

EVALUACION DE LA DUREZA DE LOS COMPRIMIDOS EN FUNCION DEL TIPO DE DUROMETRO EMPLEADO.

B. Artalejo-Ortega, A. Bamio-Nuez, A. del Pozo Carascosa y C. Faulí Trillo.

Departamento de Farmacia, Unidad Funcional de Farmacia Galénica, Facultad de Farmacia, Núcleo Universitario de Pedralbes, Avenida Joan XXIII s/n, 08028 BARCELONA, España.

Tradicionalmente la dureza se determinaba por rotura del comprimido entre los dedos índice y corazón utilizando el pulgar como fulcro. En función de la facilidad de la rotura del comprimido se aceptaba la dureza de los mismos. Esta forma empírica de determinación de la dureza era una medida bastante incipiente de la flexibilidad del comprimido, pero sujeta a las limitaciones del tamaño del mismo y a las variaciones interindividuales.

Posteriormente, la dureza se definió como la fuerza requerida para romper un comprimido en un ensayo de compresión diametral.

En la determinación de la dureza durómetros. Este hecho origina la obtención de diferentes valores del parámetro de dureza para una misma formulación de comprimidos. Estas variaciones son debidas a inexactitudes en el cero, variaciones en la aplicación de la carga, dimensiones y forma del comprimido, falta de calibración, fatiga de los resortes, etc.

En el presente trabajo se pretende estudiar la variación en la determinación de la dureza a partir de tres tipos de durómetros (Stokes, Schleuninger y Erweka). Por otra parte, también se estudia la influencia del llenado de la matriz, la fuerza de compresión y el efecto de los lubricantes en los valores de dureza.

Material y métodos.

Material.

Los productos empleados en este trabajo han sido los siguientes: clorhidrato de diltiacem¹ (polvo cristalino, blanco e inodoro), como principio activo; manitol granulado²; fosfato dicálcico³; almidón pregelatinizado⁴; estearato magnésico⁵ y Sterotex⁶ (aceite vegetal hidrogenado).

Métodos.

Previa su utilización, los productos se han mantenido durante 24 horas a 25 °C y 40% de humedad relativa. Se ha procedido de igual forma con los comprimidos finalizados.

Tanto el principio activo como los excipientes (excepto el de compresión directa), se pasan por un tamiz de luz de malla de 0.50 mm para evitar la presencia de aglomerados.

En la tabla nº 1 se recogen las fórmulas preparadas, por dosis unitaria. El peso final del comprimido es de 250 mg. La mezcla de los distintos componentes se realiza en un mezclador tipo Túbula modelo T2C a una velocidad de 42 r.p.m. El tiempo de mezclado para la fase de diltiacem, manitol y almidón pregelatinizado es de 10 minutos (carga para 800 comprimidos). Una vez transcurrido este intervalo de tiempo se adiciona la cantidad correspondiente de lubricante, a cada formulación, y se ensayan los siguientes tiempos de mezclado: 2, 5 y 10 minutos.

Para la compresión de las distintas formulaciones se ha utilizado una máquina de comprimir excéntrica debidamente instrumentada, y dotada de punzons planos. Para permitir una total recuperación elástica de los comprimidos, se dejan en reposo durante 24 horas antes de efectuar los controles correspondientes.

La determinación de las dimensiones de los comprimidos se realiza con un Palmer de precisión de 0.02 mm. Para los ensayos de dureza se emplean tres tipos de durómetros: Stokes, Erweka y Schleuninger.

Resultados y discusión.

El estudio de comparación de los distintos durómetros se ha realizado con las formulaciones nº 1 y nº 8. Las durezas han sido determinadas por 3 personas distintas (A,B,C), sobre 5 comprimidos. Una misma persona ha repetido series análogas durante 3 días alternos. En las tablas nº 2-7 se muestran los valores obtenidos, sus correspondientes estadísticos y los resultados del análisis de la varianza.

