

DEPARTAMENTO DE FARMACIA GALENICA

PROF DR. JOSÉ M.^a SUÑÉ

CONTRIBUCION AL ESTUDIO FISICO DE LOS COMPRIMIDOS :
ENSAYOS DE DUREZA.—II. ENSAYO DE COMPRIMIDOS DE
ELABORACION PROPIA

por

M. HERRÁEZ Y J M.^a SUÑÉ (*)

Ars Pharm. IX, 1-2 (1968)

En una primera comunicación se ensayaron comprimidos de isoniacida del mercado farmacéutico español desde un punto de vista físico (forma, dimensiones, dureza, peso, disgregabilidad) y químico (contenido activo) llegando a interesantes conclusiones en relación con las treinta muestras ensayadas y al convencimiento de la necesidad de proceder a una sistematización de las técnicas de ensayo principalmente en lo referente a número de pruebas a efectuar. Ello es lo que intentamos en esta segunda comunicación tomando como objeto de trabajo el ensayo de dureza ejercido sobre comprimidos de propia elaboración.

I.—PREPARACION DE LOS COMPRIMIDOS

Con el fin de conseguir comprimidos de características lo más estables posible y composición sencilla con objeto de que las variaciones que se obtengan en los distintos ensayos no sean atribuibles a fenómenos derivados de esta composición, se ha elegido el bicarbonato sódico, sustancia suficientemente estable, fácil de comprimir y económica. Los comprimidos se han preparado con arreglo a la fórmula y técnica siguientes

Bicarbonato sódico	969,68
Goma arábica		30,32

(*) Extracto de la tesis doctoral de D.^a Marina Herráez Dominguez, dirigida por el Prof. J M.^a Suñé. Granada 1966. Véanse además J M.^a Suñé y M. Herráez: Ars Pharm., VII 36 (1966). M. Herráez y J M.^a Suñé Ars Pharm. VIII, 335 (1967).

Técnica Se humedece con cantidad suficiente de solución de goma arábica al 1/10, se pasa por la granuladora, se deja secar, y al granulado seco se añade como lubricante talco-estearato magnésico al 20 por 100 en la proporción de 5 por 100 respecto a granulado.

Se ha utilizado una máquina de comprimir Bonals, excéntrica tipo B-MT D/M 422, con dispositivo de dosificación automático.

Se han empleado punzones de 13 mm superficie lisa, de 13 mm con escotadura diametral y de 10 mm superficie lisa.

Todos los comprimidos de 13 mm de diámetro se han obtenido con presión 4. Los de 10 mm de diámetro se han obtenido con presión 3, 4 y 5,5 con objeto de estudiar la influencia de la presión de la máquina en las características de los comprimidos.

En total se han obtenido 8 tipos de comprimidos diferentes, 4 con punzón de 13 mm y 4 con punzón de 10 mm. En el cuadro siguiente se reúnen las características de los mismos y el dispositivo utilizado para el ensayo de dureza.

CUADRO N.º 5 (*)

<u>Muestra</u>	<u>Ø mm</u>	<u>Escot.</u>	<u>Presión</u>	<u>Dosif.</u>	<u>Aparato</u>
a	13	no	4	0,78	Stokes Erweka
b	13	⊖	4	0,78	Stokes Erweka
c	13	⊕	4	0,78	Stokes Erweka
d	13	no	4	0,90	Stokes Erweka
e	10	no	4	0,47	Stokes Erweka
f	10	no	3	0,46	Stokes Erweka
g	10	no	3	0,41	Stokes Erweka
h	10	no	5,5	0,61	Stokes Erweka

II.—ENSAYOS EFECTUADOS Y TECNICAS UTILIZADAS.

Se han efectuado con todos los comprimidos ensayos individuales de peso con balanza de precisión ($\mp 0,0001$ g), dureza con los dispositivos de Stokes y Erweka y erosionabilidad mediante el disco y túbula.

Los ensayos de peso se han hecho con 100 comprimidos en cada lote, los de dureza con 50 comprimidos para cada uno de los proce-

(*) La numeración de los cuadros se hace correlativamente con los de la primera parte del trabajo con objeto de dar unidad al conjunto.

dimientos y los de erosionabilidad se han hecho para distinto núm. de comprimidos y variando el tiempo.

Las técnicas utilizadas han sido las descritas en el apartado correspondiente de la primera parte de este trabajo, y, además, las que se describen a continuación

DETERMINACION DE LA DUREZA CON EL APARATO DE ERWEKA

Se coloca el comprimido verticalmente sobre un yunque de dimensiones variables según las del comprimido. Se regula la altura del yunque hasta que el comprimido contacte con un pistón y se sigue subiendo el yunque hasta que el control eléctrico señale el exacto ajuste del comprimido. En esta posición se comienza el ensayo pulsando un mando que pone en movimiento un motor que a su vez hace deslizar un cursor por un riel consiguiendo con ello un aumento lento y uniforme de peso sobre el comprimido. Cuando el comprimido se rompe, el motor se detiene automáticamente y puede leerse en la escala la fuerza de rotura en kg.

DETERMINACION DE LA EROSIONABILIDAD MEDIANTE EL DISCO (ERWEKA)

Se pesa un determinado núm. de comprimidos previamente limpios de polvo con un pincel suave, se introducen en el disco y se conecta el aparato teniéndolo en marcha un espacio de tiempo conocido, terminado el cual se sacan los comprimidos, se limpian de polvo y se vuelven a pesar. La diferencia entre el peso inicial y el obtenido después del ensayo, constituye la pérdida por desgaste. El desgaste en este ensayo está constituido exclusivamente por polvo.

DETERMINACION DE LA EROSIONABILIDAD MEDIANTE TURBULA (ERWEKA)

El ensayo es prácticamente igual al anterior, pues consiste en determinar la pérdida de peso de los comprimidos, después de sometidos al efecto de erosión con este aparato, durante un determinado espacio de tiempo.

El desgaste en este ensayo está constituido por polvo y los fragmentos más o menos grandes separados de los comprimidos.

III.—RESULTADOS CORRESPONDIENTES A PESO Y DUREZA.

Los resultados obtenidos en las determinaciones de peso y dureza se incluyen en el cuadro siguiente como medias de 50 determinaciones y junto a ellas la desviación típica y el intervalo de confianza ($\bar{x} \pm 2s$). Este último valor estadístico sirve para eliminar los resultados erróneos, tomando los 40 primeros valores válidos para proceder al estudio de los factores que influyen las determinaciones de peso y dureza.

