0.1482
20	6.25	0.65	0.4225
	<u>112.235</u>		<u>10.7051</u>
	X = $\frac{112.235}{20} = 5.6$		$\frac{10.7051}{20} = 0.5352$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (X_i - X)^2}{n}}$$

$$s = \sqrt{\frac{10.7051}{20}} = \sqrt{0.5352} = 0.7316$$

$$s_m = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

$$s_m = \frac{0.7316}{\sqrt{20}} = \frac{0.7316}{4.47} = 0.1639$$

$$x \pm t s_m$$

$$5.6 \pm 1.73 (0.1639)$$

$$5.6 \pm 0.2835$$

Considerando los resultados obtenidos de la comparación de los veinte aparatos y tomando en cuenta el intervalo de 5.42 a 5.00 Kg se puede observar que el probador Schleuniger es el más confiable porque tiene más datos repetitivos, después el probador Monsanto y por último el probador Pfizer.

III Descripción de los aparatos utilizados para la determinación de la dureza de las tabletas.

La tableta fué inventada en Inglaterra por Brookendon en 1643 y a fines del siglo se vendían en Europa y América, tabletas contra la mayor parte de las enfermedades conocidas.

En los Estados Unidos, Joseph P. Remington inventó en 1875 el aparato para fabricar tabletas y quizás desde esta época se empezaba a utilizar la regla del dedo pulgar para probar la dureza de las tabletas.

En la época moderna este método no es confiable por lo que se idearon algunos aparatos siendo el probador Monsanto el primero que apareció fué patentado en 1936. Después Robert Albrecht desarrolló un nuevo aparato que fué distribuido con el nombre de Strong - Cobb, se patentó en 1953. Pfizer Ltd. inventó el probador Pfizer, también están los aparatos Erweka, Schleuniger que son algunos de los que se utilizan en la Industria Farmacéutica, dentro de los departamentos de control de calidad y de producción de tabletas.

A continuación se describen los aparatos más utilizados para determinar el valor de la dureza: Monsanto, Strong - Cobb, Erweka, Pfizer y Schleuniger.

REGLA DEL DEDO PULGAR

La figura No 14 muestra este método ya que anteriormente hemos explicado su manejo, sus ventajas y desventajas.



FIGURA No 14

PROBADOR DE DUREZA MONSANTO

En la figura No 15 se muestra este aparato cuyo funcionamiento es muy sencillo y consiste en ubicar la tableta diametralmente en el yunque, haciendo girar el huesillo en sentido de las manecillas del reloj, hasta que sin presión quede anclada la tableta y ahí se toma el cero de la lectura, se sigue haciendo girar el huesillo con la mano derecha y con la mano izquierda cerrada se protege la tableta para evitar la proyección de fragmentos, cuando esta se rompe se lee en la escala obteniéndose un valor al cual se le resta el cero inicial, después se le da vueltas al huesillo en contra de las manecillas del reloj hasta quedar en cero de la escala.

La presión del probador Monsanto está dada en Kg/cm^2 por cada graduación de la escala, esta presión esta ejercida por un resorte de acero templado de perfil recto, su empleo se ha difundido debido a que su manejo y su lectura son sencillas.