A partir de los datos obtenidos pueden observarse las variaciones existentes entre los valores de dureza para cada tipo de durómetro empleado. En el durómetro tipo Stokes existen variaciones intra e interindividuales en la determinación de la dureza. Este hecho es debido a que la carga se aplica de forma manual y por lo tanto la velocidad de la misma no es constante durante una determinación de dureza. También se obtienen valores más bajos en comparación a los obtenidos con los otros dos tipos de durómetros.

El valor de esta velocidad tampoco es el mismo en determinaciones sucesivas. También se le suman los fenómenos de fatiga y de límite de compresibilidad del resorte metálico. Es muy importante que entre determinaciones sucesivas de dureza, se limpie correctamente el aparato para evitar que la presencia de restos de comprimidos anteriores influyan en los valores de dureza posteriores por modificación de la forma del comprimido.

Los estadísticos correspondientes a los valores de dureza obtenidos en el durómetro Schleuninger, muestran la repetitibilidad de los ensayos intra e interindividuales. En este durómetro, el operario únicamente tiene que colocar el comprimido en la platina móvil y accionar el botón que inicializa el ensayo, con lo que se minimiza el riesgo de variaciones debidas al operario.

Con el durómetro Erweka los valores de dureza obtenidos son inferiores en comparación a los obtenidos con el durómetro Schleuninger para una misma formulación. Esta diferencia entre los valores es debida a la diferente velocidad de aplicación de la carga, que existe entre los dos tipos de durómetro. Por otra parte, se producen variaciones interindividuales. La influencia de la persona que realiza el ensayo, puede justificarse por una diferente colocación del comprimido en el durómetro. Es decir, el comprimido puede no estar bien centrado entre las dos piezas que se coloca para la determinación de su valor de dureza.

El proceso de rotura de los comprimidos que tiene lugar en la determinación de la dureza es dependiente de la velocidad con que se aplica la fuerza o carga, de forma que según aumenta la velocidad de aplicación, aumentan los valores de dureza obtenidos. Así, en el caso concreto del Schleuninger en que la velocidad con que se aplica la fuerza es de 50 N/s, se obtienen valores de dureza superior para una misma formulación, que con el Erweka, en el cual la velocidad es de 5 N/s.

En relación a los otros aspectos estudiados, se observa como la dureza de compresión. Así, en los comprimidos que se han obtenido por llenado constante de la matriz (previa pesada exacta de 250 mg de granulado), para lo cual se ajusta convenientemente el punzón inferior, los valores de dureza aumentan y disminuye el grosor del comprimido, según aumenta la fuerza de compresión. La disminución llega hasta un mínimo, a partir del cual un aumento de la fuerza de compresión provoca el desmoronamiento de la estructura del comprimido (fenómeno de "capping"/laminación) (Figuras nº 1 y 2). (Determinaciones realizadas con durómetro Heberlein).

La influencia de la concentración de lubricante y el tiempo de mezclado puede observarse en la figura nº 3 y nº 4, respectivamente. Para el caso del estearato magnésico, la dureza (determinada con Heberlein) disminuye al aumentar la proporción de dicho excipiente, así como el tiempo de mezclado. El estearato magnésico se adsorbe sobre las partículas del granulado al inicio del proceso de mezclado. Si éste continúa, por efectos de cizalla se produce una deslaminación de las partículas del estearato magnésico que aumentan la adherencia de éstas a las del granulado, interfiriendo la unión entre las mismas. Por el contrario en el caso del Sterotex¹ no influye la concentración ni el tiempo de mezclado. Puede observarse como el empleo de concentraciones del 2%-4% no provocan alteraciones en la dureza del comprimido.

¹ Laboratorios Dr. Esteve S.A., Barcelona.

² LAISA, Barcelona.

³ J. Escuder, Barcelona.

⁴ Laboratorios Dr. Esteve S.A., Barcelona.

⁵ Quimigranel, Barcelona.