CUADRO NUM. 6

Muestra	Peso			Dureza			
	\bar{X}_{50}	S	$x \pm 2s$	X_{50}	S	$x \pm 2s$	
a	0,7800	0,0248	0,8296-0,7404	Stokes	9,78	1,15	12,08-7,48
a'	0,7778	0,0177	0,8132-0,7424	Erweka	8,79	1,56	11,91-5,67
b	0,7808	0,0212	0,8232-0,7384	Stokes	8,35	1,11	10,57-6,13
b'	0,7785	0,0260	0,8305-0,7265	Erweka	7,76	1,10	9,96-5,56
c	0,7831	0,0241	0,8313-0,7349	Stokes	7,33	1,39	10,11-4,55
c'	0,7743	0,0235	0,8213-0,7273	Erweka	6,95	1,55	10,05-3,83
d	0,9057	0,0358	0,9775-0,8343	Stokes	5,58	1,18	7,94-3,22
d'	0,9067	0,0392	0,9851-0,8283	Erweka	3,60	1,63	6,86-0,34
e	0,4737	0,0119	0,4975-0,4499	Stokes	6,59	0,79	8,17-5,01
e'	0,4741	0,0119	0,4979-0,4503	Erweka	5,19	0,909	6,98-3,38
f	0,4624	0,0135	0,4893-0,4353	Stokes	1,90	0,37	2,64-1,16
f'	0,4608	0,0104	0,4816-0,4416	Erweka	0,91	0,27	1,45-0,37
g	0,4175	0,0152	0,4479-0,3871	Stokes	2,46	0,42	3,30-1,62
g'	0,4138	0,0091	0,4320-0,3956	Erweka	1,52	0,50	2,52-0,52
h	0,6105	0,0125	0,6355-0,5855	Stokes	10,71	0,92	12,55-8,87
h'	0,6105	0,0144	0,6393-0,5817	Erweka	10,64	1,39	13,60-7,88

Los cuarenta valores seleccionados teniendo en cuenta el intervalo de confianza se han distribuido en ocho series de cinco valores, conservando el orden en que se obtuvieron. De cada una de las series se determina la media aritmética, la desviación típica y el error medio de la media expresado en tanto por ciento. También se obtienen la media aritmética y la desviación típica de las cuatro series de diez valores correlativos que corresponden por tanto cada uno a dos series correlativas de cinco valores, de las dos series de veinte valores y de la población total, es decir de los cuarenta valores. Estas agrupaciones se hacen tanto para los pesos como para los valores de dureza y para que sirvan de ejemplo se transcriben únicamente las correspondientes a la muestra a.

N° Peso g

Muestra a

Diámetro = 13 mm

Sin escotadura.

Presión = 4

Grosor medio = 2,96 mm.

1	0,7739	$s = 0,0052$ $\bar{x} = 0,7735$ $e \% = 0,30$	$\bar{x} = 0,7756$ $s = 0,0072$
2	0,7645		
3	0,7775		
4	0,7767		
5	0,7748		
8	0,7882	$s = 0,0088$ $\bar{x} = 0,7777$ $e \% = 0,506$	$\bar{x} = 0,7742$ $s = 0,0135$
9	0,7728		
10	0,7844		
11	0,7661		
12	0,7769		
13	0,8020	$s = 0,0190$ $\bar{x} = 0,7743$ $e \% = 1,09$	$\bar{x} = 0,7729$ $s = 0,0182$
14	0,7814		
16	0,7533		
17	0,7744		
18	0,7602		
19	0,7468	$s = 0,0194$ $\bar{x} = 0,7715$ $e \% = 1,12$	$\bar{x} = 0,7786$ $s = 0,0148$
20	0,7818		
21	0,7644		
22	0,7662		
23	0,7982		
24	0,8016	$s = 0,0181$ $\bar{x} = 0,7842$ $e \% = 1,03$	$\bar{x} = 0,7827$ $s = 0,0185$
25	0,7913		
26	0,7815		
27	0,7543		
28	0,7924		
29	0,7739	$s = 0,0209$ $\bar{x} = 0,7812$ $e \% = 1,19$	$\bar{x} = 0,7830$ $s = 0,0160$
31	0,7749		
32	0,7771		
33	0,7627		
35	0,8172		
36	0,7652	$s = 0,0086$ $\bar{x} = 0,7770$ $e \% = 0,494$	$\bar{x} = 0,7832$ $s = 0,0142$
37	0,7719		
38	0,7841		
39	0,7863		
40	0,7773		
41	0,8036	$s = 0,0142$ $\bar{x} = 0,7895$ $e \% = 0,95$	
42	0,7639		
43	0,7882		
44	0,8057		
45	0,7861		

N ^o Dureza				Muestra a	
1	9,50	$\bar{x} = 10,35$ $s = 0,74$ $e \% = 3,19$	$\bar{x} = 10,02$ $s = 0,81$	Aparato Stokes Diámetro = 13 mm Sin escotadura Presión = 4 Grosor medio = 2,96 mm.	
2	10,00				
3	11,00				
4	10,00				
5	11,25				
8	10,75	$\bar{x} = 9,70$ $s = 0,81$ $e \% = 3,73$	$\bar{x} = 9,66$ $s = 0,91$		
9	9,75				
10	8,50				
11	9,50				
12	10,00	$\bar{x} = 9,10$ $s = 0,67$ $e \% = 3,29$	$\bar{x} = 9,30$ $s = 0,90$		
13	9,50				
14	8,25				
16	8,75				
17	9,00				
18	10,00				
19	7,75	$\bar{x} = 9,50$ $s = 1,13$ $e \% = 5,31$	$\bar{x} = 9,88$ $s = 0,99$		
20	9,00				
21	10,00				
22	10,50				
23	10,25				
24	9,25	$\bar{x} = 9,85$ $s = 0,84$ $e \% = 3,81$	$\bar{x} = 9,72$ $s = 1,01$		
25	8,75				
26	10,75				
27	10,50				
28	10,00	$\bar{x} = 9,60$ $s = 1,26$ $e \% = 3,91$	$\bar{x} = 10,10$ $s = 1,02$		
29	8,75				
31	8,25				
32	11,50				
33	9,50	$\bar{x} = 10,50$ $s = 1,04$ $e \% = 4,42$	$\bar{x} = 10,47$ $s = 0,93$		
35	10,00				
36	10,00				
37	9,75				
38	9,50				
39	11,75	$\bar{x} = 10,45$ $s = 0,91$ $e \% = 3,89$			
40	11,50				
41	9,75				
42	11,50				
43	9,25				
44	10,75				
45	11,00				

IV.—ESTUDIO ESTADISTICO

1.—Significación de los valores medios de cinco ensayos (\bar{x}_5).

Con objeto de estudiar la *significación de los valores obtenidos como medias de 5 ensayos* se ha procedido a determinar la F experimental o "relación F" por el cociente entre las varianzas inter e intragrupos (la mayor dividida por la menor (°)).

$$\frac{\sum (\bar{x} - \bar{x})^2}{k-1} \quad n = \text{Varianza inter grupos}$$

$$\frac{V_1 + V_2 + V_3 + \dots + V_k}{k} = \text{Varianza intragrupos}$$

\bar{x} = Media general

\bar{x} = Medias parciales

k = núm. de series = 8

n = n.º elementos de cada serie = 5

V = varianza de cada serie = s^2

Los valores obtenidos se comparan con la F de las tablas para una probabilidad de 5 por 100, no existiendo significación cuando la F experimental es menor que la F de las tablas y existiendo significación en el caso contrario.

Como complemento a este estudio, se ha calculado también el error que se comete al tomar la media de 5 valores (\bar{x}_5) como verdadera y el % de este error referido a la media de los 40 valores (\bar{x}_{40}).

a) *Peso* Con objeto de comprobar la homogeneidad de peso de las muestras que estudiamos y su consiguiente aceptabilidad determinamos si cumplen las exigencias de U.S.P XVII y Br Ph. 1963 respecto a desviaciones en dosificación.

Ambas Farmacopeas para comprimidos de peso superior a 300 mg, que es nuestro caso, permiten una desviación máxima en el peso del $\mp 5\%$ en el 90 % de los comprimidos ensayados y de hasta el doble en el 10 % restante.

Los porcentajes de desviación obtenidos para el primero de los casos estudiados (muestra a) son los siguientes

(°) Prof. E. Sellés Martí. "Farmacia Galénica General", IV edición, Madrid 1963, pág. 436.