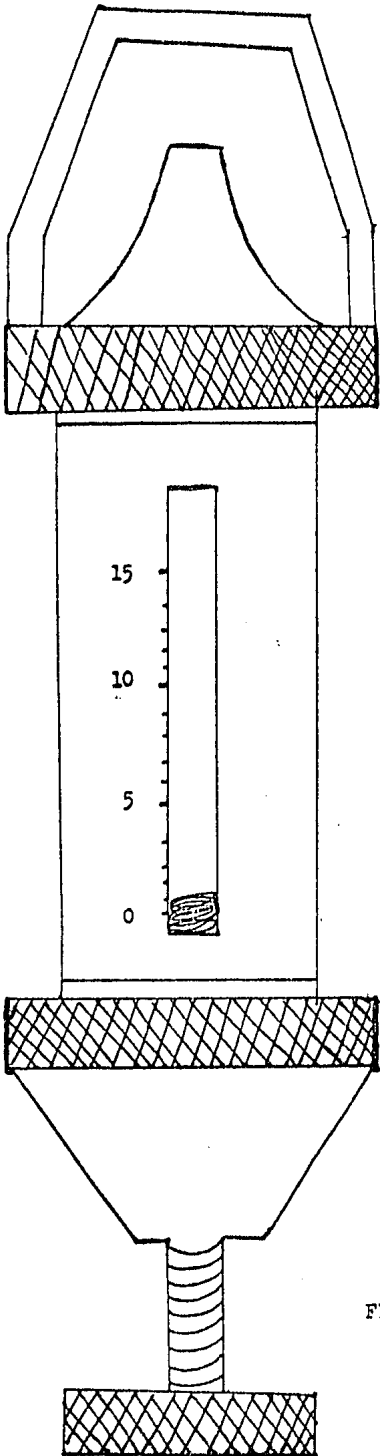
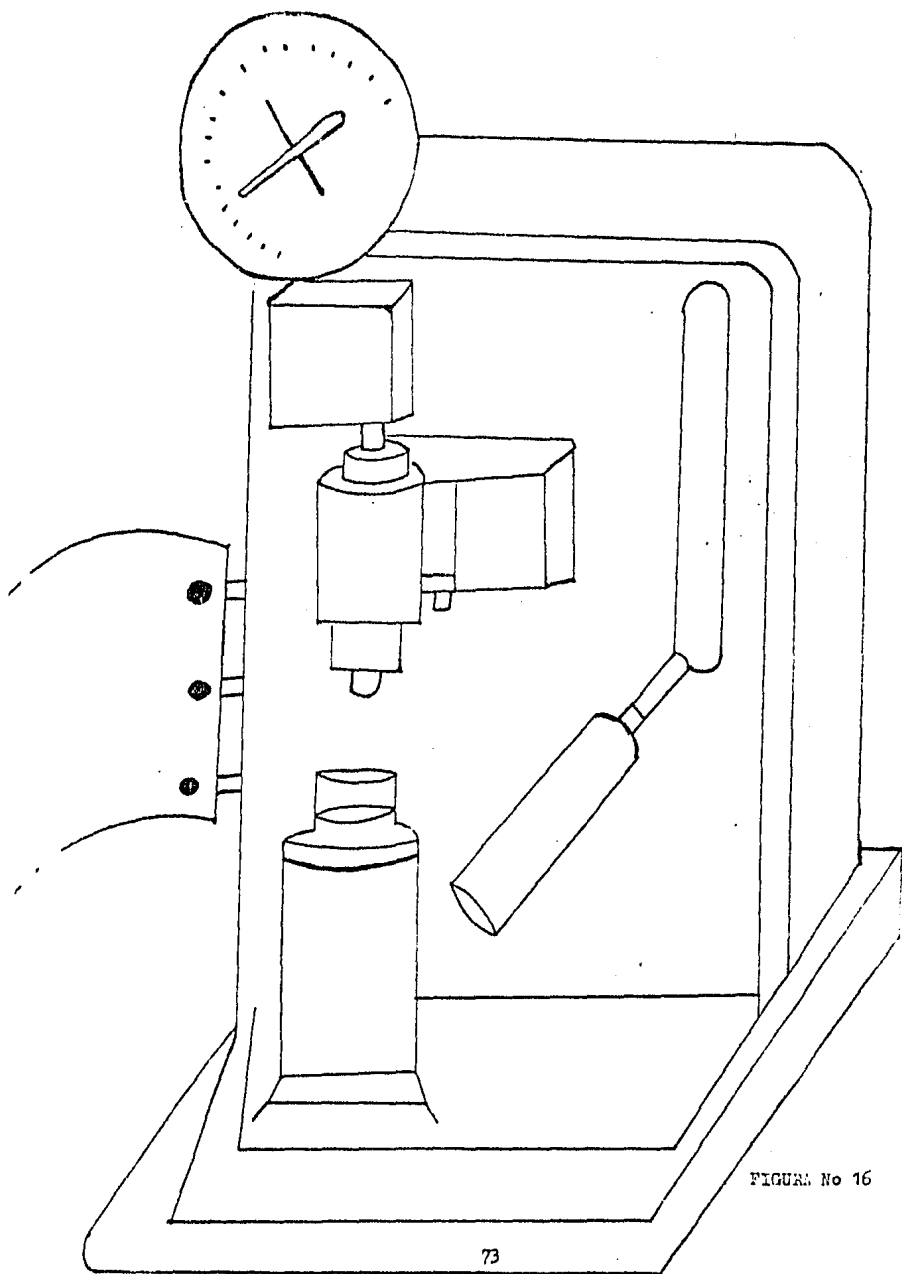