Bibliografía.

- Artalejo-Ortega B., Bamio-Nuez A., del Pozo Carrascosa A. y Faulí Trillo C., C.I.F., 8 (2ª ép.), 171-179 (1989).
- Artalejo-Ortega B., Bamio-Nuez A. del Pozo Carrascosa A. Y Faulí Trillo C., Ind. Farm., 4, 57-66 (1990).
- Artalejo-Ortega B., Bamio-Nuez A., Faulí Trillo C. et del Pozo Carrascosa A., 6^{ème} Congrès International de Technologie Pharmaceutique, Paris 2, 3 et 4 Juin 1992.
- Banker G.S. and Anderson N.R., "Tablets", en "Theory and Parctice of Industrial Pharmacy", third edition, Philadelphia, (1986), 293-300.
- Bavitz J.F., Bohidar N.R., Karr J.I. and Restaino F.A., J. Pharm. Sci., 62 (9), 1520-1524 (1973).
- Bos C.E., Vromans H. and Lerk C.F., Int. J. Pharm., 67, 39-49 (1991).
- Goodhart F.W., Draper J.R., Dancz D. and Ninger F.C., J. Pharm. Sci., 62 (2), 297-304 (1973).
- Jarosz P.J. and ParrottE.L., J. Pharm.—Sci. (1982).
- Shah A.C. and Mlodozieniec A.R., J. Pharm. Sci., 66 (10), 1377-1382 (1977).

	Formulaciones								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Diltiacem	60.00 mg	60.00 mg	60.00 mg	60.00 mg	60.00 mg	60.00 mg	60.00 mg	60.00 mg	60.00 mg
Hanitol	150.00 mg	149.40 mg	149.08 mg	148.50 mg	150.00 mg	149.40 mg	149.08 mg	148.50 mg	145.95 mg
Almidón preg.	38.10 mg	38.10 mg	37.17 mg	36.50 mg	38.10 mg	38.10 mg	37.17 mg	36.50 mg	34.05 mg
Estearato Mg	1.90 mg	2.50 mg	3.75 mg	5.00 mg	-----	-----	-----	-----	-----
Sterotex ¹	-----	-----	-----	-----	1.90 mg	2.50 mg	3.75 mg	5.00 mg	10.00 mg

Tábla nº 1
Formulaciones por dosis unitaria.

	1"		2"		3"	
A	9.8		9.8		9.8	
	10.2		9.8		10.0	
	10.0	10.0 ± 0.2	9.8	9.9 ± 0.1	9.8	9.9 ± 0.1
	9.8	c.v. = 2.0%	10.0	c.v. = 1.0%	10.0	c.v. = 1.0%
	10.0		10.0		10.0	
B	10.2		9.8		10.0	
	10.0		10.0		9.8	
	9.8	10.0 ± 0.2	10.2	10.0 ± 0.2	9.8	9.9 ± 0.1
	9.8	c.v. = 2.0%	9.8	c.v. = 2.0%	10.0	c.v. = 1.0%
	10.2		10.0		10.0	
C	10.2		9.8		10.2	
	10.0		10.0		10.0	
	10.0	10.0 ± 0.2	10.0	9.9 ± 0.1	10.0	10.0 ± 0.2
	9.8	c.v. = 2.0%	9.8	c.v. = 1.0%	10.2	c.v. = 2.0%
	9.8		10.0		9.8	

FUENTE DE VARIACION	SUMA CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	CUADRADOS-MEDIOS
Personas	2.294922E-02	2	1.147461E-02
Día	2.294922E-02	2	1.147461E-02
INTERACCION	.046875	4	1.171875E-02
RESIDUALES	.800293	36	2.223036E-02
TOTAL	.8930664	44	

Valor de F entre personas = .5161684

Valor de F crítico a un 95% para 2 y 36 grados de libertad = 3.15
 No existen diferencias significativas entre los resultados obtenidos por las diferentes personas.