N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
1	0,78	11	1,79	21	2,00	31	0,65	41	3,02
2	2,98	12	0,39	22	1,76	32	0,37	42	2,06
3	0,32	13	2,82	23	2,33	33	2,19	43	1,05
4	0,42	14	0,17	24	2,76	34	0,97	44	3,29
5	0,66	15	2,84	25	1,44	35	4,76	45	0,78
6	13,48	16	3,42	26	0,19	36	1,89	46	0,69
7	5,76	17	0,71	27	3,29	37	1,03	47	2,00
8	1,05	18	2,53	28	1,58	38	0,52	48	3,11
9	0,92	19	4,25	29	0,78	39	0,80	49	7,17
10	0,56	20	0,23	30	7,47	40	0,34	50	0,71

Uno sólo de los valores, el correspondiente al núm. 6, cae fuera de los límites permitidos por aquéllas Farmacopeas y otros tres, los números 7, 30 y 49, superan el 5 por 100 de desviación sin llegar al 10 por 100. Todos ellos fueron eliminados al aplicar el intervalo de confianza ($\bar{x} \pm 2 s$).

El estudio estadístico de los valores seleccionados, agrupados en series de cinco, en el siguiente

Muestra a

$$\bar{x}_{10} = 0,7786 \quad K = 8 \quad N = 5$$

Serie	\bar{x}_s	$\bar{\bar{x}} - \bar{x}$	$(\bar{\bar{x}} - \bar{x})^2$	$V = s^2$
1	0,7735	0,0051	0,00002601	0,00002727
2	0,7777	0,0009	0,00000081	0,00007858
3	0,7743	0,0043	0,00001849	0,00036438
4	0,7715	0,0071	0,00005041	0,00037689
5	0,7842	0,0056	0,00003136	0,00033042
6	0,7812	0,0026	0,00000676	0,00043701
7	0,7770	0,0016	0,00000256	0,00007556
8	0,7895	0,0109	0,00011881	0,00028246
	$\bar{\bar{x}}_{40} = 0,7786$		$s = 0,00025621$	$s = 0,00197257$

$$V_{\text{inter.}} = \frac{0,00025621}{7} \quad 5 = 0,00018300$$

$$V_{\text{intra.}} = \frac{0,00197257}{8} = 0,00024657$$

$$F_{\text{exper}} = \frac{0,00024657}{0,00018300} = 1,34$$

$$F_{\text{tabla.}} \left(\begin{array}{c} 32/7 \\ 0,05 \end{array} \right) = 3,34$$

$F_{\text{exper.}} < F_{\text{tabla.}}$
No hay significación

$$S_s = \sqrt{V} = \sqrt{\frac{0,00025621}{7}} = 0,0060$$

Error individual al tomar una \bar{x} de 5 valores = + 0,0060, es decir 0,78 por 100 respecto a \bar{x} (0,7786).

El estudio de la significación para las medias de cinco determinaciones de peso, efectuado entre ocho series, conduce a la conclusión de que no existe significación lo cual quiere decir que cualquiera de las medias obtenidas puede considerarse como verdadera y, por tanto, que bastan cinco valores para obtener un resultado, media de los cinco, que puede aceptarse como suficientemente representativo.

El error individual de las medias de cinco valores es inferior al 1 por 100, error que consideramos aceptable en las determinaciones de peso.

b) *Dureza* Se procede al estudio de la significación de los valores obtenidos en ocho series de cinco ensayos cada una y en los casos en que existe significación se procede a la determinación de la existencia de la misma entre las cuatro series de diez valores individuales.

En todos los casos se halla también el error individual que se comete al tomar como verdadera la media de cinco determinaciones individuales.

Los estudios de significación son los siguientes

Muestra a (Stokes)

$$\bar{x}_{40} = 9,88 \quad K = 8 \quad N = 5$$

Serie	\bar{x}_5	$V = s^2$
1	10,35	0,5500
2	9,70	0,6687
3	9,10	0,4562
4	9,50	1,2812
5	9,85	0,7062
6	9,60	1,6093
7	10,50	1,0937
8	10,45	0,8562

$$F_{\text{exper}} = \frac{1,2819}{0,9026} = 1,42$$

$$F_{\text{tabla}} \left(\begin{matrix} 7/32 \\ 0,05 \end{matrix} \right) = 2,32$$

$$F_{\text{exper}} < F_{\text{tabla}}$$

No hay significación

$$s_5 = \sqrt{V} = \sqrt{\frac{1,7947}{7}} = 0,50$$

Error individual al tomar una \bar{x} de 5 valores = $\mp 0,50$, es decir, 5,06 por 100 respecto a la \bar{x} (9,88).

Muestra a' (Erweka)

$$\bar{x}_{40} = 8,91 \quad K = 8 \quad N = 5$$

Serie	\bar{x}_5	$V = s^2$
1	8,60	1,9562
2	8,80	0,4187
3	9,15	1,3000
4	8,45	2,4812
5	8,65	5,8312
6	8,65	0,9250
7	9,80	2,7312
8	9,20	2,2000

$$F_{\text{exper}} = \frac{2,2304}{0,9920} = 2,24$$

$$F_{\text{tabla}} \left(\begin{matrix} 32/7 \\ 0,05 \end{matrix} \right) = 3,34$$

$$F_{\text{exper}} < F_{\text{tabla}}$$

No hay significación

$$s_5 = \sqrt{V} = \sqrt{\frac{1,3888}{7}} = 0,44$$

Error individual al tomar una \bar{x} de 5 valores = $\mp 0,44$, correspondiente a un 4,93 por 100 respecto a \bar{x} (8,91).

Muestra b (Stokes)

$$\bar{x}_{40} = 8,15 \quad K = 8 \quad N = 5$$

Serie	\bar{x}_5	$V = s^2$
1	8,35	1,5812
2	8,05	1,7937
3	8,30	0,7312
4	7,90	0,5812
5	8,75	1,1562
6	7,80	0,6687
7	8,20	0,1687
8	7,90	0,8937

$$F_{\text{exper}} = \frac{0,9468}{0,4089} = 2,31$$

$$F_{\text{tabla}} \left(\begin{matrix} 32/7 \\ 0,05 \end{matrix} \right) = 3,34$$

$$F_{\text{exper}} < F_{\text{tabla}}$$

No hay significación

$$s_5 = \sqrt{V} = \sqrt{0,0817} = \mp 0,28$$

Error individual al tomar una \bar{x} de 5 valores = $\mp 0,28$, correspondiente a un 3,43 por 100 respecto a \bar{x} (8,15).

Muestra b' (Erweka)

$$\bar{x}_{40} = 7,61 \quad K = 8 \quad N = 5$$

Serie	\bar{x}_5	$V = s^2$
1	7,00	0,4062
2	7,00	0,0937
3	8,30	1,0125
4	7,55	1,0750
5	7,50	0,9062
6	7,55	2,2000
7	7,65	0,1125
8	8,35	0,7061

$$F_{\text{exper}} = \frac{1,2777}{0,6890} = 1,85$$

$$F_{\text{tabla}} \left(\begin{matrix} 7/32 \\ 0,05 \end{matrix} \right) = 2,32$$

$$F_{\text{exper}} < F_{\text{tabla}}$$

No hay significación

$$s_5 = \sqrt{V} = \sqrt{0,2555} = \mp 0,50$$

Error individual al tomar una \bar{x} de 5 valores = $\mp 0,50$, correspondiente a un 6,57 por 100 respecto a \bar{x} (7,61).