FIGURA No 15

PROBADOR DE DUREZA STRONG - COBB

Es un modelo muy difundido y muy fácil de manejar, fué desarrollado para -- esta compañía por Albrecht y descrito por Hosler.

Su manejo es muy sencillo y consiste en poner la tableta diámetralmente en el punque y presionada por el émbolo, el cerc inicial es ajustado automáticamente, después con la palanca se bombea aire para ejercer la presión necesaria para quebrar la tableta, la ventana que aparece abierta como lo muestra la figura No 16 sirve para proteger de la proyección de fragmentos de la tableta al quebrarse, la lectura final se realiza sobre el reloj y cada división corresponde aproximadamente a 0.73 Kg/cm^2 .



PROBADOR DE DUREZA ERWEKA

Este probador se ilustra en la figura No 17 el cual es utilizado tanto en las operaciones de rutina como en trabajos técnicos, su manejo es sencillo y consiste en colocar la tableta diámetralmente sobre el yunque, haciendo girar el rodete de la silla hasta alcanzar el punzón superior (émbolo), cuando se alcanza al cero se enciende automáticamente la luz del piloto que aparece arriba del punzón superior (émbolo).

El aparato consta de botones de mando (tres botones colocados en la base), se aprieta un botón y se pone en marcha automáticamente la aguja de la escala, ésta se para instantaneamente al quebrarse la tableta y se lee en la escala, para volver a cero se oprime otro botón, el mecanismo dentro del aparato consiste en que un huesillo sinfín mueve un peso horizontalmente e incrementa así la presión que ejerce sobre el brazo de palanca. La variación de la carga se hace en forma lenta y uniforme, un microcontacto detiene la operación al producir la fractura de la tableta.

Cada división de la escala equivale a 0.25 Kg/cm^2 .