Valor de F entre días = .5161684

Valor de F crítico a un 95% para 2 y 36 grados de libertad = 3.15
 No existen diferencias significativas entre los resultados obtenidos entre días.

Tabla n° 2

Formulación n° 1. Valores de dureza con sus correspondientes estimadores estadísticos. Durómetro Heberlein.

	1''		2'		3''	
A	8.00		7.75		8.00	
	7.75		7.50		7.75	
	8.25	8.05 ± 0.32	8.00	7.65 ± 0.28	7.25	7.90 ± 0.45
	7.75	c.v. = 3.97%	7.75	c.v. = 3.66%	8.50	c.v. = 5.70%
	8.50		7.25			
B	8.00		8.50		7.75	
	8.25		8.50		8.25	
	8.25	8.10 ± 0.22	8.25	8.35 ± 0.22	8.50	8.25 ± 0.31
	7.75	c.v. = 2.72%	8.50	c.v. = 2.63%	8.50	c.v. = 3.76%
	8.25		8.00		8.25	
C	8.00		7.50		7.75	
	7.75		7.75		7.50	
	7.75	7.70 ± 0.21	7.75	7.55 ± 0.21	7.25	7.55 ± 0.21
	7.50	c.v. = 2.73%	7.25	c.v. = 2.78%	7.50	c.v. = 2.78%
	7.50		7.50		7.75	

FUENTE DE VARIACION	SUMA CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	CUADRADOS MEDIOS
Personas	3.033447	2	1.516724
Día	7.495118E-02	2	3.747559E-02
INTERACCION	.5666504	4	.1416626
RESIDUALES	2.875	36	7.986111E-02
TOTAL	6.550049	44	

Valor de F entre días = .4692595

Valor de F crítico a un 95% para 2 y 36 grados de libertad = 3.15

No existen diferencias significativas entre los resultados obtenidos entre días.

Valor de F entre personas = 18.99202

Valor de F crítico a un 95% para 2 y 36 grados de libertad = 3.15

Existen diferencias significativas entre los resultados obtenidos por las diferentes personas.

Tabla nº 3

Formulación nº 1. Valores de dureza con sus correspondientes estimadores estadísticos. Durómetro Erweka.

	1''		2'		3''
A	7.0		7.3		7.0
	7.5		7.0		6.7
	6.7	7.0 ± 0.5	7.7	7.2 ± 0.5	7.3
	6.3	c.v. = 7.1%	6.5	c.v. = 6.9%	6.5
	7.3		7.7		7.3
B	6.7		7.0		7.7
	6.5		7.0		7.5
	6.7	6.6 ± 0.3	7.3	7.2 ± 0.2	7.3
	6.3	c.v. = 4.5%	7.5	c.v. = 2.8%	7.3
	7.0		7.3		7.0
C	6.3		6.7		6.3
	6.3		6.5		6.3
	6.5	6.4 ± 0.2	6.0	6.4 ± 0.3	6.5
	6.7	c.v. = 3.1%	6.3	c.v. = 4.7%	6.7
	6.3		6.5		6.3
FUENTE DE VARIACION SUMA CUADRADOS GRADOS DE LIBERTAD CUADRADOS MEDIOS					
Personas		4.228028	2		2.114014
Día		.6879883	2		.3439942
INTERACCION		1.031982	4		.2579956
RESIDUALES		3.723877	36		.103441
TOTAL		9.671875	44		
Valor de F entre personas = 20.4369					
Valor de F crítico a un 95% para 2 y 36 grados de libertad = 3.15					
Existen diferencias significativas entre los resultados obtenidos por las diferentes personas.					
Valor de F entre días = 3.32551					
Valor de F crítico a un 95% para 2 y 36 grados de libertad = 3.15					
Existen diferencias significativas entre los resultados obtenidos entre días.					

Tabla nº 4

Formulación nº 1. Valores de dureza con sus correspondientes estimadores estadísticos. Durómetro Stokes.