Muestra c (Stokes)

$$\bar{x}_{10} = 7,32 \quad K = 8 \quad K = 5$$

Serie	\bar{x}_5	$V = s^2$
1	7,25	2,5000
2	6,80	0,3562
3	7,30	1,0437
4	7,25	3,4375
5	7,60	2,4562
6	7,80	0,6937
7	7,15	1,1750
8	7,40	2,3000

$$F_{\text{exper}} = \frac{1,7452}{0,4662} = 3,94$$

$$F_{\text{tabla}} \left(\begin{matrix} 32/7 \\ 0,05 \end{matrix} \right) = 3,34$$

$$F_{\text{exper}} > F_{\text{tabla}}$$

Hay significación para una probabilidad de 5 por 100.

No hay significación para un 1 por 100.

$$s_s = \sqrt{V} = \sqrt{0,0892} = \mp 0,29$$

Error individual al tomar una \bar{x} de 5 valores = $\mp 0,29$ correspondiente a un 3,96 por 100 respecto a \bar{x} (7,32).

Como para las medias de 5 valores las diferencias resultan significativas, se ha procedido al estudio de la significación para medias de 10 valores.

$$\bar{x} = 7,32 \quad K = 4 \quad N = 10$$

Serie	\bar{x}_5	$V = s^2$
1	7,02	1,8982
2	7,27	1,9923
3	7,70	1,7688
4	7,27	1,6618

$$F_{\text{exper}} = \frac{1,8052}{1,4313} = 1,26$$

$$F_{\text{tabla}} \left(\begin{matrix} 36/3 \\ 0,05 \end{matrix} \right) = 8,60$$

$$F_{\text{exper}} < F_{\text{tabla}}$$

No hay significación

$$s_s = \sqrt{V} = \sqrt{0,1431} = \mp 0,37$$

Error individual al tomar una \bar{x} de 10 valores = $\mp 0,37$ correspondiente a un 5,05 por 100 de error respecto a \bar{x} (7,32).

Muestra c' (Erweka)

$$\bar{x}_{40} = 6,75 \quad K = 8 \quad N = 5$$

Serie	\bar{x}_5	$V = s^2$
1	7,50	1,0625
2	6,70	4,7000
3	6,95	2,5750
4	7,05	3,0750
5	6,60	3,1125
6	6,45	2,1687
7	6,45	1,8250
8	6,35	0,7687

$$F_{\text{exper}} = \frac{2,4109}{0,7555} = 3,19$$

$$F_{\text{tabla}} \left(\begin{array}{c} 32/7 \\ 0,05 \end{array} \right) = 3,34$$

$$F_{\text{exper}} < F_{\text{tabla}}$$

No hay significación para la probabilidad de 5 por 100 aunque está muy próximo a ella.

$$s_5 = \sqrt{V} = \sqrt{0,1525} = \mp 0,39$$

Error individual al tomar \bar{x} de 5 valores = $\mp 0,39$, correspondiente a un 5,77 por 100 respecto a \bar{x} (6,75).

Muestra d (Stokes)

$$\bar{x}_{40} = 5,40 \quad K = 8 \quad N = 5$$

Serie	\bar{x}_5	$V = s^2$	
1	4,65	0,3312	$F_{\text{exper}} = \frac{0,6600}{0,5921} = 1,11$
2	5,20	0,6062	
3	5,35	1,3937	$F_{\text{tabla}} \left(\begin{matrix} 7/32 \\ 0,05 \end{matrix} \right) = 2,32$
4	5,65	0,5187	
5	5,30	0,2937	$F_{\text{exper}} < F_{\text{tabla}}$
6	5,70	0,4812	
7	5,75	0,2187	
8	5,60	0,8937	

No hay significación para la probabilidad de 5 por 100.

$$s_5 = \sqrt{V} = \sqrt{0,1328} = \mp 0,36$$

Error individual al tomar una \bar{x} de 5 valores = $\mp 0,36$, correspondiente a un 6,66 por 100 respecto a \bar{x} (5,40).

Muestra d' (Erweka)

$$\bar{x}_{40} = 3,59 \quad K = 8 \quad N = 5$$

Serie	\bar{x}_5	$V = s^2$	
1	4,10	0,6750	$F_{\text{exper}} = \frac{1,5050}{1,2241} = 1,22$
2	4,35	2,7687	
3	2,80	0,2000	$F_{\text{tabla}} \left(\begin{matrix} 7/32 \\ 0,05 \end{matrix} \right) = 2,32$
4	3,50	1,5937	
5	3,70	1,8562	$F_{\text{exper}} < F_{\text{tabla}}$
6	3,95	1,5437	
7	4,45	1,0750	
8	2,90	0,0812	

No hay significación para un 5 por 100 de probabilidad.

$$s_5 = \sqrt{V} = \sqrt{0,3004} = \mp 0,54$$

Error individual al tomar una \bar{x} de 5 valores = $\mp 0,54$ correspondiente a un 15,04 por 100 respecto a \bar{x} (3,59).

Muestra e (Stokes)

=				
$\bar{x}_{40} = 6,27$			$K = 8$	$N = 5$
Serie	\bar{x}_5	$V = s^2$		
1	6,40	0,4250	$F_{\text{exper}} = \frac{0,4773}{0,4287}$	1,11
2	6,50	0,3750		
3	6,25	0,5625	$F_{\text{tabl}} \left(\begin{matrix} 32/7 \\ 0,05 \end{matrix} \right) = 3,34$	
4	6,65	0,5187		
5	7,15	0,5500		
6	6,95	0,3250	$F_{\text{exper}} < F_{\text{tabla}}$	
7	6,75	0,1250		
8	6,75	0,9375		

No hay significación para 5 por 100 de probabilidad.

$$s_5 = \sqrt{V} = \sqrt{0,0857} = \mp 0,29$$

Error individual al tomar una \bar{x} de 5 valores = $\mp 0,29$, correspondiente a un 4,34 por 100 respecto a \bar{x} (6,67)

Muestra e' (Erweka)

=				
$\bar{x}_{40} = 5,19$			$K = 8$	$N = 5$
Serie	\bar{x}_5	$V = s^2$		
1	5,20	0,1687	$F_{\text{exper}} = \frac{0,5695}{0,4277} = 1,33$	
2	5,35	0,5500		
3	5,25	0,6250	$F_{\text{tabla}} \left(\begin{matrix} 32/7 \\ 0,05 \end{matrix} \right) = 3,34$	
4	5,50	0,2187		
5	4,55	0,6687		
6	5,40	0,8937	$F_{\text{exper}} < F_{\text{tabla}}$	
7	5,05	0,7625		
8	5,20	0,6687		

No hay significación para 5 por 100 de probabilidad

$$s_5 = \sqrt{V} = \sqrt{0,0855} = \mp 0,29$$

Error individual al tomar una \bar{x} de 5 valores = $\mp 0,29$, correspondiente a un 5,60 por 100 respecto a \bar{x} (5,19).

Muestra f (Stokes)

Serie	\bar{x}_5	$V = s^2$	
1	1,75	0,0625	$F_{\text{exper}} = \frac{0,6660}{0,0832} = 1,47$ $F_{\text{tabla}} \left(\begin{matrix} 7/32 \\ 0,05 \end{matrix} \right) = 2,32$ $F_{\text{exper}} < F_{\text{tabla}}$
2	2,10	0,0812	
3	1,95	0,0750	
4	2,00	0,0937	
5	1,65	0,0187	
6	1,75	0,0937	
7	1,95	0,1287	
8	2,00	0,1125	

No hay significación para 5 por 100 de probabilidad

$$s_5 = \sqrt{V} = \sqrt{0,0246} = \mp 0,15$$

Error individual al tomar la \bar{x} de 5 valores = $\mp 0,15$, correspondiente a un 7,93 por 100 respecto a \bar{x} (1,89).