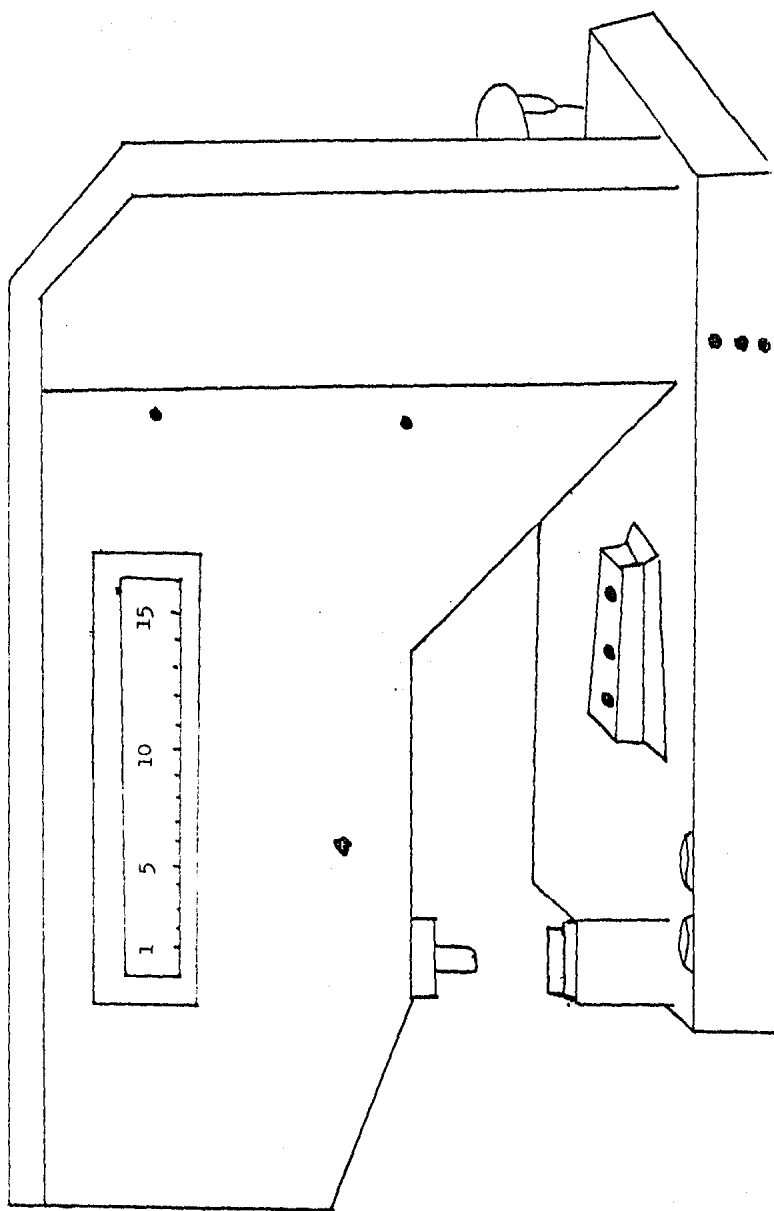


FIGURA No 17

PROBADOR DE DUREZA PFIZER

El probador de dureza se ilustra en la figura No 16 el cual utiliza el principio mecánico de tenacillas ordinarias, la tableta es puesta diámetralmente sobre el yunque del aparato y sujeta en la parte superior por el ómbolo al hacer presión sobre las tenacillas del aparato, esto hace que la tableta sea apretada hasta producirse la fractura, la fuerza es indicada en un reloj, que tiene un indicador el cual permanece fijo después de la fractura de la tableta, lo que permite hacer la lectura, el indicador retorna a cero cuando reengarza un botón sobre el tope del reloj. El valor de la dureza es dada en Kg/cm^2 .