	1''		2'		3''	
A	10.0		10.0		10.0	
	10.4		10.0		10.2	
	10.2	10.2 ± 0.2	10.0	10.1 ± 0.1	10.0	10.1 ± 0.1
	10.0	c.v. = 2.0%	10.2	c.v. = 1.0%	10.2	c.v. = 1.0%
	10.2		10.2		10.2	
B	10.2		10.0		10.2	
	10.4		10.2		10.0	
	10.0	10.2 ± 0.2	10.0	10.2 ± 0.2	10.0	10.1 ± 0.1
	10.0	c.v. = 2.0%	10.4	c.v. = 2.0%	10.2	c.v. = 1.0%
	10.4		10.2		10.2	
C	10.4		10.0		10.4	
	10.2		10.2		10.0	
	10.2	10.2 ± 0.2	10.2	10.1 ± 0.2	10.2	10.2 ± 0.2
	10.0	c.v. = 2.0%	10.0	c.v. = 1.0%	10.2	c.v. = 2.0%
	10.0		10.2		10.4	

FUENTE DE VARIACION	SIGMA CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	CUADRADOS MEDIOS
Personas	.0234375	2	1.171875E-02
Día	2.246094E-02	2	1.123047E-02
INTERACCION	4.638672E-02	4	1.159668E-02
RESIDUALES	.800293	36	2.223036E-02
TOTAL	.8925781	44	

Valor de F entre personas = .5271507
 Valor de F crítico a un 95% para 2 y 36 grados de libertad = 3.15
 No existen diferencias significativas entre los resultados
 obtenidos por las diferentes personas.

Valor de F entre días = .5051861
 Valor de F crítico a un 95% para 2 y 36 grados de libertad = 3.15
 No existen diferencias significativas entre los resultados
 obtenidos entre días.

Tabla nº 5

Formulación nº 8. Valores de dureza con sus correspondientes
 estimadores estadísticos. Durómetro Heberlein.

	1''		2'		3''	
A	9.50		9.50		9.00	
	8.00		9.00		8.25	
	8.50	8.55 ± 0.62	9.75	8.95 ± 0.71	9.25	8.75 ± 0.39
	8.75	c.v. = 7.25%	8.50	c.v. = 7.93%	8.50	c.v. = 4.46%
	8.00		8.00		8.75	
B	8.75		8.50		9.50	
	9.50		8.75		8.50	
	8.25	8.70 ± 0.60	8.25	8.40 ± 0.28	9.50	8.85 ± 0.60
	8.00	c.v. = 6.90%	8.50	c.v. = 3.33%	8.50	c.v. = 6.78%
	9.00		8.00		8.25	
C	9.00		9.00		8.00	
	9.50		9.75		9.25	
	9.50	9.40 ± 0.28	9.50	9.25 ± 0.39	9.00	9.00 ± 0.59
	9.25	c.v. = 2.98%	9.25	c.v. = 4.22%	9.50	c.v. = 6.55%
	9.75		8.75		9.25	

FUENTE DE VARIACION	SUMA CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	CUADRADOS MEDIOS
Personas	2.766358	2	1.383179
Día	3.173828E-03	2	1.586914E-03
INTERACCION	1.355713	4	.3389282
RESIDUALES	9.716797	36	.269911
TOTAL	13.84204	44	

Valor de F entre personas = 5.124573

Valor de F crítico a un 95% para 2 y 36 grados de libertad = 3.15

Existen diferencias significativas entre los resultados obtenidos por las diferentes personas.

Valor de F entre días = 5.879397E-03

Valor de F crítico a un 95% para 2 y 36 grados de libertad = 3.15

No existen diferencias significativas entre los resultados obtenidos entre días.

Tabla nº 6

Formulación nº 8. Valores de dureza con sus correspondientes estimadores estadísticos. Durómetro Erweka.