Muestra f (Erweka)

Serie	\bar{x}_5	$V = s^2$	
1	0,85	0,0187	$F_{\text{exper}} = \frac{0,0205}{0,0171} = 1,19$ $F_{\text{tabla}} \left(\begin{matrix} 7/32 \\ 0,05 \end{matrix} \right) = 2,32$ $F_{\text{exper}} < F_{\text{tabla}}$
2	0,90	0,0187	
3	0,90	0,0500	
4	0,90	0,0187	
5	0,75	0,0000	
6	0,75	0,0000	
7	0,85	0,0187	
8	0,80	0,0125	

No hay significación para 5 por 100 de probabilidad.

$$s_5 = \sqrt{V} = \sqrt{0,0041} = \mp 0,06$$

Error individual al tomar una \bar{x} de 5 valores = $\mp 0,06$, correspondiente a un 7,50 por 100 respecto a \bar{x} (0,84).

Muestra g (Stokes)

$$\bar{x}_{40} = 2,44 \quad K = 8 \quad N = 5$$

Serie	\bar{x}_5	$V = s^2$
1	2,35	0,0112
2	2,60	0,1750
3	2,40	0,0500
4	2,60	0,0500
5	2,50	0,1562
6	2,35	0,0812
7	2,30	0,1062
8	2,45	0,3250

$$F_{\text{exper}} = \frac{0,1281}{0,0659} = 1,91$$

$$F_{\text{tabla}} \left(\begin{array}{c} 32/7 \\ 0,05 \end{array} \right) = 3,34$$

$$F_{\text{exper}} < F_{\text{tabla}}$$

No hay significación para 5 por 100 de probabilidad.

$$s_5 = \sqrt{V} = \sqrt{0,0131} = \mp 0,11$$

Error individual al tomar una \bar{x} de 5 valores = $\mp 0,11$, correspondiente a un 4,50 por 100 respecto a \bar{x} (2,44).

Muestra g' (Erweka)

$$\bar{x}_{40} = 1,54 \quad K = 8 \quad N = 5$$

Serie	\bar{x}_5	$V = s^2$
1	1,75	0,8437
2	1,50	0,2187
3	1,70	0,1687
4	1,65	0,2062
5	1,40	0,2687
6	1,45	0,0750
7	1,45	0,3875
8	1,40	0,3312

$$F_{\text{exper}} = \frac{0,3124}{0,0991} = 3,15$$

$$F_{\text{tabla}} \left(\begin{array}{c} 32/7 \\ 0,05 \end{array} \right) = 3,34$$

$$F_{\text{exper}} < F_{\text{tabla}}$$

No hay significación para 5 por 100 de probabilidad pero se está próximo a ella.

$$s_5 = \sqrt{V} = \sqrt{0,0198} = \mp 0,14$$

Error individual al tomar una \bar{x} de 5 valores = $\mp 0,14$ correspondiente a un 9,09 por 100 respecto a \bar{x} (1,54).

Muestra h (Stokes)

Serie	\bar{x}_5	$V = s^2$	$\bar{x}_{40} = 10,73$	$K = 8$	$N = 5$
1	10,90	1,3312			
2	10,65	0,9875			
3	10,75	0,8750			
4	10,55	0,3250			
5	10,90	1,9561			
6	10,70	0,5437			
7	10,80	0,8875			
8	10,60	1,2062			

$$F_{\text{exper}} = \frac{1,0140}{0,0855} = 11,85$$

$$F_{\text{tabla}} \left(\begin{matrix} 32/7 \\ 0,01 \end{matrix} \right) = 5,90$$

$$F_{\text{exper}} > F_{\text{tabla}}$$

Hay significación incluso para la probabilidad de 1 por 100.

$$s_5 = \sqrt{V} = \sqrt{0,0171} = \mp 0,12$$

Error individual al tomar una \bar{x} de 5 valores = $\mp 0,12$, correspondiente a un 1,11 por 100 respecto a \bar{x} (10,73).

Dada la existencia de significación entre las medias de series de 5 valores se procede a determinarla para las medias de 10 valores experimentales.

Serie	\bar{x}_5	$V = s^2$	$\bar{x} = 10,73$	$K = 4$	$N = 10$
1	10,77	1,0479			
2	10,65	0,5444			
3	10,80	1,1222			
4	10,70	0,9416			

$$F_{\text{exper}} = \frac{0,4140}{0,0460} = 9,00$$

$$F_{\text{tabla}} \left(\begin{matrix} 36/3 \\ 0,05 \end{matrix} \right) = 8,60$$

$$F_{\text{exper}} > F_{\text{tabla}}$$

Hay significación aunque poca.

Continúa habiendo significación entre las medias, ahora de 10 determinaciones individuales.

Muestra h' (Erweka)

	$\bar{x}_{40} = 10,51$	$K = 8$	$N = 5$	
Serie	\bar{x}_5	$V = s^2$		
1	11,20	0,6062		
2	10,35	0,8625		$F_{\text{exper}} = \frac{1,4920}{0,8413} = 1,77$
3	9,85	1,3937		
4	9,70	0,1062		$F_{\text{tabla}} \left(\begin{matrix} 7/32 \\ 0,05 \end{matrix} \right) = 2,32$
5	10,85	1,8937		
6	10,40	0,7062		
7	10,65	0,9562		$F_{\text{exper}} < F_{\text{tabla}}$
8	11,10	0,2062		

No hay significación para 5 por 100 probabilidad.

$$s_5 = \sqrt{V} = \sqrt{0,2984} = \mp 0,54$$

Error individual al tomar una \bar{x} de 5 valores = $\mp 0,54$, correspondiente a un 5,13 por 100 respecto a \bar{x} (10,51).

En el cuadro siguiente se reúnen los valores estadísticos correspondientes a los ensayos efectuados.

CUADRO N° 7

Muestra	\bar{x}	F_{exper}	F_{tabla}	Significación		$s_5(\pm)$	$s_5\%$
				(0,05)	(0,01)		
a	9,88	1,42	2,32	no		0,50	5,06
a'	8,91	2,24	3,34	no	—	0,44	4,93
b	8,15	2,31	3,34	no	—	0,28	3,43
b'	7,61	1,85	2,32	no	—	0,50	6,57
c	7,32	3,91	3,34	si	no	0,29	3,96
c'	6,75	3,19	3,34	no	—	0,39	5,77
d	5,40	1,11	2,32	no	—	0,36	6,66
d'	3,59	1,22	2,32	no	—	0,54	15,04
e	6,67	1,11	3,34	no	—	0,29	4,34
e'	5,19	1,33	3,34	no	—	0,29	5,60
f	1,89	1,47	2,32	no		0,15	7,93
f'	0,84	1,19	2,32	no		0,06	7,50
g	2,44	1,91	3,34	no		0,11	4,50
g'	1,54	3,15	3,34	no	—	0,14	9,09
h	10,73	11,85	3,34	si	si	0,12	1,11
h'	10,51	1,77	2,32	no		0,54	5,13

El estudio de la significación en cada uno de los diferentes grupos indica

a).—Que en 12 de los 16 tipos de ensayos que se estudian, las diferencias son claramente no significativas, pudiéndose afirmar que para ellas son suficientes cinco determinaciones para obtener un valor representativo.