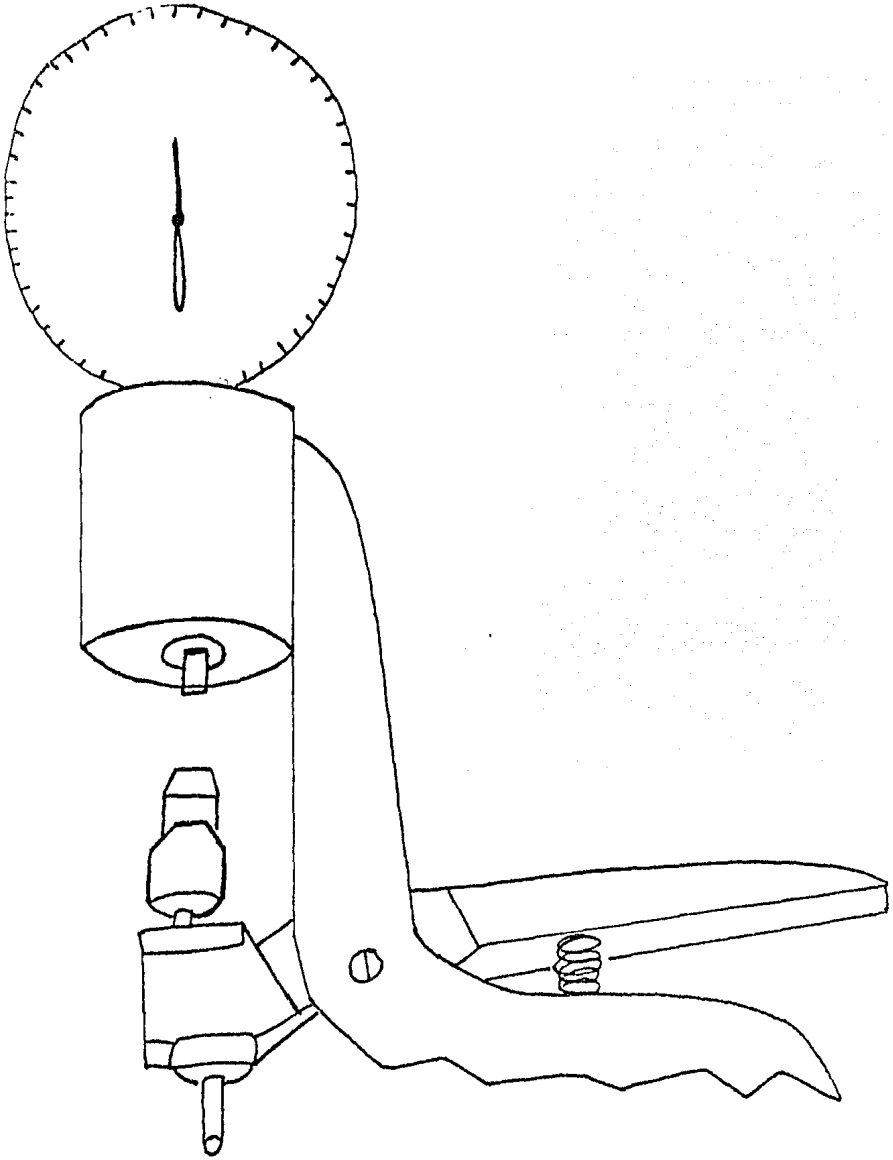


FIGURA No 18

PROBADOR DE DUREZA SCHLEUNIGER

En la figura No 19 se muestra este aparato, su manejo consiste primeramente en accionar el interruptor de la red, en la cual la lámpara verde de control se enciende indicando que el aparato esta listo para su empleo, onseguida se limpia la zona donde se encuentran las placas que van a servir de yunque y émbolo, para luego colocar la tableta entre estos, se ajusta la zona de medición según el diámetro de las tabletas.

Diámetro 15 mm: Zona de medida 15

Diámetro 35 mm: Zona de medida 35

Se coloca horizontalmente el comprimido por ensayar a la derecha entre el yunque y el émbolo, si se trata de tabletas con ranura de partición, orientar ésta en sentido paralelo al yunque y émbolo, se presiona la tecla de medición la aguja vuelve a la posición cero, a continuación irá indicando el incremento de la fuerza, en el instante en que se produce la rotura se enciende la lámpara verde y la aguja se mantiene fija, en el valor máximo de la fuerza, se lee en la escala y se anota el resultado. Mediante un pincel se limpia el sistema de medición eliminando los residuos de la tableta, se aguja la aguja a cero solo al comenzar la medición siguiente.