	1"		2"		3"	
A	7.5		8.5		8.0	
	7.0		7.0		7.7	
	7.5	7.4 ± 0.3	8.7	7.7 ± 0.8	7.5	7.6 ± 0.3
	7.7	c.v. = 4.0%	7.5	c.v. = 10.4%	7.7	c.v. = 3.9%
	7.3		7.0		7.3	
B	7.7		8.5		7.5	
	7.0		8.5		7.7	
	7.0	7.4 ± 0.4	8.7	8.5 ± 0.1	7.3	7.4 ± 0.3
	7.5	c.v. = 5.4%	8.5	c.v. = 1.2%	7.5	c.v. = 4.0%
	8.0		8.3		7.0	
C	8.0		8.0		7.7	
	7.5		8.7		8.7	
	8.5	8.2 ± 0.5	8.5	8.2 ± 0.4	8.0	8.2 ± 0.4
	8.3	c.v. = 6.1%	8.3	c.v. = 4.9%	8.5	c.v. = 4.9%
	8.7		3.7		8.3	

FUENTE DE VARIACION	SUMA CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	CUADRADOS MEDIOS
Personas	3.177002	2	1.588501
Día	1.983887	2	.9919434
INTERACCION	2.219238	4	.5548096
RESIDUALES	6.479492	36	.1799859
TOTAL	13.85962	44	

Valor de F entre personas = 8.825697

Valor de F crítico a un 95% para 2 y 36 grados de libertad = 3.15

Existen diferencias significativas entre los resultados obtenidos por las diferentes personas.

Valor de F entre día = 5.511228

Valor de F crítico a un 95% par 2 y 36 grados de libertad = 3.15

Existen diferencias significativas entre los resultados obtenidos entre días.

Tabla nº 7

Formulación nº 8. Valores de dureza con sus correspondientes estimadores estadísticos. Durómetro Stokes.

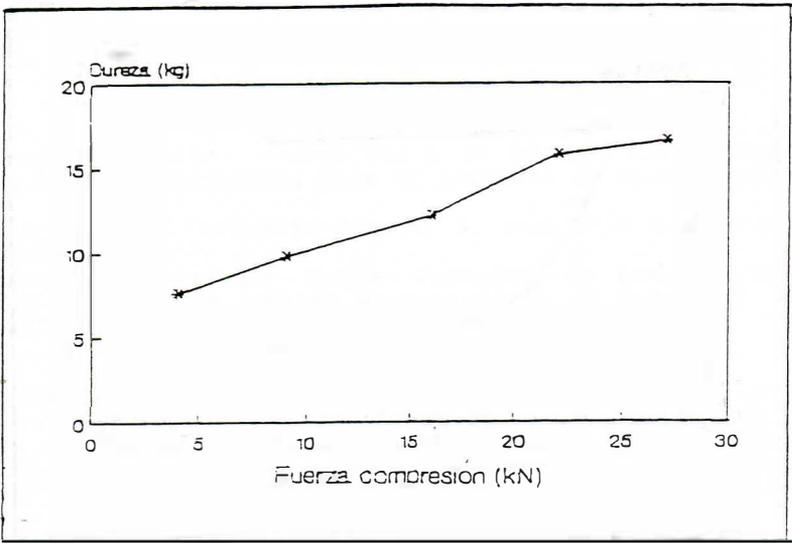


Figura nº 1
Influencia de la fuerza de compresión en la dureza.