b).—Que las diferencias son significativas, cuando se trata de comprimidos con escotadura diametral y se determina su dureza con el aparato Erweka colocando la escotadura en posición perpendicular a la dirección en que se ejerce la presión. Cuando la escotadura se coloca en la misma dirección en que es ejercida la presión y determinando la dureza también con el Erweka, no hay significación entre las diferencias que resultan de los distintos grupos de 5 valores, pero se está muy próximo a ella. Para estos mismos ensayos con el aparato Stokes, las diferencias entre los grupos no son significativas. Esto parece indicar, que el aparato Erweka es menos preciso en lo referente a comprimidos con escotadura diametral y serían necesarios más de 5 ensayos para llegar a un valor que se pudiera tomar como representativo.

c).—Que se está muy próximo a la significación cuando la dureza se determina con el Erweka, para una serie cuya dureza media (correspondiente a 40 valores) es de 1,54 kg. Hay que atribuirlo a que los comprimidos de este grupo son mucho más irregulares en su dureza, puesto que para otros de menor dureza no hay significación utilizando el mismo aparato. Serían necesarios más de 5 ensayos para llegar a diferencias no significativas.

d).—Que existe significación incluso para la probabilidad de 0,01 cuando las determinaciones se hacen con el aparato Stokes y la dureza media de 40 valores corresponde a 10,73 kg. La interpretación que se puede dar a este hecho es que para valores elevados de dureza el aparato pierde precisión debido a que la elasticidad del muelle que transmite la fuerza de rotura no sea todo lo regular que sería de desear. Por otra parte el cálculo de errores nos da un valor de $\mp 0,12$ al tomar una media de cinco valores y un porcentaje de error respecto a la media total de 1,11 por 100. Estos valores, los más bajos obtenidos, están de acuerdo con lo expuesto, debido a que los valores de dureza obtenidos son muy próximos porque el muelle se comprime con mayor dificultad a medida que aumenta la fuerza ejercida y las divisiones de la escala no se corresponden con ella. En este mismo tipo de comprimidos, al determinar su dureza con el aparato Erweka, resultan diferencias no significativas, ya que por el sistema de aumento de presión utilizado no existe el inconveniente del muelle.

Que la causa de error se encuentra en el aparato Stokes se comprueba por el hecho de que agrupando los valores en series de 10 y determinando la significación entre ellos las diferencias siguen siendo significativas.

2.—Significación inter-ensayos Influencia de factores.

Para conocer la influencia de las distintas variables sobre la dureza de los comprimidos, se ha procedido en primer lugar a la comparación estadística de medias, que nos llevan a conocer si las diferencias entre ellas (dos a dos) son significativas.

Para ello se ha calculado la "t" de acuerdo con la fórmula siguiente (*).

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s_d} \sqrt{n/2}$$

en la que \bar{x}_1 y \bar{x}_2 son las medias de 40 determinaciones correspondientes a los grupos que vamos a comparar

$$s_d = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

y n = número de determinaciones (40 en todos los casos).

Una vez hallada la "t" se procede a su comparación con la "t" de las tablas de Fischer para 78 grados de libertad (dos veces 40 - 1) y una probabilidad de 0,05 que tiene un valor de 1,96, resultando las diferencias significativas cuando la t calculada es mayor que la de las tablas y no significativas en el caso contrario.

Con objeto de poder tener una visión de conjunto de los ensayos de dureza, realizados con los distintos tipos de comprimidos, se han reunido en un cuadro, junto a los valores medios de dureza obtenidos, las variables cuya influencia en la dureza pretendemos conocer, como son diámetro, altura, presencia o ausencia de escotadura, posición de la misma cuando existe en el momento de la determinación, presión de la máquina, peso y aparato utilizado en la determinación.

(*) E. SELLÉS MARTÍ.—"Farmacia Galénica General", IV edición, Madrid 1963, pág. 422.

CUADRO N.º 8

Muestra	Ø mm	H mm	Sin escot.	Escotadura		Pre- sión	Peso	Dureza	
				vert.	horiz.			Stokes	Erweka
a	13	2,96	+			4	0,7786	9,88	
a'	13	2,96	+			4	0,7791		8,91
b	13	2,95			+	4	0,7808	8,15	
b'	13	2,95		+		4	0,7799	7,61	
c	13	2,94			+	4	0,7791		7,32
c'	13	2,94		+		4	0,7758	—	6,75
d	13	3,75	+			4	0,8998	5,40	
d'	13	3,75	+			4	0,9059		3,59
e	10	3,11	+			4	0,4754	6,67	
e'	10	3,11	+			4	0,4741		5,19
f	10	3,39	+			3	0,4630	1,90	
f'	10	3,39	+			3	0,4596	—	0,84
g	10	2,94	+			3	0,4158	2,44	
g'	10	2,94	+			3	0,4140	—	1,54
h	10	3,98	+			5,5	0,6115	10,73	
h'	10	3,98	+			5,5	0,6115		10,51

Las muestras *a*, *a'* se han obtenido con la misma dosificación de la máquina.

Las *d* y *d'* difieren de las anteriores en la dosificación.

Las *e*, *e'*, *f* y *f'* han sido obtenidas con la misma dosificación, pero distinta presión de máquina.

Las *g* y *g'* difieren de las *f*-*f'* solamente en la dosificación.

El estudio de este cuadro unido a los valores estadísticos obtenidos para la "t" nos permite hacer las siguientes consideraciones de carácter general.

a) *Influencia del aparato en los valores de dureza.*

El estudio estadístico previo nos indica que en todos los tipos de comprimidos, excepto uno, las diferencias de los valores de dureza con uno y otro aparato son significativas para la probabilidad de 0,05.

Esta diferencia consiste en que la dureza que se obtiene con el dispositivo Stokes es siempre mayor que la obtenida con el aparato Erweka, siendo el porcentaje de esta diferencia tanto menor cuanto mayor es la dureza de los comprimidos.

Stokes	Erweka	$t_{exp.}$	% de variación.
10,73	10,51	1,03	2,05
9,88	8,91	3,58	9,81
8,15	7,32	3,40	10,18
7,61	6,75	3,20	11,28
6,67	5,19	9,31	22,18
5,40	3,59	3,77	33,52
2,44	1,53	9,24	36,88
1,90	0,84	19,74	55,78

Sólo en el primero de los casos apuntados, la $t_{exp.}$ es menor que la de las tablas, no siendo significativas por tanto las diferencias entre los valores de uno y otro aparato, para este tipo de comprimidos, que corresponde a los de mayor dureza.

b) *Influencia de la presencia de escotadura y de la posición de la misma en el momento de la determinación.*

Aparato	Sin escot.	Escot. horiz.	Escot. vert.	$T_{exp.}$	Significación
Stokes	9,88	8,15	—	8,14	Si
Stokes	9,88	—	7,61	10,91	Si
Erweka	8,91	7,31	—	5,34	Si
Erweka	8,81	—	6,75	6,75	Si
Stokes	—	8,15	7,61	2,65	Si
Erweka	—	7,32	6,75	1,88	No

La presencia de escotadura hace disminuir la dureza de los comprimidos, siendo significativas las diferencias de la dureza entre los comprimidos con escotadura, y los que carecen de ella.