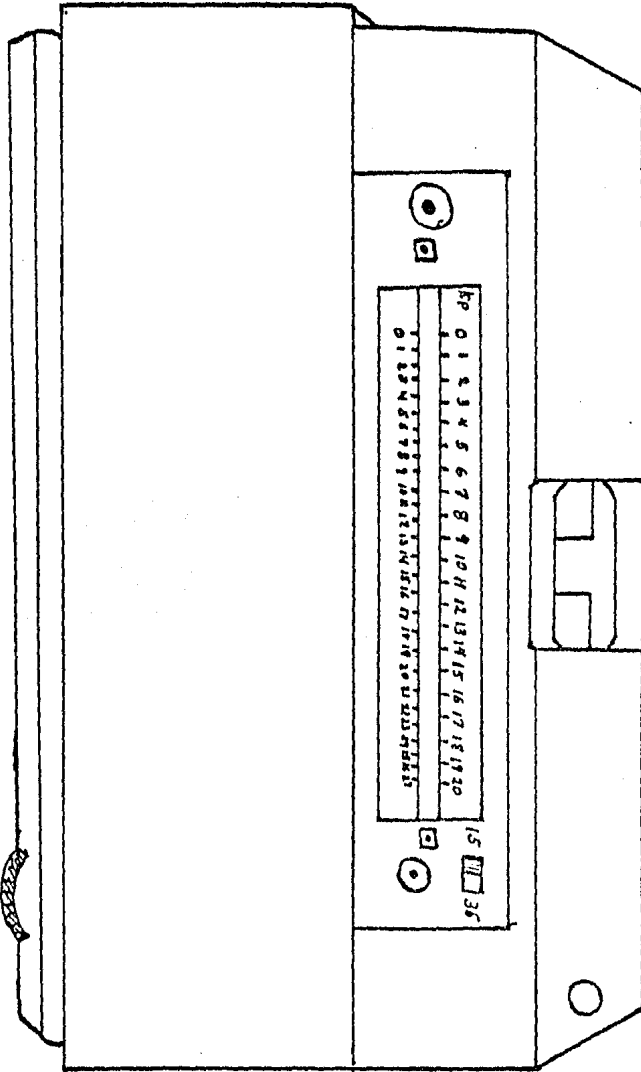


FIGURA No 19

IV RESUMEN

La dureza de las tabletas es una propiedad física, la cual le da consistencia al producto, esta prueba no es de origen farmacopeico, ya que para determinar el intervalo del valor de la dureza de cada producto, se hace de acuerdo a un estudio realizado por cada laboratorio pues esta prueba nos sirve para controlar la resistencia mecánica de comprimidos y núcleos de grageas con relación a la presión o ruptura.

Los comprimidos y núcleos de grageas tendrán que presentar una resistencia suficiente para soportar sin daño: El barnizado, el grageado, el transporte, el envasado y la operación de sacarlos de los envases termosellados.

Por otra parte el valor de la dureza no deberá ser demasiado grande, de forma que no queden afectadas otras propiedades como: Friabilidad, tiempo de desintegración y cantidad de disolución.

Para obtener el valor de la dureza de las tabletas se han ideado varios aparatos que son utilizados en la Industria Farmacéutica, entre los más conocidos tenemos: Monsanto, Strong - Cobb, Pfizer, Erweka y Schleuniger, los cuales son confiables, pero varían unos de otros en su precisión.

La precisión de los aparatos puede deberse a factores que intervienen en la fabricación como; naturaleza del principio activo, excipientes, humedad del granulado, tamaño del gránulo, presión de la tableteadora, el buen estado de los punzones, así como la buena calibración de los aparatos.

Para realizar el trabajo experimental, se elaboró un lote placebo con los excipientes más comunes.

Se visitaron 20 Laboratorios Farmacéuticos para ver que tipo de probador de dureza usan. Se realizaron 20 lecturas por cada aparato y de los datos obtenidos se realizó un estudio estadístico (media, desviación estándar, t de student).

De los 20 aparatos se obtuvieron: 11 probadores Monsanto, 6 probadores Schleuniger, 2 probadores Pfizer y un probador Strong - Cobb, tomando en cuenta las unidades en que está graduado cada aparato.

De los resultados obtenidos mediante la t de student se observó cuales aparatos están dentro del intervalo de confiabilidad, para así tener un mejor criterio al elegir el aparato.

V CONCLUSIONES

- 1.- El control de la prueba de dureza en el proceso de fabricación de tabletas, es importante porque nos da un parámetro que al no cumplirse afecta la calidad del medicamento.
- 2.- Este estudio permitió conocer la forma, el funcionamiento y la confiabilidad de los distintos aparatos usados para la determinación de la dureza en tabletas.
- 3.- De los cinco aparatos (Monsanto, Pfizer, Erweka, Strong - Cobb y ----- Schleuniger), las unidades son diferentes y desafortunadamente no se encontró una forma de conversión de unidades para que se pudiera llegar a una unidad patrón (Kg).
Donde Kg=Kilogramo
- 4.- De los veinte Laboratorios Farmacéuticos se contó con: 11 probadores -- Monsanto, 6 probadores Schleuniger, 2 probadores Pfizer y un probador -- Strong - Cobb. Esto nos indica que el probador Monsanto es el más usado por ser más práctico pero el probador de dureza Schleuniger tiende a -- des, usarlo.
- 5.- El estudio estadístico demostró que el probador Schleuniger es el más -- confiable de todos los que se utilizan en la Industria Farmacéutica, -- porque dió valores más repetitivos, dentro del intervalo establecido.