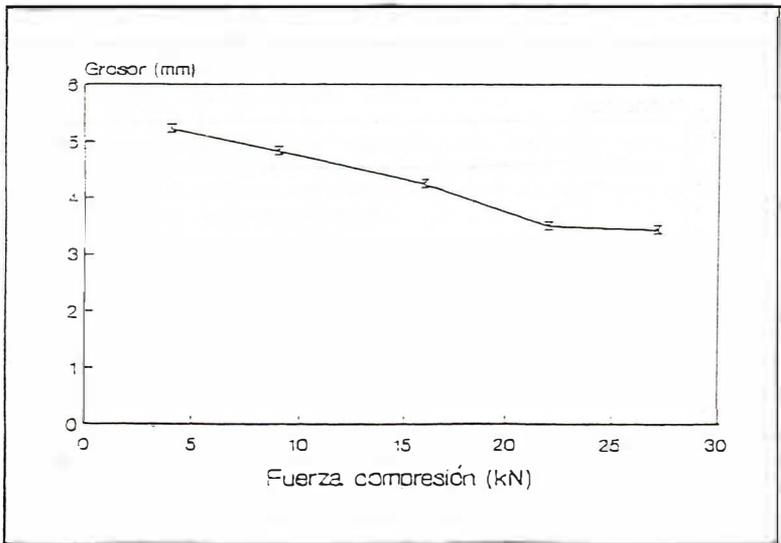


Figura nº 2
Relación fuerza de compresión con el grosor del comprimido.

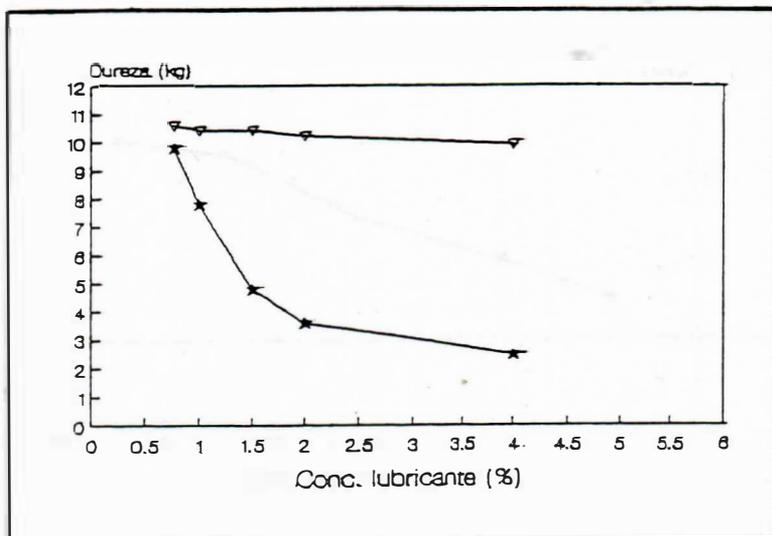


Figura nº 3

Relación concentración de lubricante con la dureza.

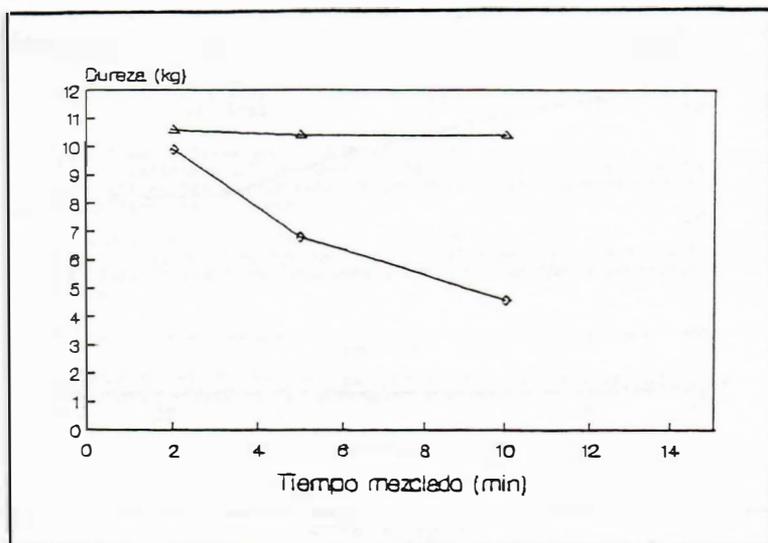


Figura nº 4

Relación tiempo de mezclado con la dureza.