La posición de la escotadura respecto a la dirección de la presión de rotura, hace variar los valores de dureza de tal forma que cuando la escotadura es perpendicular a la dirección en que se ejerce la presión, la dureza es mayor que cuando la escotadura es colocada en la misma dirección de la presión. Sin embargo las diferencias de los valores de dureza existentes para una y otra posición son significativas para el aparato Stokes pero no lo son para el Erweka.

c) *Influencia de la dosificación de la máquina de comprimir*

Aparato	Dosificación		Dureza	t_{exper}	Significac.
	Peso	Grosor			
Stokes	0,7786	2,96	9,88	22,75	Si
	0,8998	3,75	5,40		
Stokes	0,4630	3,39	1,90	7,54	Si
	0,4158	2,94	2,44		
Erweka	0,7791	2,96	8,91	18,58	Si
	0,9059	3,75	3,59		
Erweka	0,4596	3,39	0,84	8,23	Si
	0,4140	2,94	1,54		

La t de las tablas sigue siendo 1,96 puesto que se comparan siempre grupos de 40 determinaciones y se busca una probabilidad de 0,05.

La comparación estadística de los grupos en los que lo único que varía es la dosificación de la máquina de comprimir, indica que las diferencias que se obtienen en los valores de dureza, son significativas.

Si la dosificación se aumenta, conservando invariables el resto de las características, la dureza disminuye, y a la inversa.

d) *Influencia de la presión de la máquina de comprimir*

Aparato	Presión	Dureza	t_{exp}	Significac.
Stokes	4	6,67	40,23	Si
	3	1,90		
Erweka	4	5,19	37,99	Si
	3	0,98		

La variación de la presión con que se comprime manteniendo constante la dosificación origina comprimidos cuya altura varía ligeramente mientras que la dureza experimenta una variación considerable.

Si la presión se modifica disminuyéndola una división de la máquina, la altura de los comprimidos aumenta levemente y la dureza disminuye en un 71,51 por 100 en el aparato Stokes y en un 83,81 por 100 con el Erweka.

e) *Influencia del diámetro.*

Para estudiar la influencia del diámetro sobre la dureza de los comprimidos se han comparado los valores correspondientes a las muestras a - e y a' - e' del cuadro resumen.

Aparato	Diámetro	Dureza	t _{exp}	Significac.
Stokes	13	9,88	17,08	Si
	10	6,67		
Erweka	13	8,91	14,84	Si
	10	5,19		

Podría pensarse no sólo en el diámetro como causa de influencia en la dureza, sino también en el peso por cuanto se relaciona con otra característica física que es la densidad o "compacidad" de los comprimidos. Por ello se ha calculado la relación de estas variables de la forma siguiente.

$$\frac{F_1}{F_2} = \frac{V_1 D_1}{V_2 D_2} = \frac{r_1^2 h_1 D_1}{r_2^2 h_2 D_2} = \frac{125}{78} \times \frac{D_1}{D_2}$$

$$\frac{0,7785}{0,4754} = \frac{12,55}{78} \frac{D_1}{D_2}, \frac{D_1}{D_2} = 1,02$$

$$\frac{0,7791}{0,4741} = \frac{125}{78} \frac{D_1}{D_2}, \frac{D_1}{D_2} = 1,02$$

Esto indica que la densidad o "compacidad" de los comprimidos es prácticamente la misma en los dos tipos ensayados y por tanto esta característica física del comprimido depende sólo de la fuerza de compresión.

Por tanto, teniendo en cuenta que en los comprimidos que comparamos varía solamente el peso en función exclusiva del diámetro, puesto que la altura es y también la "compacidad" la misma aproximadamente, podemos afirmar que al aumentar el diámetro, aumenta la dureza.

Por otra parte la relación de pesos, que coincide con la de volúmenes supuestas las densidades iguales, puede compararse con la de dureza para ver si existe alguna relación. Los valores obtenidos son los siguientes

$$\frac{0,7786}{0,4754} = 1,63 \text{ relación de pesos para comprimidos ensayados con el Stokes}$$

$$\frac{9,88}{6,67} = 1,48 \text{ relación de durezas para el Stokes.}$$

$$\frac{0,7791}{0,4741} = 1,64 \text{ relación de pesos para el Erweka.}$$

$$\frac{8,91}{5,19} = 1,63 \text{ relación de durezas para el Erweka.}$$

En efecto, la relación de pesos coincide prácticamente con la de las durezas obtenidas con el dispositivo Erweka y es ligeramente superior (10 por 100 aproximadamente) cuando se utiliza el Stokes.

V.—Ensayos de Erosionabilidad.

Con objeto de estudiar la relación existente entre el desgaste, el número de comprimidos de un ensayo y el tiempo que están sometidos a la acción de la erosión los ensayos han sido realizados, tanto para el procedimiento del disco como para el de la turbula, con 10, 15, 20 y 30 comprimidos de una misma partida y durante 5, 7,5, 10, 20 y 30 minutos.

Los resultados obtenidos se reúnen en los siguientes cuadros

CUADRO N° 9

Erosionabilidad con disco

N° de compr.	Tiempo (minutos)	P inicial	P final	Pérdida de peso	Erosionabilidad (%)
10	5	7,8626	7,7976	0,0650	0,82
	7,5	7,7106	7,6180	0,0926	1,20
	10	7,6730	7,5554	0,1176	1,53
	20	7,6084	7,4234	0,1850	2,43
	30	7,8204	7,5804	0,2400	3,06
15	5	11,6124	11,5200	0,0924	0,79
	7,5	11,6360	11,4944	0,1424	1,22
	10	11,5298	11,3564	0,1734	1,40
	20	11,6150	11,3614	0,2536	2,19
	30	11,3868	11,0810	0,3058	2,68
20	5	15,4810	15,3676	0,1134	0,73
	7,5	15,3778	15,2190	0,1588	1,03
	10	15,4642	15,2470	0,2172	1,40
	20	15,4260	15,0942	0,3318	2,57
	30	15,3670	14,9718	0,3952	2,57
30	5	23,2196	23,0550	0,1646	0,70
	7,5	23,0746	22,8490	0,2256	0,97
	10	23,0724	22,7740	0,2984	1,29
	20	23,1100	22,6082	0,5018	2,18
	30	23,2398	22,6330	0,6068	2,61

CUADRO N° 10

Erosionabilidad (%) con disco Resumen

N.º de compr.	Tiempo en minutos				
	5	7,5	10	20	30
10	0,82	1,20	1,53	2,43	3,06
15	0,79	1,22	1,40	2,19	2,68
20	0,73	1,03	1,40	2,15	2,57
30	0,70	0,97	1,29	2,18	2,61

CUADRO N° 11

Erosionabilidad con Túrbitula

N.º de compr	Tiempo (minutos)	P inicial	P final	Pérdida de peso	Erosiona- bilidad (%)	Comprim. rotos
10	5	7,7156	6,9302	0,7854	1,02	1
	7,5	7,7358	6,5172	1,2172	15,73	1
	10	7,7680	5,4486	2,3194	29,85	5
	20	7,7316	4,7012	3,0304	39,19	6
	30	7,6990	4,0160	3,6824	47,82	6
15	5	11,6590	10,3300	1,3290	11,39	2
	7,5	11,6288	9,9488	1,6800	14,44	2
	10	11,6232	9,1410	2,4822	21,35	6
	20	11,6764	7,8116	3,8648	33,09	7
	30	11,4460	6,3946	5,0514	44,13	13
20	5	15,4064	13,8844	1,5220	9,89	1
	7,5	15,3808	12,9912	2,3896	14,87	4
	10	15,2546	12,0974	3,1572	20,69	7
	20	15,3708	10,4864	4,8844	35,03	9
	30	15,4954	9,2066	6,2888	40,58	15
30	5	23,4372	21,0578	2,3794	10,23	2
	7,5	23,2090	19,6616	3,5474	10,97	6
	10	23,1500	18,6956	4,4544	19,24	9
	20	23,1900	17,0210	6,1690	26,60	9
	30	23,3900	15,7514	7,6386	32,65	16

CUADRO N° 12

Erosionabilidad (%) con Túrbulas. Resumen

N° de compr	Tiempo en minutos				
	5	7,5	10	20	30
10	1,02	15,73	29,85	39,19	47,82
15	11,39	14,44	21,35	33,09	44,13
20	9,87	14,87	20,69	35,03	40,58
30	10,23	10,97	19,24	26,60	32,65

De la consideración de los datos obtenidos con el disco se deduce

- a) Para un número determinado de comprimidos, el desgaste aumenta con el tiempo de duración del ensayo.
- b) Para un tiempo de 5, 7,5 y 10 minutos, el desgaste disminuye al aumentar el número de comprimidos utilizados en el ensayo en tanto que cuando la duración se prolonga a 20 ó 30 minutos, el desgaste máximo corresponde al menor número de comprimidos (10) y el mínimo se obtiene con el ensayo con 20 comprimidos aumentando de nuevo, aunque ligeramente, cuando se utilizan 30 comprimidos.