VI BIBLIOGRAFIA

- 1.- Fairchild H. J. and F. Michel. Pfizer Tablet Hardness Tester. J. Pharm. Sci. Vol. 50, No 11, November 1961.
- 2.- Ralph E. Bertormann. Novel, Low cost Approach to Digitizing Tablet Hardness Values. J. Pharm. Sci. Vol. 64, No 9, September 1975.
- 3.- David J. F., M. R. Bohidar, J. I. Karr, and F. A. Restaino Performance of Tablet Breaking Strength Testers I; Intralaboratory Comparison and Prediction. J. Pharm. Sci. Vol. 62, No 9, September 1973.
- 4.- Horhata S.T., J. Burgio, L. Lonski, and C. E. Rhodes. Effect of Storage at Specified Temperature and Humidity on Properties of Three Highly Compressible Tablet Formulation. J. Pharm. Sci. Vol. 65, No 12, December 1976.
- 5.- Frank J. Goodhart, J. Ronald Draper, Douglas Dancz, and Fred C. Minger. Evaluation of Tablet Breaking Strength Testers. J. Pharm. Sci. Vol. 62, No 2, February 1973.
- 6.- David B. Brook and Keith Marshall. "Crushing-Strength" of Compressed Tablets. J. Pharm. Sci. Vol. 57, No 3, March 1968.
- 7.- Gerald Gold, Ronald N. Duvall, Blase T. Palermo, and Richard L. Hurtle Granule Strength as a Formulation Factor 1: Instrumentation. J. Pharm. Sci. Vol. 60, No 6, June 1971.
- 8.- Alan M. Marks and John J. Sciurra. Effect of Size on Other Physical Properties of Granules and Their Corresponding Tablets. J. Pharm. Sci. Vol. 57, No 3, March 1968.
- 9.- Frank J. Goodhart, J. Ronald Draper, Michael J. Killeen, and Fred C. Minger. Calibration of a Horizontal Pendulum-Type Tablet Breaking Strength Tester. J. Pharm. Sci. Vol. 65, No 7, July 1976.
- 10.- Gerald Gold, Ronald N. Duvall, and Blase T. Palermo. New Instrumentation for Determining Flexure Breaking Strength of Capsule-Shaped Tablets. J. Pharm. Sci. Vol. 69, No 4, April 1980.
- 11.- Clarence J. Endicott, Wernes Lowenthal, and Herbert M. Gross. New Instrument and Method for Evaluating Tablet Fracture Resistance. J. Pharm. Sci. Vol. 50, No 4, April 1961.
- 12.- Yoshihisa Matsuda, Yukko Minamida, and Shin-Ichi Hayashi. Comparative Evaluation of Tablet Lubricants: Effect of Application Method on Tablet Hardness and Ejectability after Compression. J. Pharm. Sci. Vol. 65, No 3, August 1976.