Opinamos que deberán utilizarse para la técnica del disco de 10 a 20 comprimidos y el tiempo elegible entre 5 y 7,5 minutos, intervalos en los que se maniene la progresión o regresión lineal.

Los valores obtenidos por el procedimiento de la *túrbulas*, comparativa con los hallados por el método del disco, son mucho más elevados y, además, en todos los casos existe rotura de comprimidos que aumenta con el número de los empleados en el ensayo y principalmente con el tiempo de tal manera que habrá que considerar que este ensayo realizado durante más de 5 minutos es excesivo.

Por lo que respecto al número de comprimidos más adecuado tal vez pudiera considerarse aquel que correspondiera a un peso de 15 a 20 gramos.

Debido a la mencionada rotura de comprimidos en el método que emplea la *túrbulas* opinamos que es más aconsejable el procedimiento del disco, aun cuando los valores que con él se obtienen sean excesivamente reducidos.

CONCLUSIONES

1.—El estudio estadístico entre las medias de cinco determinaciones de peso demuestra que no existe significación, es decir, que cualquiera de ellas puede considerarse aceptable y, por tanto, que basta obtener cinco valores para llegar a una media que puede aceptarse como suficientemente representativa. El error de tal media es inferior al 1 por 100 lo que consideramos también aceptable para determinaciones de peso.

2.—El estudio estadístico de los valores de dureza indica que en 14 de los 16 tipos de ensayos efectuados, es decir en el 87,5 por 100 de los casos, no existe significación entre las medias de cinco determinaciones, es decir, que cualquiera de ellas puede aceptarse y que, por tanto, son suficientes cinco valores para obtener una media suficientemente representativa.

3.—Existe significación o se está muy próximo a ella cuando los comprimidos ensayados poseen escotadura y se utiliza el aparato Erweka en la determinación. No existe para medias de 10 valores por lo que deben aconsejarse diez determinaciones para comprimidos con escotadura ensayados con el aparato Erweka.

4.—Existe significación, incluso entre medias de 10 determinaciones (aunque en este caso ya se está próximo a la no significación), cuando la dureza se determina con el dispositivo de Stokes y su valor es de 10,73 kg, el más elevado ensayado. Lo atribuimos a imprecisión del aparato para durezas elevadas debido a defectuosa elasticidad del muelle para tales valores lo que nos confirma el 1,11 por 100 de error referido a la media total, el más bajo de los obtenidos. Con el Erweka las diferencias no son significativas ya para medias de cinco valores lo que explicamos por el sistema de romana del dispositivo frente al muelle del Stokes.

5.—Los valores de dureza obtenidos con el Stokes son siempre mayores que los obtenidos con el Erweka siendo la diferencia porcentual entre ambos tanto menor cuanto mayor es la dureza de los comprimidos para llegar a igualarse prácticamente, no existencia de significación, al alcanzar valores superiores a 10,5.

6.—La presencia de escotadura disminuye de manera significativa los valores de dureza. La posición perpendicular de la escotadura respecto a la dirección de la presión, determina una dureza algo mayor que cuando se halla en la misma dirección pero sólo con diferencias significativas en el dispositivo Stokes.

7.—El aumento de dosificación en la máquina de comprimir, manteniendo invariables los restantes factores, trae consigo una disminución significativa en los valores de dureza y, viceversa, la disminución de dosificación aumenta de dureza.

8.—La modificación de la presión de la máquina de comprimir al obtener los comprimidos, manteniendo constante la dosificación de la

misma, influye poco en la altura pero de manera notable y significativa en la dureza. La disminución de la presión en una unidad de la máquina disminuye en más del 70 por 100 la dureza del comprimido.

9.—La dureza de los comprimidos aumenta con el *diámetro*, siempre que se mantengan los demás factores, tanto si se determina con el Stokes como con el Erweka.

10.—Para un número determinado de comprimidos la *erosionabilidad* aumenta con el tiempo de duración del ensayo tanto por el procedimiento del disco de Erweka como por el de la túbula. Sin embargo, en el último, también aumenta el número de unidades rotas lo que invalida el ensayo.

11.—Para determinar la *erosionabilidad mediante el disco* de Erweka consideramos de 10 a 20 comprimidos el número más conveniente y un tiempo de 5 a 7,5 minutos, intervalos entre los que se mantiene la progresión o regresión lineal de la *erosionabilidad*

12.—La determinación de *erosionabilidad por el método de la túbula* deberá hacerse con un número de comprimidos de peso total comprendido entre 15 y 20 gramos durante un tiempo máximo de 5 minutos.

13.—El dispositivo de *disco* de Erweka se muestra superior al de *túbula* para determinar la *erosionabilidad* de comprimidos debido a la rotura de unidades en el de túbula si bien los valores que se obtienen con el de disco han de considerarse excesivamente reducidos.

RESUMEN

En esta segunda comunicación al estudio físico de los comprimidos se ensaya peso y dureza de comprimidos de diferente tamaño, con o sin escotadura diametral, preparados con diferente presión y diferente dosificación, con objeto de fijar el mínimo número de pruebas a efectuar para alcanzar un valor estadísticamente aceptable y de establecer la influencia en la dureza de los comprimidos de los factores antes enumerados.

Se estudia asimismo el ensayo de *erosionabilidad* con el disco de Erweka y la túbula, fijando condiciones de número de comprimidos en cada ensayo y tiempo de duración del mismo para llegar a valores aceptables.

RESUMEN

Dans cette seconde communication sur l'étude physique des comprimés, nous déterminons le poids et la dureté de comprimés de différentes tailles, avec ou sans rainure et préparés à pressions et dosages différents, afin de fixer le nombre minimum valable. Nous voulons déterminer ainsi l'influence de ces facteurs sur la dureté des comprimés.

L'essai de résistance à l'érosion est étudié aussi, en utilisant le disque d'Erweka et la turbula, afin de déterminer les conditions, nombre de comprimés utilisés et durée de l'essai nécessaires pour considérer acceptables les résultats obtenus.

SUMMARY

In this second communication on the physical studie of tablets, the weight and hardness of tablets of different size, with or without diametrical cut, prepared with a different pressure and dosification, are tested, with the aim of selting the minimum number of trials to be made for reaching a statistically acceptable value and to establish the influence of the above mentioned factors on the hardness of the tablets.

Likerwise, the test of erosionability with the Erweka disk and the turbula is studied, setting conditions of the number of tablets in each trial and the time duration for arriving at acceptable value.

Granada, Enero 1968