- 13.- Philip W. Stern. Effect of Film Coating on Tablet Hardness. *J. Pharm. Sci.* Vol. 65, No 9, September 1976.
- 14.- James A. Seitz and Gerald M. Flessland. Evaluation of the Physical Properties of Compressed Tablets I. *J. Pharm. Sci.* Vol. 54, No 9, September 1965.
- 15.- David S. T. and L. L. Augsburg. Flexure Test for Determination of Tablet Tensile Strength. *J. Pharm. Sci.* Vol. 63, No 6, June 1974.
- 16.- Chowhan Z. T. and L. Palagyi. Hardness Increase Induced by Partial Moisture Loss in Compressed Tablets and Its Effect on In Vitro Dissolution. *J. Pharm. Sci.* Vol. 67, No 10, October 1978.
- 17.- Chowhan Z. T. The Effect of Low-and High-Humidity Ageing on the Hardness, Disintegration Time and Dissolution Rate of Dibasic Calcium Phosphate-Based Tablets. *J. Pharmacy Pharmacology* Vol. 32, 1980.
- 18.- Rowe R. C. Microindentation a Method for Measuring the Elastic Properties and Hardness of Films on Conventionally Coated Tablets. *J. Pharmacy Pharmacology* Vol. 28, 1976.
- 19.- Aulton M. E. and H. G. Tebby. Hardness Distributions over Tablet Faces with Different Curvatures. *J. Pharmacy Pharmacology* Vol. 26, Suppl., 1974.
- 20.- Aulton M. E., H. G. Tebby and P. J. P. White. Indentation Hardness Testing of Tablets. *J. Pharmacy Pharmacology* Vol. 26, Suppl., 1974.
- 21.- Sims-Smith D. The Effect of Compression on some Physical Properties of Microcrystalline Cellulose Powders. *J. Pharm. Pharmacol* Vol. 29, 1977.
- 22.- Sangekar S. A., M. Sarli, and P. R. Sheth. Effect of Moisture on Physical Characteristics of Tablets Prepared from Direct Compression Excipients. *J. Pharm. Sci.* Vol. 61, June 1972.
- 23.- Shikifumi Kitazawa, Ikuo Johno, Yoko Ito, Shigeo Teramura and Jutaro Okada. Effects of Hardness on the Disintegration Time and the Dissolution Rate of Uncoated Caffeine Tablets. *J. Pharm. Pharmacol* Vol. 27, 1975.
- 24.- Fell J. T., J. M. Newton. The Tensile Strength of Lactose Tablets. *J. Pharm. Pharmacol* Vol. 20, 1968.
- 25.- Stanley P., J. M. Newton. The Tensile Fracture Stress of Capsule-Shaped Tablets. *J. Pharm. Pharmacol* Vol. 32, 1980.
- 26.- Sims-Smith D. Punch Tip Geometry Effects on Powder Compression. *J. Pharm. Pharmacol* Vol. 32, 1980.
- 27.- Allen D. J., J. D. DeMarco, and K. C. Kwan. Free Films I: Apparatus and Preliminary Evaluation. *J. Pharm. Sci.* Vol. 61, No. 1, January 1972.

- 28.- Train D. An Investigation Into The Compaction of Powders. J. Pharm. Pharmacol Vol. 28, June 1956.
- 29.- Rowe R. C. Microindentation-a Method for Measuring the Elastic Properties and Hardness of Films on Conventionally Coated Tablets. J. Pharm. Pharmacol Vol. 28, 1976.
- 30.- Tolster A. R. and N. J. Van Abbe. .. Test for The Mechanical Strength of Compressed Tablets. J. Pharm. Pharmacol Vol. 10, May 1959.
- 31.- Polderman J., D. R. Braakman. The Relation Between Compression Force and Dissolution Time of Tablets. J. Pharm. Pharmacol Vol. 20, 1968.
- 32.- Newton J. M., B. Rowley, J. T. Fell. The Tensile Strength of Deep Concave Tablets. J. Pharm. Pharmacol Vol. 24, 1972.
- 33.- Helman José. Farmacotecnia Teórica y Práctica. Ed. C.E.C.S.A.
- 34.- Parrot L. Eugene. Pharmaceutical Technology. Burgess Publishing Company.
- 35.- Lachman Leon, Herbert A. Lieberman, Joseph L. Kanig. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Lea Febiger Philadelphia 1970.
- 36.- Instructivo del probador de dureza Schleuniger, facilitado por el Laboratorio Farmacéutico Carlo Erba, Farmaitalia.
- 37.- Ridgway K., BA, BSc, PhD, Nicheme, Eric. Aspects of Pharmaceutical Engineering. The Pharmaceutical Journal. December 26, 1970.
- 38.- Sakr A. M. and A.A. Kassem. Factors Affecting Tablet Hardness and Friability. Manufacturing Chemist I. Aerosol News. December 1972.
- 39.- Sakr A. M. and A. A. Kassem. Factors Affecting Tablet Hardness and Disintegration. Manufacturing Chemist I. Aerosol News. September 1972.